







# ELASTOGRAFIA HEPÁTICA GUIA PRÁTICO

2ª EDIÇÃO

SÃO PAULO  
2022



Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS/SP  
Coordenadoria de Controle de Doenças –  
CCD Secretaria de Estado da Saúde – SP

Centro de Vigilância Epidemiológica  
“Professor Alexandre Vranjac”  
Programa Estadual de Hepatites Virais  
Coordenadoria de Controle de Doenças –  
CCD Secretaria de Estado da Saúde – SP

**ELASTOGRAFIA HEPÁTICA**  
**GUIA PRÁTICO**

2ª EDIÇÃO

SÃO PAULO  
2022

## **Secretaria de Estado da Saúde – SP**

Coordenadoria de Controle de Doenças – CCD  
Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS/SP  
Programa Estadual de IST/AIDS de SP

## **Coordenadores do Programa Estadual de IST/AIDS de SP**

Alexandre Gonçalves - Coordenador  
Arthur O. Kalichman - Adjunto  
Maria Clara Gianna – Adjunta  
Rosa Alencar Souza – Adjunta

## **Secretaria de Estado da Saúde – SP**

Coordenadoria de Controle de Doenças – CCD  
Centro de Vigilância Epidemiológica “Professor Alexandre Vranjac”  
Programa Estadual de Hepatites Virais  
Sirlene Caminada – Coordenadora

## **Comissão científica**

Dimas Carnaúba Junior  
Patrícia Maria Bezerra Xavier  
Paulo Roberto Abrão Ferreira  
Simone Barros Tenore  
Vera Cavalcante Magalhães

## **Autores**

Dimas Carnaúba Junior  
Paulo Roberto Abrão Ferreira  
Simone Barros Tenore  
Vera Cavalcante Magalhães

## **Projeto gráfico**

Ponto Maior Editoração | <https://pontomaior.com.br> | @pontomaiordesign

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
(CÂMARA BRASILEIRA DO LIVRO, SP, BRASIL)  
Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964

Elastografia hepática: guia prático / Dimas Carnaúba Junior ... [et al.]. -- 2. ed. --  
São Paulo : CRT DST / Aids, 2022.

Outros autores:  
Paulo Roberto Abrão Ferreira, Simone Barros Tenore, Vera Cavalcante Magalhães.

Bibliografia  
ISBN 978-65-87964-06-5

1. Elastografia ultrassonográfica
  2. Diagnóstico por imagem - Métodos
  3. Hepatites virais
  4. Hepatites virais - Diagnóstico
  5. Hepatites virais - Tratamento
1. Carnaúba Junior, Dimas. II. Ferreira, Paulo Roberto Abrão. III. Tenore, Simone Barros. IV. Magalhães, Vera Cavalcante. V. Título.

22-139735

CDD-616.3623  
NLM-WI-703

Índices para catálogo sistemático:  
1. Hepatites virais : Medicina 616.3623

---

# ELASTOGRAFIA HEPÁTICA

---

Guia Prático

Dimas Carnáuba Junior  
Paulo Roberto Abrão Ferreira  
Simone Barros Tenore  
Vera Cavalcante Magalhães

# Apresentação

O conhecimento médico está em constante evolução e à proporção que a pesquisa e a experiência clínica ampliam o nosso saber, será necessário alterar os métodos de avaliação e diagnóstico. A elastografia vem se popularizando na prática clínica, inclusive com disponibilidade no SUS. Importante alinharmos o conhecimento sobre o tema para profissionais que atuam tanto na atenção básica quanto na especializada. Este Guia Prático sobre Elastografia Hepática tem o objetivo de fornecer informações concisas, práticas e atualizadas para o acompanhamento clínico dos pacientes portadores das hepatites virais crônicas e de outras doenças crônicas do fígado, assim como as novas aplicações da elastografia em outros órgãos.

Autores de diferentes áreas de atuação, com expertise tanto clínica quanto em elastografia trazem uma revisão atualizada sobre os principais aspectos em diferentes áreas de aplicação.

**Alexandre Gonçalves**

*Coordenador do Programa Estadual de DST/Aids de São Paulo*

**Sirlene Caminada**

*Coordenadora do Programa Estadual de Hepatites Virais de São Paulo*

# Prefácio

A segunda edição deste Guia Prático sobre Elastografia Hepática chega, com um enorme diferencial reconhecido pela comunidade médica e pelo desejo de continuar a preencher uma lacuna na nossa literatura médica brasileira. Este projeto só foi possível de ser concretizado graças à parceria do Programa Estadual em IST/Aids e do Programa Estadual de Hepatites Virais de São Paulo.

A elastografia por ultrassom, foi apresentada pela primeira vez na literatura médica em 2003, e proporciona uma avaliação morfológica do parênquima do fígado, e informa sobre a elasticidade dos tecidos e, por conseguinte, sobre a fase da doença. Esta informação é obtida com a maior facilidade de forma não invasiva. Assim, a elastografia foi incorporada nas diretrizes nacionais e internacionais para a gestão das doenças hepáticas crônicas. E mais recentemente uma nova e inovadora aplicação disponível para uso nos sistemas de ultrassom para quantificação da gordura.

A leitura deste livro terá aplicabilidade imediata de informação na prática clínica diária para qualquer pessoa envolvida principalmente no manuseio de doenças hepáticas.

Finalmente queremos agradecer aos nossos colaboradores pelo empenho em compartilhar seus conhecimentos.

**Dimas Carnáuba Junior**

**Vera Cavalcante Magalhães**

# Editores

## **DIMAS CARNAÚBA JUNIOR**

*Médico Infectologista, referência em Elastografia hepática*

*Ambulatório de Hepatites Virais e Elastografia Hepática no Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids do Estado de São Paulo*

*Elastografia Hepática no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo*

*Membro das Sociedades Brasileira de Hepatologia e Infectologia*

## **PAULO ROBERTO ABRÃO FERREIRA**

*Professor Adjunto da Disciplina de Infectologia. Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, Hospital São Paulo*

## **SIMONE BARROS TENORE**

*Médica Infectologista*

*Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids do Estado de São Paulo*

*Disciplina de Infectologia, Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, Hospital São Paulo*

## **VERA CAVALCANTE MAGALHÃES**

*Médica Ultrassonografista do Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids do Estado de São Paulo*

*Especialista em Ultrassonografia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e da Sociedade Brasileira de Ultrassonografia*

# Colaboradores

## **ADAUTO CASTELO FILHO**

*Universidade Federal de São Paulo, Divisão de Doenças Infecciosas, Departamento de Medicina, São Paulo*

## **ALICE SCHUCH**

*Médica Radiologista; Membro do Colégio Brasileiro de Radiologia; Especialista em Imagem em Oncologia pelo Hospital AC Camargo, São Paulo, SP; Coordenadora do Núcleo de Radiologia Abdominal do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS*

## **ANA CRISTINA ARAÚJO LEMOS DA SILVA**

*Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia, Setor de Anatomia Patológica*

## **ANTÔNIO LUÍS PIMENTEL NETO**

*Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR); Membro Fundador da Sociedade Brasileira de Regeneração Tecidual (SBRET); Pós-Graduado em Termologia Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Coordenador do Serviço de Imagem da Biopain Institute.*

## **AUGUSTO CÉSAR GARCIA SAAB BENEDETI**

*Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR); Mestre pela Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP); Acadêmico titular da Academia Latino-Americana de Ultrassonografia (AL AUS); Médico Adjunto do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); Professor titular da Faculdade de Tecnologia em Saúde (FATESA)*

## **CAETANO SEHBE DE CARLI**

*Médico Radiologista das Equipes do De Carli Radiologia, De Carli Mamo & Eco, Hospital Pompéia de Caxias do Sul e Rossler Diagnóstico por Imagem (Farroupilha); Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia; Preceptor da Residência de Radiologia do Hospital Pompéia*

## **CLÁUDIA LEMOS DA SILVA**

*Médica Ultrassonografista - Ginecologista; Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia, Setor de Ultrassonografia; Doutorado pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)*

## **CRISTIANE ALVES VILLELA-NOGUEIRA**

*Professor Titular, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica e Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho; Universidade Federal do Rio de Janeiro*

### **ELOÍZA QUINTELA**

*Médica Gastroenterologista e Hepatologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*

### **FABIOLA PRADO DE MORAIS**

*Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia, Setor de Anatomia Patológica*

### **FERNANDA BRANCO**

*Gastroenterologista e Hepatologista. Ultrassonografista pelo Colégio Brasileiro de Radiologia. Membro titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia*

### **FERNANDA FERNANDES SOUZA**

*Médica Gastroenterologista; Docente Colaborador – Divisão de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Grupo de Transplante de Fígado - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo*

### **JORGE FIGUEIREDO SENISE**

*Universidade Federal de São Paulo, Divisão de Doenças Infecciosas, Departamento de Medicina, São Paulo*

### **JOÃO MARCELLO DE ARAUJO NETO**

*Mestrado em Hepatologia - Universidade Federal do Rio de Janeiro; Doutorado em Oncologia – Instituto Nacional do Câncer; Professor de Hepatologia – Universidade Federal do Rio de Janeiro*

### **JOSÉ DAVID URBAEZ BRITO**

*Médico Infectologista; Mestre em Medicina Tropical – Universidade de Brasília; Fundação Hospitalar do Distrito Federal*

### **LÍVIA VILLELA NOGUEIRA**

*Aluna de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques*

### **LOURENÇO SEHBE DE CARLI**

*Médico Especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pelo Colégio Brasileiro de Radiologia; Radiologista das Equipes do De Carli Radiologia e De Carli Mamo & Eco de Caxias do Sul e do Hospital Tacchini de Bento Gonçalves – Rio Grande do Sul*

**MARÍLIA NERY MISCHIATTI**

*Médica Hepatologista, pelo Hospital das Clínicas do Estado de São Paulo; Membro da Sociedade Brasileira de Hepatologia; Membro Titular em Gastroenterologia - Federação Brasileira de Gastroenterologia; MBA em Gestão em Saúde pela Faculdade Getúlio Vargas.*

**MÔNICA VALVERDE VIANA**

*Médica Hepatologista; Coordenadora da Hepatologia do Hospital dos Servidores do Estado de São Paulo; Professora de Clínica Médica da UNICID; Preceptora da Residência de Gastroenterologia do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE)*

**RAFAELA CARDOSO GIL PIMENTEL**

*Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR); Pós-graduada em Ultrassonografia pela Faculdade de Tecnologia em Saúde (FATESA); Professora titular da Faculdade de Tecnologia em Saúde (FATESA)*

**RODRIGO H. CASTILHOS**

*Médico Radiologista; Membro do Colégio Brasileiro de Radiologia; Especialização em Radiologia Abdominal no Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS*

**ROSAMAR EULIRA FONTES REZENDE**

*Divisão de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade São Paulo (FMRP-USP); Médica Responsável do Ambulatório de Hepatites do Centro de Referência em Especialidades Central de Ribeirão Preto*



# Sumário

---

- 6 Apresentação
- 7 Prefácio
- 17 **Capítulo 1** - Introdução à elastografia, princípios e técnicas de elastografia
- 29 **Capítulo 2** - Biópsia hepática, vantagens e desvantagens
- 35 **Capítulo 3** - Escores de biomarcadores para estadiamento da fibrose hepática
- 43 **Capítulo 4** - Como avaliar a qualidade do resultado da elastografia hepática
- 51 **Capítulo 5** - Elastografia hepática - Prática clínica
- 69 **Capítulo 6** - Elastografia hepática em outras hepatopatias
- 75 **Capítulo 7** - Elastografia hepática: prognóstico e complicações da cirrose
- 83 **Capítulo 8** - Elastografia hepática para seguimento pós tratamento
- 95 **Capítulo 9** - Elastografia Hepática por Ressonância Nuclear Magnética
- 109 **Capítulo 10** - Elastografia além do fígado
- 133 **Capítulo 11** - Elastografia do Sistema Musculoesquelético
- 149 **Capítulo 12** - Quantificação da Esteatose Hepática



# Capítulo 1

---

## INTRODUÇÃO À ELASTOGRAFIA, PRINCÍPIOS E TÉCNICAS DE ELASTOGRAFIA

---

Dimas Carnaúba Junior  
Fernanda Fernandes Souza  
Vera Cavalcante Magalhães

## 1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nos últimos anos, os métodos diagnósticos não invasivos têm ganhado destaque na medicina por algumas características, tais como: segurança, reprodutibilidade e boa acurácia. Dentre eles, destacam-se as técnicas de elastografia hepática através de onda de cisalhamento (shear wave) têm sido amplamente aplicadas na avaliação da rigidez do tecido hepático, em pacientes com doença hepática crônica. Por sua vez, essa rigidez altera de acordo com o grau de fibrose.

As alterações mecânicas que ocorrem no fígado como consequência da deposição de fibrose hepática levam a aumento da rigidez, nesse contexto, os métodos de elastografia, são exames complementares que foram propostos para avaliar, de forma quantitativa, as propriedades biomecânicas do tecido que atuam contra a deformação de cisalhamento, associadas às forças restauradoras do mesmo <sup>(1,2)</sup>. Assim, ondas de cisalhamento são geradas quando uma força direcional é aplicada a um tecido, causando a deformação do cisalhamento. Essa força pode ser aplicada pressionado ou vibrando a superfície do corpo, seja por movimento fisiológico ou controlada eletronicamente por um transdutor de ultrassom, para criar força de radiação acústica focalizada em determinada profundidade <sup>(1)</sup>. O princípio físico quantificado na elastografia, é a velocidade da onda de cisalhamento <sup>(2)</sup> e a técnica de elastografia, que geram imagens de velocidade de onda de cisalhamento, usando excitações por força de radiação acústica, é definida como elastografia por ondas de cisalhamento (shear wave elastography - SWE) <sup>(1)</sup>. A rigidez do tecido está relacionada com a velocidade da onda de cisalhamento. Essa pode ser convertida em kilopascal (unidade do módulo de Young  $E = 3\rho v^2$ , sendo “ $\rho$ ” a densidade do tecido e “ $v$ ” a velocidade da onda de cisalhamento), assumindo que o tecido é puramente elástico, incompressível, com resposta elástica linear e que a densidade do tecido é sempre de 1000 kg/m<sup>3</sup> <sup>(3)</sup>.

## 1.2. TIPOS DE ELASTOGRAFIA

A classificação das técnicas de elastografia pode ser de acordo com: tipo [ondas de cisalhamento ou compressão no tecido (elastografia de tensão)], fonte [intrínseca (por exemplo: movimentos cardíacos), externa (compressão manual) ou in situ (SWE)], tempo de deformação [transitórias (<30m/s) ou harmônicas (movimento periódico aplicado durante a aquisição da imagem)], modalidade da imagem (ultrassom ou ressonância nuclear magnética - RNM) e volume avaliado [unidirecional (elastografia transitória), pequeno (pressão 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>(2,4)</sup>.

Nesse capítulo serão discutidos os princípios e as técnicas de elastografia disponíveis clinicamente, até o momento, para avaliação de fibrose hepática, a saber: elastografia transitória (TE) e técnicas de SWE incorporadas em aparelhos de ultrassonografia tradi-

cionais. Nessas técnicas as ondas de cisalhamento são produzidas pelo impulso acústico do feixe ultrassom diretamente no fígado, assim, as mesmas são denominadas técnicas de impulso de força de radiação acústica (ARFI). A avaliação da velocidade da onda de cisalhamento pode ser feita em um ponto (pSWE) ou por meio de várias linhas de ARFI (2D-SWE), nesse caso é possível obter imagens quantitativas da velocidade da onda de cisalhamento <sup>(5)</sup>. Deste modo, os métodos de elastografia por ultrassonografia, empregam técnicas para medir as deformações internas de cisalhamento do tecido, resultantes de uma força aplicada <sup>(1)</sup>. A elastografia por ressonância magnética não será discutida nesse capítulo, pois esse método será descrito no capítulo 9.

## 1.3. TÉCNICAS DE ELASTOGRAFIA

### 1.3.1. ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA

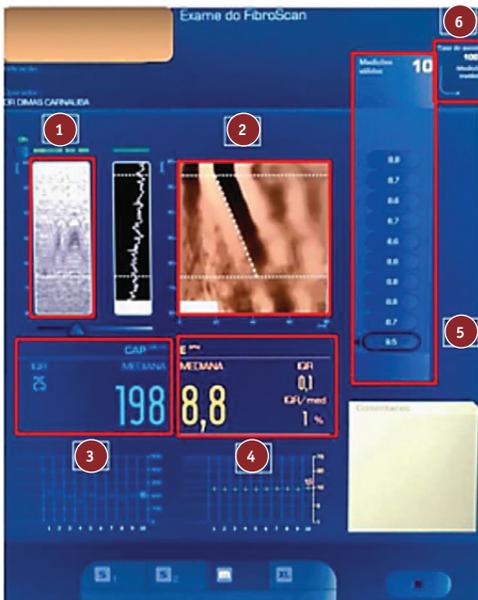
A elastografia transitória (ET) é uma técnica (1D) que utiliza ondas elásticas de cisalhamento (50Hz) e ultrassons de baixa frequência propagando-se através da pele e do tecido subcutâneo até o fígado, realizada com o sistema FibroScan<sup>®</sup> (Echosens, França). A velocidade da onda de cisalhamento, expressa em kilopascal (kPa), está diretamente relacionada com a rigidez do tecido <sup>(6)</sup>, ou seja, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida é a propagação das vibrações. Logo, quanto maior o resultado em kpa, maior o grau de fibrose do parênquima hepático.

O aparelho é um sistema de ultrassom acoplado e uma central eletrônica de processamento de dados composto e por uma sonda. Essa produz vibrações de leve amplitude e baixa frequência, que são transmitidas pelo transdutor ao tecido hepático, onde se propagam. Simultaneamente, o sistema de ultrassom emite pulsos que permitem acompanhar e medir a velocidade de propagação das ondas no interior do parênquima. O sistema possui três tipos de sondas com frequências diferentes de ultrassom. A sonda M possui uma frequência de 3,5 MHz indicada para avaliar o parênquima hepático a uma profundidade de 2,5 a 6,5cm da pele, com um volume de 1 x 2cm. Isto equivale a aproximadamente 1/500 do volume hepático, 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 7,5cm, e usada quando a distância da pele à cápsula do fígado é >2,5cm. O software do sistema controla a escolha entre as duas sondas com base nessa distância. A sonda S, com frequência de ultrassom de 5,0 MHz para medidas entre 1,5 e 5,0cm, é usualmente indicada para uso em crianças, quando o diâmetro torácico é menor que 75cm. A versão mais recente da elastografia transitória, disponível no sistema FibroScan<sup>®</sup> 502 Touch, permite detectar e quantificar 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>.

### 1.3.1.2. Procedimento

A ET deve ser realizada com o paciente em decúbito dorsal, com o braço direito em abdução máxima, para facilitar o acesso ao lobo direito do fígado. As medidas são realizadas entre os espaços intercostais (9° ao 11°), no nível em que uma biópsia hepática seria executada. O operador, com auxílio da imagem ecográfica, localiza uma parte do fígado com, pelo menos, 6cm de profundidade e livre de grandes estruturas vasculares ou ósseas e inicia a aquisição dos valores, pressionando o botão da sonda. O software determina se cada mensuração foi bem-sucedida ou não. As aquisições incorretas são automaticamente descartadas e o mesmo ocorre quando a pressão do transdutor for muito intensa. As aferições bem-sucedidas são válidas, usando os seguintes critérios: são necessárias 10 aquisições corretas (o valor final é a mediana destas aquisições válidas), a taxa de sucesso (número de medidas válidas dividido pelo número total de aquisições) deve ser  $\geq 60\%$ , dado que traduz a dificuldade para a realização do exame e o intervalo interquartil (IQR), que reflete a variabilidade das medidas, deve ser inferior a 30% do valor da mediana da rigidez hepática ( $IQR/LSM \leq 30\%$ )<sup>(8)</sup>, conforme ilustrado na **figura 1**.

A elastografia transitória é um procedimento de fácil realização, reprodutível, requer um curto período (5 minutos) e pode ser realizado à beira do leito ou em atendimento ambulatorial. Os resultados, expressos em kPa, e variando de 1,5 a 75kPa, estão disponíveis imediatamente. A interpretação clínica dos resultados da elastografia transitória deve estar sempre nas mãos de especialistas e deve ser feita com conhecimento dos aspectos clínicos e laboratoriais de cada paciente.



**Figura 1** - Elastografia Transitória (FibroScan®). Tela de aquisição de dados.

1. Imagens ultrassônicas
2. Elastograma
3. Resultado do CAP
4. Resultado da dureza
5. Número e lista das medidas válidas (kPa)
6. Medições inválidas e índice de êxito

Trata-se de método com elevada concordância intra e interobservador, com coeficiente de correlação interclasse de 0,98 (IC95% 0,977 – 0,987). No entanto, a concordância interobservador foi significativamente menor em pacientes com IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$ , com esteatose em  $\geq 25\%$  dos hepatócitos, fibrose hepática  $< 2$  (META-VIR) e em indivíduos com espaços intercostais estreitos <sup>(9)</sup>.

### 1.3.2. TÉCNICAS DE IMPULSO DE FORÇA DE RADIAÇÃO ACÚSTICA (ARFI)

#### 1.3.2.1. Point Shear Wave Elastography (PSWE)

Esse método foi pioneiro na inclusão de um software específico acoplado ao aparelho de ultrassonografia tradicional para a realização da elastografia. A imagem projetada na tela ao modo B, possibilita a visualização do órgão e a escolha da região de interesse (ROI), para a aquisição da velocidade das ondas de cisalhamento. A área de interesse é mostrada dentro em uma caixa de tamanho 10mm x 6mm. Através do transdutor são emitidos pulsos acústicos de curta duração que geram ondas de cisalhamento na ROI escolhida pelo operador. As ondas de cisalhamento são emitidas a partir do acionamento do comando pelo operador. Ao mesmo tempo, pulsos de captação são emitidos pelo transdutor, para avaliar a rigidez dos tecidos, que é inversamente proporcional às características elásticas desse tecido. As imagens ultrassonográficas são usadas para orientar o posicionamento do ROI, e a mensuração pode ser feita mesmo quando há presença de ascite <sup>(1)</sup>, como ilustrado na **figura 2**.



**Figura 2** - Representação esquemática da elastografia pSWE com aparelho S2000™ Siemens Acuson (Siemens AG, Erlangen, Alemanha).



- A. Cápsula de Glisson
- B. Pulsos acústicos
- C. ROI (região de interesse)
- D. Ondas de cisalhamento
- E. Velocidade e profundidade
- F. Segmento do fígado
- G. Número de medidas válidas (m/s)

Considera-se o resultado a mediana de 10 medidas. A literatura recente sugere que um menor número de medidas pode ser mais preciso (Fang et al), porém Ferrioli et al, argumenta não haver suficiente evidência para suporte dessa sugestão. A partir dessas medidas, obtemos mediana, média, desvio padrão e IQR. A confiabilidade do resultado é obtida com IQR/mediana menor 15%. Quanto menor o IQR, maior a confiabilidade do resultado do exame.

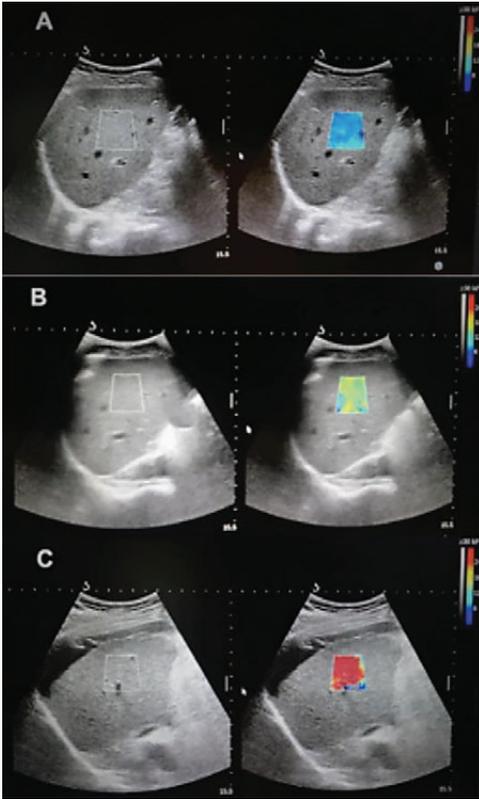
O pSWE possui excelente reprodutibilidade intra e interoperador para avaliação da elastografia hepática em indivíduos saudáveis e em pacientes com doença hepática crônica.

Nos últimos anos, vários equipamentos foram desenvolvidos, aplicando a pSWE. Assim, pequenos detalhes podem ser diferentes, em particular, na medida usada na aferição da velocidade de onda de cisalhamento e, dessa forma, os valores de referência devem ser validados para cada aparelho e para cada etiologia diferente.

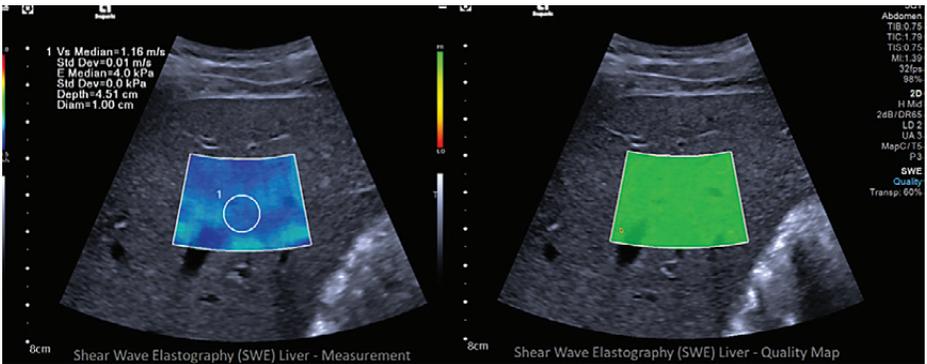
### 1.3.2.2. 2D Shear Wave Elastography (2D-SWE)

Esse método segue os mesmos princípios descritos anteriormente, porém com a capacidade de produzir imagens quantitativas de SWE em uma região de interesse maior e com foco em vários locais, de forma sequencial e detectando o tempo de chegada da onda de cisalhamento em múltiplos locais laterais <sup>(1)</sup>. Trata-se de método em que as ondas são criadas em profundidades crescentes no tecido, a uma velocidade ultrarrápida. A propagação dessas ondas é em todo o campo de visão da imagem, para capturar a velocidade de onda de cisalhamento. Isso permite a geração, em tempo real, de elastogramas que representam o módulo de Young do tecido (kPa ou m/s), e podem ser exibidas em grande ROI 2D-SWE, em cores ou escala de cinza, opcionalmente, separadas ou lado-a-lado ao modo B <sup>(1,2,10)</sup>, conforme demonstrado na [figura 3A e 3B](#).

Ressalta-se que se trata de tecnologia em desenvolvimento, com vários aparelhos no mercado com princípios semelhantes, mas diferem em relação aos detalhes, seja de aquisição e processamento da imagem ou mesmo à taxa de amostragem. Assim, recomenda-se fortemente, a leitura minuciosa do manual de cada equipamento, bem como os trabalhos de validação dos mesmos em estudos clínicos. Além disso, as empresas lançam frequentemente produtos novos ou atualizações dos produtos já disponíveis no mercado, com o objetivo de aperfeiçoar os anteriores.



**Figura 3A** - Exemplo de 2D-SWE no fígado com o aparelho Supersonic Imagine (Aix-en-Provence, France), exibindo simultaneamente com a imagem no modo B.  
 A. Fibrose leve  
 B. Fibrose significativa  
 C. Cirrose



**Figura 3B** - Exemplo de 2D-SWE no fígado com o aparelho Siemens, exibindo o mapa de qualidade da aquisição.

### 1.3. TÉCNICA DO EXAME

Para melhor desempenho do método e resultado com maior acurácia, deve-se seguir protocolos rigorosos de execução do exame e algumas dessas diretrizes são descritas abaixo, tanto para pSWE como para 2D-SWE <sup>(1, 11, 12)</sup>:

- O paciente deve estar em jejum de 4 a 6 horas. A ingestão de alimento, aumenta o fluxo sanguíneo do fígado, aumentando também a rigidez do órgão;
- O paciente deve ser examinado em decúbito dorsal ou leve lateral esquerda (não mais que 30°), com o braço direito em extensão máxima;
- O transdutor é posicionado em um espaço intercostal direito para visualizar o lobo direito do fígado pelo modo B, e evitar artefatos e grandes vasos na ROI;
- A qualidade ideal da mensuração ocorre quando a ROI é posicionada, no mínimo de 1 a 2cm, e no máximo 6cm abaixo da cápsula do fígado;
- A aquisição deve ser feita no final da expiração ou na pausa respiratória, pois a inspiração profunda pode afetar o resultado.

O tempo necessário para a medição com ET, pSWE e 2D-SWE é geralmente menor que 5 minutos.

Ressalta-se ainda, que alguns detalhes técnicos dos exames podem diferir em cada equipamento, devendo-se consultá-los particularmente.

#### Recomendações para realização de elastografia hepática

- A adesão rigorosa ao protocolo.
- Jejum 4-6 horas antes do exame.
- O exame deve ser realizado com o paciente em posição supina ou leve lateral esquerda (até 30°), com o braço levantado acima da cabeça para aumentar o espaço intercostal.
- As aferições devem ser feitas através de uma abordagem intercostal no local da melhor janela acústica.
- As medições devem ser feitas 1,5 a 2,0cm abaixo da cápsula do fígado para evitar artefatos de reverberação. A localização ideal para geração máxima de onda de cisalhamento é de 4,0 - 4,5cm do transdutor.
- O transdutor deve ser perpendicular à cápsula do fígado.
- A região de interesse deve ser posicionada de forma a evitar grandes vasos sanguíneos, ductos biliares e massas.
- Para elastografia transitória, o transdutor apropriado deve ser selecionado com base no IMC do paciente.

- Dez medidas devem ser obtidas de 10 imagens independentes, no mesmo local, com o valor mediano utilizado para ET e pSWE. Três ou cinco medições podem ser apropriadas para a elastografia de onda de cisalhamento bidimensional, quando o parâmetro de avaliação de qualidade é usado.
- O IQR/m (intervalo interquartil / mediana) deve ser usado como medida de qualidade. Para medições de kPa, o IQR/M deve ser  $<0,3$  e param/s, deve ser  $<0,15$  para um conjunto de dados precisos.

#### 1.4. FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR NO DESEMPENHO DOS MÉTODOS

Embora a fibrose hepática seja o principal determinante da rigidez hepática, vários fatores podem influenciar as medidas de elastografia hepática, frequentemente resultando em diagnóstico falso-positivo de fibrose avançada ou cirrose. Os médicos devem estar cientes desses fatores de confusão e evitar o uso de elastografia hepática em tais situações apesar de que a maioria dos estudos tenha sido conduzida usando a ET como referência, por razões históricas, estudos utilizando p-SWE ou 2-D SWE quase sempre produziram efeitos semelhantes, sugerindo que os mesmos fatores de confusão devem afetar todas as técnicas de forma semelhante. A rigidez hepática pode estar aumentada com a inflamação (frequentemente, mas não exclusivamente, demonstrada por um nível elevado de transaminases), colestase e congestão hepática. Ressalta-se que nos casos em que os valores de elastografia hepática estão falsamente elevados devido à hepatite alcoólica, a rigidez do fígado diminui após 1-4 semanas de abstinência. Outras doenças que aumentam a rigidez do fígado, independentemente da fibrose hepática, incluem amiloidose, linfomas e hematopoiese extramedular <sup>(1, 12, 13)</sup>.

#### 1.5. VALORES IQR/MEDIANO

Estudos demonstram que o nível de variabilidade entre aquisições consecutivas, avaliadas por meio do IQR/M, é o critério de qualidade mais importante. Quando esta relação é superior a 30% (para medidas dadas em quilopascal), a precisão da técnica é reduzida <sup>(13,14)</sup>. É importante observar que o IQR/M para medições relatadas em quilopascal deve ser 30% ou menos, enquanto para medições relatadas em metros por segundo (velocidade de onda de cisalhamento) deve ser 15% ou menos, pois a conversão de metros por segundo para quilopascal não é linear. Se os valores IQR/M forem superiores a 30% em quilopascal ou 15% em metros por segundo, a medição da rigidez deve ser julgada como não confiável.

#### 1.6. VALORES DE CORTE

Os valores de corte para estadiamento de fibrose variam entre sistemas de ultrassom de diferentes fornecedores; entretanto, a variação diminuiu devido aos esforços da Quanti-

tative Image Biomarker Alliance ou QIBA, que desenvolveu phantoms que os fornecedores usaram para padronizar suas medidas <sup>(14,15)</sup>.

O consenso de elastografia da Sociedade de Radiologia e Ultrassonografia (SRU) dividiu os valores de rigidez hepática entre nenhuma ou mínima e a doença hepática crônica avançada compensada (DHCAC) em duas categorias. Para estes valores médios de rigidez hepática, pode ser necessário uma confirmação com testes adicionais para excluir a DHCAC. De um perspectiva clínica, é mais importante excluir uma doença significativa do que fornecer um estágio exato, usando o sistema de pontuação META-VIR <sup>(15)</sup>. Com base em alguns estudos publicados e espelhando a conferência de consenso BAVENO VI <sup>(17,18)</sup>, ou seja, a chamada “regra dos cinco” (5, 10, 15, 20kPa) para o estadiamento da fibrose hepática com elastografia transitória controlada por vibração, o painel do consenso propõe uma “regra dos quatro” (5,9,13,17kPa) para as técnicas ARFI para etiologias virais e DHGNA (tabela 1): rigidez hepática de 5kPa (1,3m/s) ou menos tem alta probabilidade de ser normal; rigidez hepática inferior a 9kPa (1,7m/s), na ausência de outros sinais clínicos conhecidos, descarta a DHCAC; valores entre 9kPa (1,7m/s) e 13kPa (2,1m/s) são sugestivos de DHCAC, mas podem precisar de mais testes para confirmação; e valores superior a 13kPa (2,1m/s) são altamente sugestivos de DHCAC. Há uma probabilidade de hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) com valores de corte de rigidez hepática superiores a 17kPa (2,4m/s), mas pode ser necessário um teste adicional para o paciente. Em alguns pacientes com DHGNA, os valores de corte para DHCAC podem ser menores e recomenda-se o acompanhamento ou testes adicionais naqueles com valores entre 7 e 9kPa <sup>(15)</sup>.

Para outras causas como hepatite alcoólica, cirrose biliar primária, doença de Wilson, hepatite autoimune, colangite esclerosante e doença hepática induzida por drogas, os dados são insuficientes para se chegar a uma conclusão.

Valor da rigidez hepática	Recomendação
≤5kPa (1,3m/s)	Alta probabilidade de ser normal
<9kPa (1,7m/s)	Na ausência de outros sinais clínicos conhecidos, descarta a DHCAC
9-13kPa (1,7-2,1m/s)	Sugere a DHCAC, mas precisa de mais testes para confirmação
>13kPa (2,2m/s)	Confirma a DHCAC
>17kPa (2,4m/s)	Sugere a hipertensão portal clinicamente significativa

**Tabela 1** - Recomendações para interpretação de valores de rigidez hepática obtidos com técnicas ARFI em pacientes com hepatite viral crônica (B e C) e DHGNA.

## 1.7. RELATÓRIO

O relatório deve incluir o nome do fornecedor do sistema, a técnica SWE (pSWE ou 2D SWE), a sonda utilizada, o número de aquisições, o IQR/M e conclusões. Nas conclusões usar a regra dos quatro detalhados anteriormente.

## 1.8. MENSAGENS FINAIS

Ressalta-se mais uma vez que a confiabilidade do resultado (pSWE ou 2D SWE) é obtida com IQR/mediana menor 30% para os valores obtidos em quilopascal e menor que 15% para os resultados em m/s. De tal forma que os valores de IQR/M superiores a 30% em quilopascal ou 15% em metros por segundo, a medição da rigidez do fígado deve ser julgada como não confiável<sup>(15)</sup>. Ou seja, quanto menor for o IQR/M, maior a confiabilidade do resultado do exame.

## 1.9. REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Petitclerc L, Sebastiani G, Gilbert G, Cloutier G, Tang A. Liver fibrosis: Review of current imaging and MRI quantification techniques. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45(5):1276-95.
3. 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.
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. Ferraioli G. Review of Liver Elastography Guidelines. *J Ultrasound Med.* 2019;38(1):9-14.
6. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1705-13.
7. 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.
8. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48(5):835-47.
9. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007;56(7):968-73.
10. Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1148-60.
11. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology.* 2015;276(3):845-61.
12. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Ultrasound Q.* 2016;32(2):94-107.
13. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1161-79.
14. Fang C, Jaffer OS, Yusuf GT, Konstantatou E, Quinlan DJ, Agarwal K, Quaglia A, Sidhu PS. Reducing the number of measurements in liver point shear wave elastography: Factors that influence the number and reliability of measurements in assessment of liver fibrosis in clinical practice. *Radiology.* 2018;287: 172104.
15. Barr R, Wilson S, 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.
16. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-264.
17. Augustin S, Pons M, Maurice JB, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology.* 2017;66(6):1980-1988.
18. de Franchis R; 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):743-752.



# Capítulo 2

---

## BIÓPSIA HEPÁTICA VANTAGENS E DESVANTAGENS

---

Dimas Carnaúba Junior  
Eloiza Quintela

## 2.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A avaliação da fibrose continua a ser um componente importante do tratamento de pacientes com hepatite crônica viral. A presença de fibrose hepática significativa ou cirrose, é um indicador-chave tanto da necessidade quanto da duração da terapia antiviral e da resposta a essa terapia.

Desde 1958, a biópsia hepática tem sido o método padrão-ouro para identificar fibrose e cirrose <sup>(1)</sup>. A biópsia hepática é útil para diagnosticar, graduar e estabelecer a extensão da doença para hepatite C, hepatite B, hepatite alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica e hepatite autoimune <sup>(2)</sup>. A biópsia hepática ajuda na avaliação dos casos de enzimas hepáticas anormais, na definição dos efeitos hepatotóxicos dos medicamentos, no esclarecimento dos diagnósticos incertos e na confirmação da origem das massas hepáticas. Além disso, a histologia do fígado ajuda a identificar rejeição celular aguda versus recorrência da doença original no cenário pós-transplante <sup>(2)</sup>.

## 2.2. PAPEL DA AVALIAÇÃO DA FIBROSE

Atualmente, com a introdução das novas drogas de ação direta no tratamento da hepatite C e com a possibilidade do tratamento universal, independente do grau de fibrose, qual seria o papel da biópsia hepática? Praticamente, fica restrito para os casos mais complexos, ou quando os métodos de avaliação não invasiva são discordantes. O Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, determina uma avaliação do grau de fibrose antes da terapia com agentes antivirais de ação direta (DAA), pois esse parâmetro determina a duração do tratamento e pode ajudar a prever possíveis eventos adversos relacionados ao tratamento <sup>(3, 4)</sup>. Com o estabelecimento de fibrose avançada ou cirrose, por meio de biópsia, é necessária a avaliação, por tempo indeterminado, de varizes esofágicas e carcinoma hepatocelular <sup>(5)</sup>.

Na população pós-transplante hepático, a biópsia hepática fornece informações cruciais para diferenciar entre a recorrência da hepatite C, a rejeição celular aguda e outros processos relacionados ao fígado. A identificação de fibrose progressiva é muito importante, pois pode levar à perda do enxerto <sup>(6-8)</sup>.

## 2.3. LIMITAÇÕES DA BIÓPSIA

Embora a biópsia hepática continue sendo o padrão ouro para avaliar o grau de fibrose, é amplamente reconhecido que o procedimento tem limitações.

A avaliação precisa da patologia, pode ser dificultada pela amostragem inadequada de tecidos, bem como pela variação na classificação entre os observadores. Realizar uma biópsia de cunha ou amostragem de uma seção completa do fígado, é ideal para avaliar com precisão a patologia, mas essas técnicas geralmente não são práticas <sup>(9, 10)</sup>. O comprimento ideal da biópsia é um assunto de intenso debate, porque para algumas do-

enças um diagnóstico preciso não é possível com amostras pequenas. Não há tamanho de biópsia “ideal” uniformemente aceito mas, em geral, amostras entre 10 e 25mm são consideradas aceitáveis <sup>(11)</sup>.

O erro de amostragem pode ocorrer mesmo quando um núcleo de biópsia hepática adequado foi obtido. A biópsia representa uma porção muito pequena do fígado (estimada em 1/50.000 da massa total do órgão), e a distribuição da patologia hepática nem sempre é uniforme. Erros de amostragem podem ocorrer quando se avalia a gravidade da inflamação, grau de fibrose, presença de cirrose, ou presença de granulomas <sup>(2, 12)</sup>. Em um estudo de pacientes com hepatite C crônica, submetidos a biópsias hepáticas dos lobos hepáticos direito e esquerdo, entre os lobos houve uma diferença de 24% em um grau de inflamação e 33% em um estágio de fibrose, e uma diferença do diagnóstico de cirrose em 14,5 % dos pacientes <sup>(12)</sup>.

O valor diagnóstico de um espécime depende da validade e confiabilidade de sua interpretação. Múltiplos estudos, investigando as variações intraobservador e interobservador nas biópsias hepáticas da hepatite C, indicaram que certas características do estadiamento e graduação estão sujeitas à variação do observador. O fato de ter dois patologistas avaliando uma amostra pode aumentar a precisão da avaliação do dano histológico <sup>(9, 13)</sup>. A biópsia hepática é um teste invasivo, que está associado a complicações potenciais bem reconhecidas (tabela 1). Dor de graus variados é muito comum, com incidência variando de 30 a 84% <sup>(10, 11, 14)</sup>. O sangramento intraperitoneal grave ocorre na frequência de 1:2.500 a 1:10.000 e estima-se que o sangramento menos grave, que não requer transfusão, ocorra a uma taxa de 1:500 <sup>(11)</sup>. Outras complicações relatadas incluem: pneumotórax, hemotórax, hemoblilia, hipotensão, lesão da árvore biliar, bacteremia e quebra da agulha de biópsia. A hospitalização ocorre em 1 a 3% dos pacientes, mais comumente por causa de dor ou hipotensão. A taxa de mortalidade após a biópsia hepática é de 1 em 10.000 a 1 em 12.000 <sup>(2)</sup>. Outras limitações importantes da biópsia hepática incluem a necessidade de testes repetidos, relutância do paciente, acessibilidade ao procedimento, custo e necessidade de treinamento do operador.

Tabela 1

VANTAGENS	DESVANTAGENS
<p>Geral</p> <p>Diagnósticos, graus e estágios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatite C</li> <li>• Hepatite B</li> <li>• Esteatohepatite</li> <li>• Hepatite autoimune</li> </ul>	<p>Geral Invasivo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acessibilidade ao procedimento</li> <li>• Necessidade de treinamento</li> <li>• Testes repetidos</li> <li>• Custo</li> </ul>
<p>Avalia testes anormais de função hepática</p>	<p>Amostra</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erro de amostragem</li> </ul>
<p>Identifica hepatotoxicidade</p>	<p>Variações intra e interobservadores na interpretação Bacteremia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprimento e largura do espécime</li> </ul>
<p>Esclarece diagnósticos incertos</p>	<p>Paciente Dor no local</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor no ombro Neuralgia</li> <li>• Hipotensão Sangramento</li> <li>• Pneumotórax Hemotórax Hemobilia</li> <li>• Lesão da árvore biliar / vesícula biliar</li> <li>• Perfuração de órgão oco</li> </ul>
<p>Confirma a etiologia das massas hepáticas</p>	<p>Abscesso Sepsis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quebra da agulha de biópsia</li> <li>• Morte</li> </ul>
<p>Define o grau de atividade necroinflamatória</p>	
<p>Diferencia a fibrose da cirrose</p>	
<p>Transplante de fígado</p>	
<p>Identifica rejeição celular aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Define recorrência da doença original</li> <li>• Identifica fibrose progressiva</li> <li>• Diagnostica outros processos hepáticos</li> </ul>	

---

## 2.4. REFERÊNCIAS

1. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*. 1958;35:190–9.
2. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344:495–500.
3. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*. 2000;343:1673–80.
4. Helbling B, Jochum W, Stamenic I, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2006;13:762–9.
5. Shiffman ML, Diago M, Tran A, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:645–52.
6. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg*. 2001;234:384–93.
7. Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation*. 2004;77:226–31.
8. Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol*. 2004;41:830–6.
9. Baranova A, Lal P, Bireddine A, et al. Non-invasive markers for liver fibrosis. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:91.
10. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010;77:519–27.
11. Rockey D, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017–44.
12. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614–8.
13. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1994;20:15–20.
14. Eisenberg E, Konopniki M, Veisman E, et al. Prevalence and characteristics of pain induced by percutaneous liver biopsy. *Anesth Analg*. 2003;96:1392–6.
15. Castera L, Bedossa P. How to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C: serum markers or transient elastography vs. liver biopsy? *Liver Int*. 2011;31 Suppl 1:13–7.



# Capítulo 3

---

## ESCORES DE BIOMARCADORES PARA O ESTADIAMENTO DE FIBROSE HEPÁTICA

---

Simone de Barroso Tenore  
Paulo Roberto Abrão Ferreira

### 3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os métodos não invasivos para estadiamento de fibrose hepática podem ser classificados em uma abordagem “física”, como para a elastografia, ou em uma abordagem “biológica”, como para os biomarcadores. São técnicas com diferente racional, que podem ser complementares para aumentar a acurácia de diagnóstico.

Durante as últimas décadas, aconteceram consideráveis avanços no entendimento sobre o mecanismo fisiopatológico da fibrose hepática. Fibrogênese é um processo dinâmico, envolvendo a síntese e degradação da matriz extracelular do colágeno. A fibrose é regulada por fatores genéticos do hospedeiro e envolve interações celulares complexas, as quais ocorrem em um microambiente profibrótico de citocinas inflamatórias, adipocinas, sinais neuroendócrinos e angiogênicos <sup>(1)</sup>. Comorbidades do hospedeiro, como síndrome metabólica e abuso de bebidas alcoólicas, promovem um favorecimento complementar para a cascata de fibrogênese. Biomarcadores séricos tem o potencial de refletir estas mudanças dinâmicas, e, em consequência, a habilidade de avaliar, precocemente no processo de doença, a renovação da matriz de colágeno. Este fato possibilita identificar pacientes sob risco de fibrose progressiva, indicando intervenções precoces e vigilância mais frequente.

No entanto, nenhum marcador não invasivo é, atualmente, aceitável para acessar este aspecto dinâmico de sua performance, a não ser as biópsias seriadas. Muitos dos atuais algoritmos de biomarcadores séricos, aplicados à prática clínica, incluem uma combinação tanto de “marcadores diretos”, os quais são em sua maioria complexos proteicos derivados de miofibroblastos e remodelação da matriz extracelular do colágeno ou “marcadores indiretos”, os quais são testes bioquímicos relativamente, que estimam a gravidade da doença.

Aplicabilidade maior que 95%, boa reprodutibilidade inter-laboratorial e a ampla disponibilidade dos biomarcadores séricos não patenteados (sem custo e disponíveis em calculadoras nos aplicativos ou websites), boa validação e possibilidade de uso ambulatorial são importantes vantagens destes métodos <sup>(2)</sup>. A elastografia hepática tem vantagem sobre os biomarcadores, pois se baseia apenas em características do parênquima hepático. Os escores baseados nos resultados dos biomarcadores podem ser influenciados por alterações sistêmicas não relacionadas à fibrose hepática, devendo ser interpretados com cautela, conforme o quadro clínico apresentado. Além desta desvantagem, alguns destes testes não conseguem discriminar estadiamentos intermediários de fibrose. Em geral, também tem um desempenho pior que a elastografia hepática para o diagnóstico de cirrose. Além disto, os testes com biomarcadores patenteados geram custos para sua realização. Será preciso, em todas estas situações uma avaliação cuidadosa do resultado quanto a sensibilidade e especificidade destes escores em dado caso clínico. Como exemplo, nos casos de hepatite aguda, os altos valores de AST podem gerar resultados falso-positivos com o APRI (AST-to-platelet ratio index) ou o FIB-4.

Globalmente, os escores de biomarcadores são menos acurados para detectar estágios intermediários de fibrose, do que cirrose. Os mais extensivamente validados são o APRI (não patenteado, gratuito e mais disponível) e o FibroTest® (patenteado, com custo e menos disponível), principalmente para hepatite C.

No **quadro 1** podemos ver alguns exemplos de biomarcadores mais utilizados:

#### QUADRO 1 - Exemplos de escores com biomarcadores

**AST to Platelet Ratio (APRI)** = AST (/LSN) / plaquetas ( $10^9/L$ ) x 100

**FIB-4** = idade (anos) x AST [U/L] / (plaquetas [ $10^9/L$ ] x (ALT [U/L])<sup>1/2</sup>)

**Fibrotest®** (Biopredictive, Paris, France) fórmula patenteada combinando  $\alpha$ -2-macroglobulina,  $\gamma$  GT, apolipoproteína A1, haptoglobina, total bilirubina, idade e sexo

**Fibrometer®** (Echosens, Paris, France) fórmula patenteada combinando número de plaquetas, índice de protrombina, AST,  $\alpha$ -2-macroglobulina, ácido hialurônico, ureia e idade

**NAFLD Fibrosis Score (NFS)** = (-1.675 + 0.037 x idade (anos) + 0.094 x IMC ( $kg/m^2$ ) + 1.13 x resistência à insulina/diabetes (sim = 1, não = 0) + 0.99 x relação AST/ALT - 0.013 x número de plaquetas ( $\times 10^9/L$ ) - 0.66 x albumina [g/dl])

Revisão sistemática, incluindo 172 estudos em hepatite C <sup>(3)</sup> observou uma acurácia considerada boa para o FibroTest® e APRI, considerando fibrose significativa e cirrose, respectivamente. Uma metanálise <sup>(4)</sup> analisou resultados de 6259 pacientes com hepatite C, em 33 estudos; demonstrando uma boa acurácia do APRI no diagnóstico de fibrose significativa e cirrose. Outra metanálise também avaliando APRI em 1978 pacientes com hepatite B encontrou o mesmo resultado de acurácia tanto em fibrose significativa quanto cirrose <sup>(5)</sup>. Em um grande estudo comparativo, com 510 pacientes mono infectados com hepatite B ou C, comparados para o estadiamento de fibrose, o desempenho diagnóstico dos escores de biomarcadores (FibroTest®, FibroMeter®, and HepaScore®) foram similares entre hepatite B e C, ambos com boa acurácia <sup>(6)</sup>.

Em pacientes co infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com o vírus da hepatite C (HCV), a performance dos testes não patenteados (exemplo, APRI) para predição de fibrose parece menos acurada que em pacientes mono infectados com HCV: eles são acurados para o diagnóstico de cirrose, mas, relativamente, inaccurados para o diagnóstico de fibrose significativa <sup>(7)</sup>. Testes patenteados, como FibroTest®, FibroMeter® e HepaScore®, superaram os testes patenteados na infecção HIV-HCV, particularmente para fibrose significativa. Nestes pacientes, deve-se atentar para a possibilidade de resultados falso-positivos, com APRI e FIB-4, relacionados à plaquetopenia causada

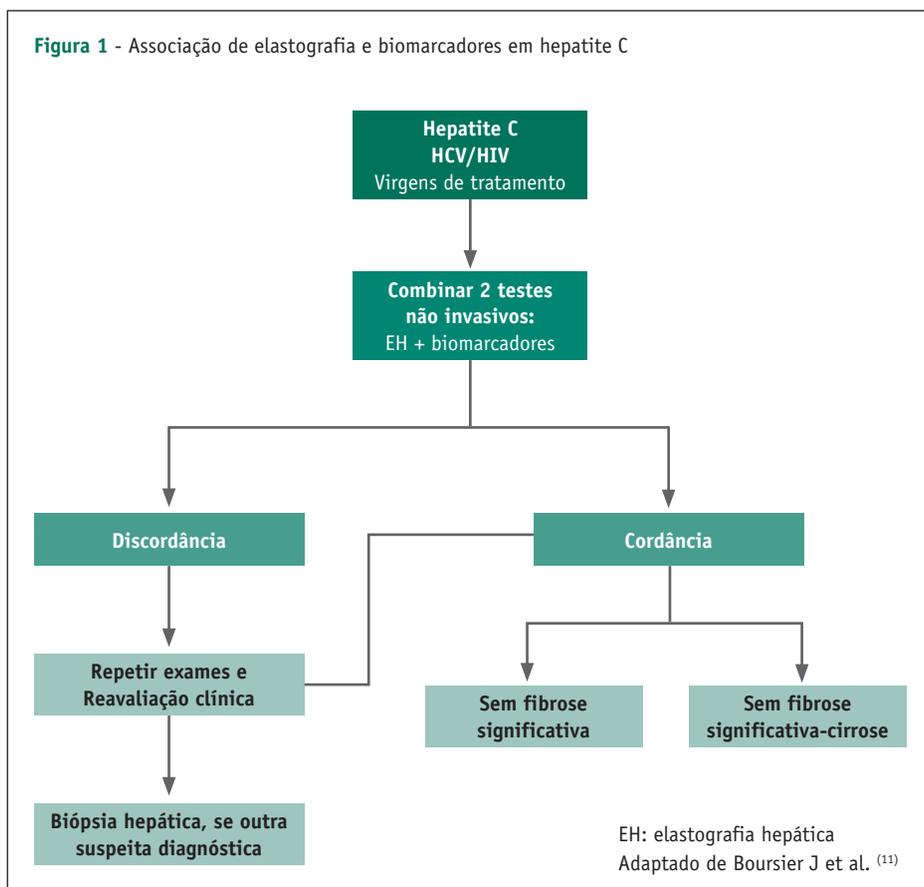
pelo HIV. Da mesma forma, com o FibroTest® e HepaScore®, que utilizam a bilirrubina total em seus escores. O atazanavir pode elevar os níveis de bilirrubina, o que pode levar a resultados falso-positivos <sup>(8)</sup>.

Em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), o NAFLD fibrosis score (NFS) é, atualmente, o escore de biomarcadores mais estudado e validado <sup>(9)</sup>. O NFS parece ter desempenho melhor em caucasianos, quando comparados aos asiáticos, provavelmente relacionado a distribuição de gordura e sua influência no IMC.

Vários estudos compararam os desempenhos diagnósticos entre a elastografia hepática e os biomarcadores, principalmente para as hepatites virais crônicas, mas também para a DHGNA e para a doença hepática pelo álcool. Elastografia hepática e biomarcadores tem mostrado desempenho semelhante para a detecção de fibrose significativa <sup>(10)</sup>. No entanto, a elastografia supera os biomarcadores para a detecção de cirrose.

Vários algoritmos, combinando diferentes testes (elastografia e biomarcadores), foram estudados. A primeira estratégia proposta foi a combinação entre elastografia e FibroTest®, para aumentar a acurácia diagnóstica em pacientes com hepatite C <sup>(10)</sup>. Há várias publicações analisando algoritmos com a combinação de elastografia e biomarcadores <sup>(11)</sup> ou a combinação de biomarcadores <sup>(12)</sup>. Apesar destas combinações em algoritmos serem mais efetivas para a detecção de fibrose clinicamente significativa, em comparação a utilização de testes isoladamente, não se observa aumento na acurácia para a detecção de cirrose <sup>(13)</sup>. Entretanto, considerada a importante implicação clínica, em termos de prognóstico, monitoração e indicação de tratamento, que estão relacionados a condição de cirrose, parece justificável confirmar o diagnóstico com dois testes concordantes, mas diferentes tecnicamente (figura 1).

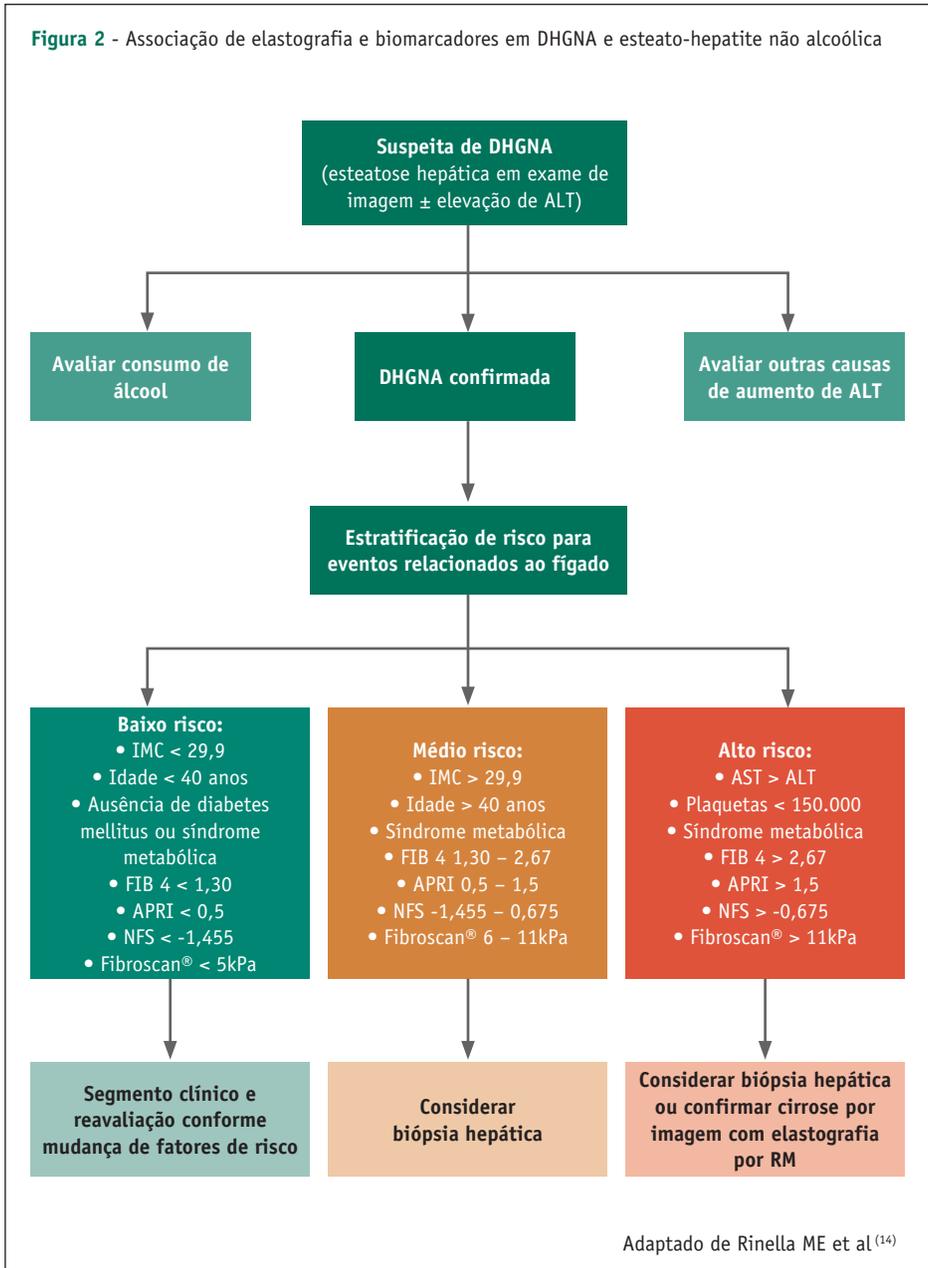
**Figura 1** - Associação de elastografia e biomarcadores em hepatite C



A vantagem de combinar dois métodos diferentes, como elastografia e biomarcadores, ao invés de se combinar dois escores de biomarcadores é que podemos avaliar a fibrose hepática por princípios diferentes (físico e biológico) (figura 1). Ao aumentarmos a acurácia para o diagnóstico de fibrose clinicamente significante, com a associação de métodos diferentes, conseguimos evitar um número maior de biópsias hepáticas.

A utilização de elastografia, em associação com os biomarcadores também é recomendada na DHGNA <sup>(14)</sup> e para o rastreamento e estratificação de risco para esteato-hepatite não alcoólica, tal como sugerido por Rinella e Sanyal (figura 2).

**Figura 2** - Associação de elastografia e biomarcadores em DHGNA e esteato-hepatite não alcoólica



## 3.2. REFERÊNCIAS

1. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(8):425–436
2. Cales P, Veillon P, Konate A, Mathieu E, Ternisien C, Chevailler A, et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008;41:10–18.
4. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:807–820.
5. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726–736.
6. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2012;12:14.
7. Leroy V, Sturm N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret MN, et al. Prospective evaluation of FibroTest(R), FibroMeter(R), and HepaScore(R) for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:28–34.
8. Macias J, Gonzalez J, Ortega E, Tural C, Cabrero E, Burgos A, et al. Use of simple noninvasive biomarkers to predict liver fibrosis in HIV/HCV coinfection in routine clinical practice. *HIV Med* 2010;11:439–447.
9. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C, et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV coinfecting patients: the fibroic study–ANRS HC02. *J Hepatol* 2008;48: 765–773
10. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:666–675.
11. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
12. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y, et al. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int* 2009;29:1507–1515.
13. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:686–693.
14. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237-64.
15. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr;13(4):196-205.



# Capítulo 4

---

## COMO AVALIAR A QUALIDADE DO RESULTADO DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA

---

Simone de Barroso Tenore  
Paulo Roberto Abrão Ferreira

### 4.1. O QUE É IMPORTANTE SABER AO INDICAR, AO REALIZAR E AO INTERPRETAR OS RESULTADOS DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA?

Elastografia hepática é método não invasivo para estimar o estadiamento de fibrose e deve ser indicado de modo apropriado. Será importante conhecer bem o paciente e seus diagnósticos. Os resultados da elastografia são diferentes conforme a condição clínica, prevalência da doença, presença de comorbidades e etiologia da hepatopatia. Para cada causa de doença hepática haverá uma interpretação particular, com pontos de corte específicos.

Como em qualquer processo diagnóstico, a utilização racional da elastografia hepática demanda cuidados relativos à redução do risco de injúrias iatrogênicas e à otimização dos custos. Para tal, é fundamental a anamnese e exame físico detalhados e testes preliminares de laboratório e imagem. A seguir, no processo de diagnóstico, devem ser utilizados os exames não invasivos, idealmente, dos de menor custo para os mais caros, considerando-se uma visão balanceada de acurácia e gastos, para uma pergunta clínica específica. A realização da elastografia também exige experiência do profissional, para assegurar resultados confiáveis. Em função do risco de complicações, métodos invasivos apenas devem ser utilizados, caso os não invasivos não sejam suficientes. Em suma, a elastografia é parte de um processo mais amplo de tomada de decisão clínica.

História clínica, exame físico, testes laboratoriais básicos e ultrassom abdominal são recomendados antes da avaliação por elastografia hepática. Esta estratégia pode detectar sinais de cirrose, tamanho do baço, sinais de hipertensão portal (circulação colateral, mudança do fluxo e dilatação da veia porta), ascite, lesões focais hepáticas, obstruções biliares (colestase extra-hepática), doenças da veia hepática e sinais de insuficiência cardíaca direita (congestão hepática). Estas condições podem modificar a interpretação dos resultados da elastografia. Não recomendar elastografia como abordagem para rastreamento diagnóstico inicial propicia um adequado processo diagnóstico para os casos sem fibrose significante. Estes pacientes podem ter doença hepática com tendência a progressão, a despeito das medidas normais de elastografia.

### 4.2. QUAL A IMPORTÂNCIA DA ADESÃO DO OPERADOR À TÉCNICA PADRÃO DO EXAME?

Treinamento e experiência são fundamentais para o operador que realiza elastografia hepática. Independente do equipamento utilizado, é necessário realizar um período de aprendizado e prática, visando a realização de exames em pacientes com os mais diversos biotipos, em particular obesos. Variações anatômicas e na “janela” de observação do ultrassom podem dificultar a execução técnica do exame <sup>(1)</sup>.

A experiência do operador influencia significativamente a confiabilidade das medidas da elastografia transitória (FibroScan®). Um estudo mostrou que operadores com menos de 500 exames realizados tem 2,6 vezes mais chance de obter resultados não

confiáveis <sup>(2)</sup>. Para a elastografia transitória, 100 exames devem ser considerados como treinamento mínimo requerido para habilitação do operador <sup>(3)</sup>. Não há consenso sobre qual experiência deve ter o operador para os equipamentos de pSWE e 2D-SWE. Definições propostas para o 2D-SWE incluem ter realizado mais de 300 ultrassons abdominais ou mais de 50 exames de elastografia supervisionados <sup>(1,4)</sup>.

O operador deve seguir a técnica padrão de realização do exame rigorosamente. O paciente deve estar em posição supina, com o membro superior direito em máxima extensão. Para elastografia transitória são utilizados quatro tipos de transdutores. S1 para crianças com diâmetro torácico menor que 45cm, S2 para crianças com diâmetro torácico entre 45 e 75cm, M para adultos com IMC menor que 35 kg/m<sup>2</sup> e XL para adultos com IMC maior ou igual a 35 kg/m<sup>2</sup>. O transdutor deve ser posicionado no espaço intercostal correto para visualizar o lobo hepático direito. Geralmente, este ponto está na intersecção de um plano transversal, logo abaixo do apêndice xifoide, com a linha axilar média. É recomendável realizar a hepatimetria por percussão, para assegurar o local correto para colocar o transdutor. A área ideal do parênquima hepático, a ser avaliada durante as medidas, não deve conter artefatos ou grandes vasos sanguíneos, assim como não deve abranger as bordas do fígado ou o diafragma. No caso dos equipamentos que realizam pSWE ou 2D-SWE, a região onde será medida a rigidez deve ser escolhida, no mínimo, de um a dois centímetros abaixo da cápsula hepática e, no máximo, a seis centímetros de profundidade <sup>(5)</sup>. Neste ponto, não deve haver transmissão de pulsação sanguínea. Respiração profunda também afeta as medidas. O ideal é solicitar que o paciente pare de respirar na posição de repouso, durante a medida. Deve-se evitar a medida da rigidez no lobo hepático esquerdo pela maior variabilidade e por serem mais elevadas que as do lobo direito <sup>(6)</sup>. O tempo necessário para a aquisição das medidas, independentemente do equipamento, é menor que 5 minutos. Exames mais longos podem significar maior dificuldade técnica, com prejuízo da confiabilidade.

Recomenda-se, antes da realização do exame, jejum de duas a três horas, no caso da elastografia transitória. O estado pós-prandial pode gerar um hiperfluxo sanguíneo portal e, falsamente, elevar a rigidez hepática. Nos casos de exames por pSWE e 2D-SWE a recomendação é jejum durante 4 a 6 horas, evitando-se cafeína e tabaco <sup>(7)</sup>. O paciente deve ficar de 10 a 20 minutos em repouso, antes do exame, pois a atividade física aumenta a rigidez hepática <sup>(8)</sup>.

### 4.3. QUEM DEVE INTERPRETAR OS RESULTADOS OBTIDOS?

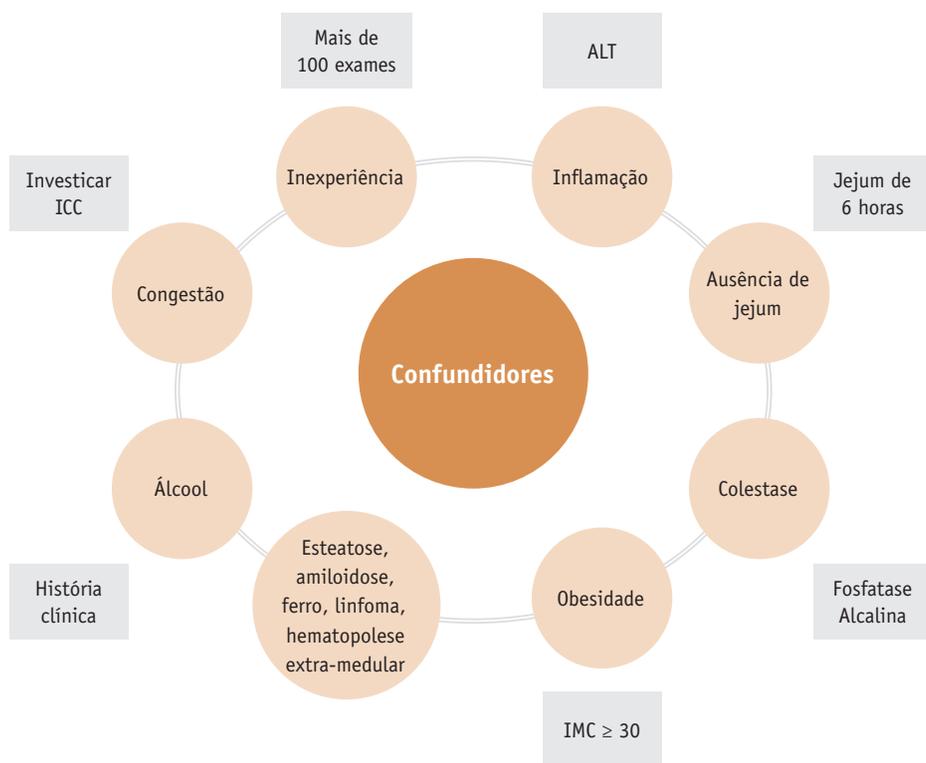
A interpretação dos resultados deve ser realizada por um médico experiente, com conhecimento clínico da condição do paciente e de seus exames complementares.

#### 4.4. QUAIS SÃO OS FATORES QUE INFLUENCIAM A RIGIDEZ HEPÁTICA, INDEPENDENTEMENTE DA FIBROSE (CONFUNDIDORES)?

Rigidez hepática não é determinada apenas pela quantidade de fibrose hepática, mas também pode refletir muitas outras condições fisiológicas ou patológicas. A maioria destes fatores confundidores foram descritos para a elastografia hepática transitória, mas podem ser aplicáveis aos outros métodos. Observa-se aumento da rigidez hepática com o aumento da inflamação (com frequência, mas nem sempre, representada pelo aumento dos valores de transaminases), colestase extra-hepática, congestão hepática, amiloidose, linfomas e hematopoiese extramedular. Ainda não há consenso sobre a influência da esteatose no aumento da rigidez hepática <sup>(9)</sup>. A reversão destes processos também pode reduzir a rigidez hepática (exemplos: abstinência alcoólica, cura da hepatite C, supressão viral na hepatite B, entre outros). Como citado antes, atividade física e ingestão de alimentos, também são potenciais confundidores (figura 1).

#### RIGIDEZ HEPÁTICA NEM SEMPRE É POR FIBROSE

Figura 1 - Fatores confundidores do resultado da elastografia hepática



## 4.5. QUAIS SÃO OS VALORES NORMAIS E OS VALORES DE REFERÊNCIA PARA CADA DOENÇA HEPÁTICA?

Os valores normais de rigidez hepática em pessoas saudáveis, para elastografia transitória, variam de 4,4 a 5,5kPa (percentil 95 de 6,7kPa). Em geral, estes valores são um pouco mais elevados em homens, em relação as mulheres e podem ser afetados pela esteatose, mas não pela idade <sup>(10)</sup>. Para pSWE, na maioria dos estudos, os valores normais variam de 1,07 a 1,16m/s. A distância da pele à cápsula hepática pode influenciar esse resultado <sup>(11)</sup>. Resultados normais de 2D-SWE foram observados de 4,5 a 5,5kPa (percentil 95 de 6,2kPa) <sup>(12)</sup>. Esses valores são um pouco mais elevados em homens. Independentemente do equipamento utilizado, um resultado normal de elastografia, sem outras alterações clínicas ou de exames complementares que apontem para doença, pode excluir a possibilidade de fibrose hepática, com alto grau de certeza.

Cada etiologia de doença hepática tem seus pontos de corte específicos. Ao serem analisados os resultados, será necessário comparar com os valores de referência, sempre levando em consideração o quadro clínico, comorbidades, exames laboratoriais básicos e ultrassom de abdome superior.

## 4.6. O QUE SÃO RESULTADOS INVÁLIDOS OU NÃO CONFIÁVEIS?

Na elastografia transitória os resultados inválidos são aqueles onde o próprio equipamento, por alguma incorreção técnica na realização do exame, não emite resultado, alertando para medida inválida. Pode acontecer em até 10% dos exames. As causas mais comuns são: profundidade de avaliação menor que 4-5 centímetros, “janela” de observação para o ultrassom inadequada, reverberações, movimentos de pulsação, movimentos respiratórios, ascites volumosas, espessura da parede intercostal  $\geq 2,5$ cm, IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, esteatose, circunferência abdominal  $\geq 102$ cm <sup>(13)</sup>.

Os resultados não confiáveis são aqueles que não tem critérios mínimos de qualidade para assegurar a acurácia, tendo alta chance de discordância do padrão-ouro (biópsia hepática). Para a elastografia transitória, é considerado resultado confiável quando se obtém, no mínimo, 10 medidas válidas, onde a relação entre o intervalo interquartil das medidas e a sua mediana é menor ou igual a 30%. Isto representa a baixa variabilidade entre as medidas obtidas ou medidas homogêneas. Esse cálculo é feito pelo próprio equipamento e apresentado no laudo. Quanto mais baixo este percentual, mais homogêneas as medidas e mais confiável será o resultado <sup>(14)</sup>.

Para equipamentos que utilizam pSWE, como critério de qualidade (confiabilidade) pode ser utilizado a relação entre o intervalo interquartil e a mediana menor ou igual a 30% <sup>(15)</sup> ou o desvio padrão menor ou igual a 30% da média de, no mínimo, dez medidas válidas <sup>(16)</sup>. Para os equipamentos 2D-SWE não há validações independentes de critérios de qualidade do resultado do exame (confiabilidade) publicados. Recomenda-se seguir as orientações dos fabricantes. São necessárias de 3 a 15 medidas válidas.

Alguns recomendam utilizar a relação entre o intervalo interquartil e a mediana menor ou igual a 30% <sup>(17)</sup>.

Em conclusão, para que haja uma utilização otimizada dos métodos de elastografia é necessário levar em conta informações do paciente, a experiência do operador e a experiência do médico que vai interpretar o resultado. Respeitar este processo diagnóstico evita iatrogenias e custos desnecessários.

## 4.7. REFERÊNCIAS

1. Gradinaru-Tascau O, Sporea I, Bota S et al. Does experience play a role in the ability to perform liver stiffness measurements by means of supersonic shear imaging (SSI)? *Med Ultrason* 2013; 15: 180–183
2. Castera L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828–835
3. Boursier J, Konate A, Guilluy M et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 693–701
4. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3102–3106
5. Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG et al. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 62: 1068–1075
6. Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J et al. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1458–1467
7. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2009; 29: 1500–1506
8. Gersak MM, Sorantin E, Windhaber J et al. The influence of acute physical effort on liver stiffness estimation using Virtual Touch Quantification (VTQ). Preliminary results. *Med Ultrason* 2016; 18: 151–156
9. Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan;13(1):27-36.
10. Colombo S, Belloli L, Zaccanelli M et al. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 231–236
11. Horster S, Mandel P, Zachoval R et al. Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 46: 159–168
12. Huang Z, Zheng J, Zeng J et al. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time shear wave elastography and factors that influence this method. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 2549–2555
13. 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 Aug;38(4):e48.
14. Myers RP, Crotty P, Pomier-Layrargues G et al. Prevalence, risk factors and causes of discordance in fibrosis staging by transient elastography and liver biopsy. *Liver Int* 2010; 30: 1471–1480
15. Bota S, Sporea I, Sirli R et al. Factors that influence the correlation of acoustic radiation force impulse (ARFI), elastography with liver fibrosis. *Med Ultrason* 2011; 13: 135–140
16. Ferraioli G, Maiocchi L, Lissandrini R et al. Accuracy of the ElastPQ Technique for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: a “Real Life” Single Center Study. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 331–335
17. Sporea I, Bota S, Jurchis A et al. Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 1933–1941



# Capítulo 5

---

## ELASTOGRAFIA HEPÁTICA NA PRÁTICA CLÍNICA

---

José David Urbaz Brito  
Rosamar Eulira Fontes Rezende  
Cristiane Alves Villela Nogueira  
Lívia Villela Nogueira

## 5. ELASTOGRAFIA NA HEPATITE B

José David Urbaz Brito

### 5.1. INTRODUÇÃO

Para o manejo da infecção crônica pelo vírus da hepatite B (ICVHB) o estadiamento da lesão hepática é indispensável. Nesse sentido, desde 2003, métodos elastográficos baseados em ultrassom<sup>(1)</sup>, tais como a elastografia transitória (ET), a point shear wave elastography (pSWE) ou acoustic radiation force impulse quantification (ARFI) e a two dimensional shear wave elastography (2D-SWE) tem sido incorporados na rotina clínica, tanto para avaliar a fibrose de forma não invasiva (diferente da biópsia hepática), como na construção de algoritmos para o manejo da ICVHB, seguindo recomendações baseadas em evidências científicas robustas de importantes diretrizes e revisões médico-científicas<sup>(2,3,4,5)</sup>.

#### 5.1.1. ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA VIBRAÇÃO-CONTROLADA

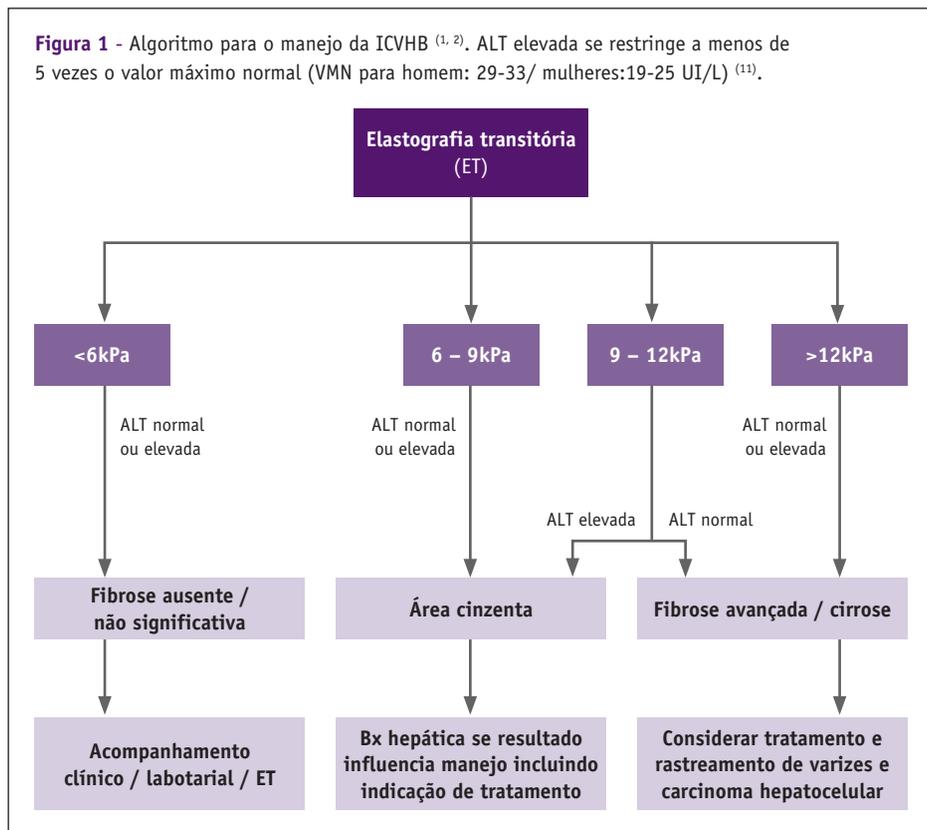
Dentre os métodos elastográficos, a ET é o mais estudado e validado para estadiamento da ICVHB. Em meta-análise de 50 estudos, que correlacionaram a ET com o resultado de biópsias hepáticas classificadas pelo sistema METAVIR<sup>(6)</sup>, constatou-se que para a fibrose F4 com ponto de corte de 13,01kPa, se atinge uma área sob a curva (ASC) igual a 0,94, demonstrando que a ET é um método de excelente acurácia para o diagnóstico de cirrose (ASC com valores >0,9 a 1 = excelente; >0,8 a 0,9 = muito boa; >0,7 a 0,8 = boa)<sup>(7)</sup>. Em duas meta-análises mais recentes<sup>(8,9)</sup> esses resultados foram confirmados para cirrose, com pontos de corte otimizados (média e mediana) de 12,2 e 12,4kPa. Foram constatados valores elevados de áreas sob a curva sumarizadas (ASCS) (0,93 e 0,92), sensibilidade sumarizada (SS) (84 e 86,3%) e especificidade sumarizada (ES) (87 e 87,5%). Como esperado, os percentuais de heterogenicidade entre os trabalhos submetidos a meta-análise são muito elevados.

Já na fibrose significativa (F2) o desempenho da ET teve menos acurácia com AUCS para pontos de corte otimizados de 7,2 a 7,25kPa que oscilaram de 0,84 a 0,88<sup>(6,8,9)</sup>, SS de 78 e 80,6%, ES de 81 e 82,4%<sup>(8,9)</sup>, também com alta heterogenicidade entre os estudos incluídos na análise. Assim, se conclui que a ET, exibe uma especificidade mais elevada do que a sensibilidade e, por tanto, maior utilidade para excluir do que para confirmar o grau de doença, sendo excelente no caso da cirrose, enquanto para a fibrose significativa deve ser avaliada com mais cautela.

A inflamação é outro ponto importante a ser destacado no desempenho da ET. Valores de alanino aminotransferase (ALT) elevados até 5 vezes o valor máximo normal (VMN) geram medidas mais altas em pacientes com estágio F0 a F2, podendo dar falsos positivos para cirrose<sup>(10)</sup>. Por este motivo, o conhecimento do nível de ALT deve ser

considerado na adequada interpretação do teste. Com base nas considerações anteriores foi estabelecido um algoritmo para o manejo da ICVHB (figura 1).

**Figura 1** - Algoritmo para o manejo da ICVHB <sup>(1, 2)</sup>. ALT elevada se restringe a menos de 5 vezes o valor máximo normal (VMN para homem: 29-33/ mulheres:19-25 UI/L) <sup>(11)</sup>.



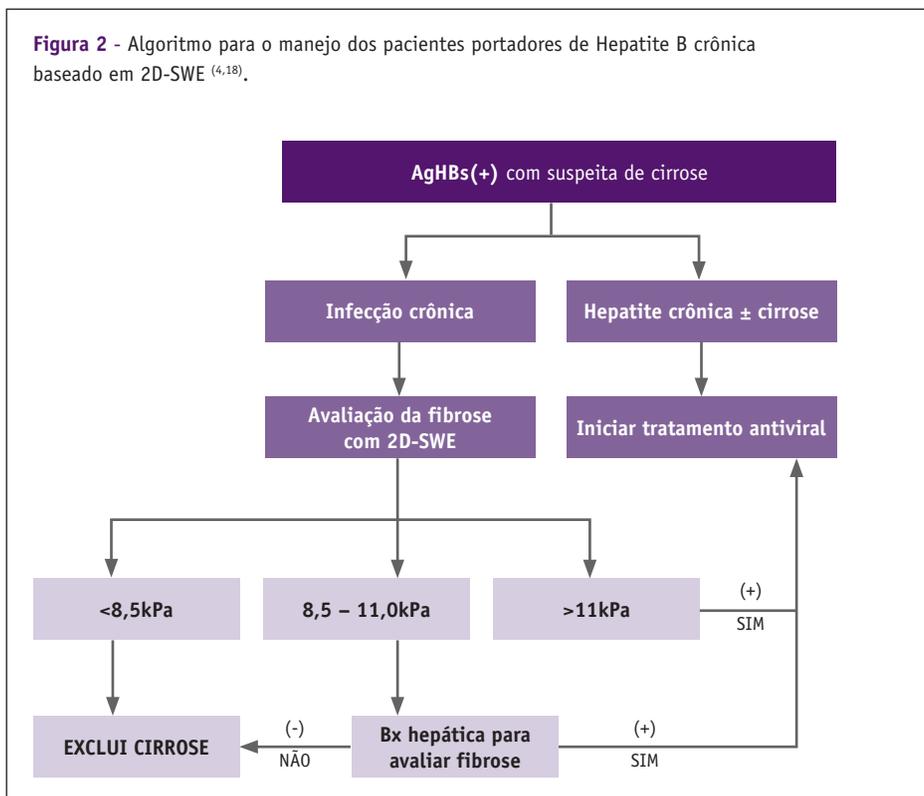
### 5.1.2. POINT SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY OU ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE QUANTIFICATION

Vários estudos demonstraram que a ARFI tem acurácia semelhante à ET <sup>(5,12,13,14,15)</sup>, porém não existem meta-análises especificamente desenhadas para a ICVHB. A acurácia verificada é excelente para cirrose (F4), com AUC entre 0,9 a 0,945 para pontos de corte entre 1,8 e 1,92m/s <sup>(12,15)</sup>, com sensibilidade de 85% e especificidade de 92,45%, em estudo mais recente <sup>(15)</sup>. Para fibrose significativa (F2), há um declínio da acurácia para AUC de 0,79 e 0,861 com pontos de corte entre 1,34 e 1,59m/s <sup>(12,15)</sup>, com decréscimo da sensibilidade e especificidade para 67,57% e 85,71%, respectivamente <sup>(15)</sup>. Assim pode-se recomendar este método como muito útil na exclusão de cirrose <sup>(5)</sup>, com menos poder de discriminação para estádios intermediários, nos quais os melhores resultados se obtêm com o uso de ponto de corte mais elevado.

### 5.1.3. TWO DIMENSIONAL SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY

É um método que nos últimos anos vem sendo mais estudado para a ICVHB. Em meta-análise que inclui 12 trabalhos (apenas 2 tratavam sobre ICVHB) <sup>(16)</sup>, verificou que, no caso da cirrose, para ponto de corte de 11,12kPa a 2D-SWE possui uma sensibilidade de 88%, especificidade de 86% e AUC de 0,93, mostrando uma acurácia excelente, enquanto para fibrose significativa, com ponto de corte de 8,04kPa, o método tem uma sensibilidade de 84%, especificidade de 81% e AUC de 0,85. No entanto, houve grande heterogeneidade entre os estudos. Recentemente estudos comparativos demonstraram que tanto para cirrose como para fibrose significativa a acurácia do 2D-SWE é maior que a da ET (0,87 vs 0,80 e 0,75 vs 0,62 respectivamente) <sup>(17,18)</sup>. Assim sendo, a 2D-SWE deve ser considerado um método excelente para identificar pacientes com cirrose com ICVHB <sup>(5)</sup> e para tanto foi elaborado o algoritmo mostrado na figura 2.

**Figura 2** - Algoritmo para o manejo dos pacientes portadores de Hepatite B crônica baseado em 2D-SWE <sup>(4,18)</sup>.



### 5.1.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mulazzani L, Cantisani V, Piscaglia F Different techniques for ultrasound liver elastography. *J Hepatol* 2019 doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.012.
2. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL/ALEH clinical practice guidelines: noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237–64.
3. Seto WK, Pawlostky JM, Yuen MF Chronic hepatitis B infection. *Lancet* 2018; 392: 2313–24.
4. European Association for Study of Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guide- lines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370–98.
5. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A et al. EFSUMB Guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography; update 2017. *Ultraschall in Med* 2017; 38: e16-147.
6. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:960–974.
7. Šimundic AM. Measures of diagnostic accuracy: basic definitions. *JIFCC* 2008;19: 203-211.
8. Li Y, Huang YS, Wang ZZ et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 458-469.
9. Qui X, An M, Wu T et al. Transient elastography for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; May 24;2018:3406789. doi: 10.1155/2018/3406789.
10. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 36-44.
11. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ et al. Update on prevention, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599.
12. 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. *Journal of Viral Hepatitis*, 2012, 19, e212–e219.
13. Friedrich-Rust M, Buggisch P, de Kneget RJ, et al. Acoustic radiation force im- pulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013; 20: 240-247.
14. Nierhoff J, Chávez-Ortiz AA, Herrmann et al. The efficiency of acoustic radia- tion force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2013; 23: 3040-3053.
15. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography and serological markers in assessment of liver fibrosis and free portal pressure in patients with hepatitis B. Li J, Yu J, Peng XY et al. *Med Sci Monit* 2017; 23: 3585-3592.
16. Feng JC, Li J, Wu XW et al. Diagnostic Accuracy of SuperSonic Shear Imaging for Staging of Liver Fibrosis: A Meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 329–339
17. Zeng J, Zheng J, Huang Z et al. Comparison of 2-D shear wave elastography and transient elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Ultrasound Med Biol.* 2017; 43:2774-2782.
18. Gao Y, Zheng J, Liang P et al. Liver fibrosis with two-dimensional US Shear- Wave elastography in participants with chronic hepatitis B: a prospective mul- ticenter study. *Radiology* 2018; 00: 1-9.

## 5.2. ELASTOGRAFIA HEPÁTICA NA HEPATITE C

Rosamar Eulira Fontes Rezende

### 5.2.1. IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA NA HEPATITE C

A hepatite C representa um grave problema de saúde pública, sendo ainda considerada a principal causa de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), bem como a principal indicação de transplante (TX) hepático no mundo <sup>(1)</sup>.

O estadiamento da fibrose hepática, na hepatite C crônica (HCC), é necessário para determinação do prognóstico da doença e tem um impacto resultante na estratégia de tratamento com os antivirais de ação direta (DAAS), bem como no direcionamento da investigação e seguimento de possíveis complicações relacionadas à doença hepática, como a hipertensão portal e o CHC. <sup>(2)</sup>

A disponibilidade de métodos não invasivos baseados em elastografia ultrassônica, nos últimos 20 anos, promoveu uma redução substancial de biópsias hepáticas, sobretudo na HCC. O estadiamento da fibrose hepática, por elastografia hepática na HCC, tem sido recomendado em várias diretrizes clínicas, como a da Associação Europeia e Latino Americana para Estudo do Fígado (EASL/ ALEH), Associação Asiático-Pacífico para Estudo do Fígado (APASL), bem como pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, no Brasil (PCDT). <sup>(3,4,5)</sup>

### 5.2.2. ESTADIAMENTO DA FIBROSE HEPÁTICA NA HEPATITE C CRÔNICA POR DIFERENTES TECNOLOGIAS DE ELASTOGRAFIA HEPÁTICA ULTRASSÔNICA

Atualmente, diferentes métodos elastográficos, baseados em onda de cisalhamento, estão disponíveis no mercado. A HCC é a patologia hepática mais bem estudada por elastografia ultrassônica, tendo maior número de publicações em relação às outras patologias hepáticas.

A tecnologia pioneira, mais amplamente avaliada na HCC, implementada em 2003, foi a elastografia transitória (ET – Fibroscan<sup>®</sup>, EchoSens) (figura 1A), seguida, em 2008, por uma nova modalidade, denominada de impulso de força de radiação acústica (ARFI), introduzida pela Siemens; classificada pela Federação Europeia de Ultrassom em Medicina e Biologia (EFUMB), como elastografia de onda de cisalhamento pontual (pSWE) (figura 1B). Em 2012, surge a elastografia bidimensional de onda de cisalhamento em tempo real (2D-SWE), implementada no aparelho de ultrassom Aixplorer<sup>®</sup> pela SuperSonic Imagine (figura 1C). Desde então, tem sido crescente o número de novos aparelhos de ultrassom, de diversos fabricantes, com a tecnologia de pSWE e 2D-SWE <sup>(6)</sup>.

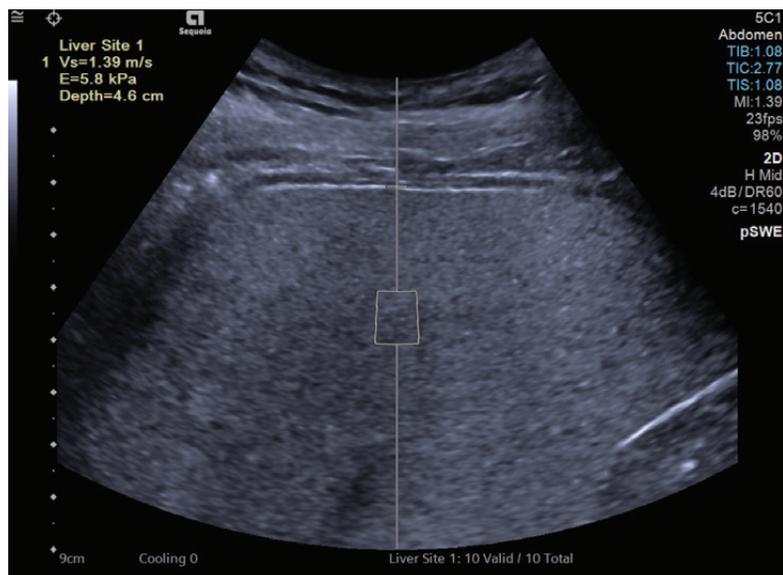
O consenso do Baveno VI em 2016, com objetivo de ter uma avaliação prática e de maior aplicabilidade clínica dos valores de [liver stiffness (LS), no inglês] ou rigidez hepática obtidos por TE, propôs a regra dos 5, ratificada pela EFUMB em 2018 em que

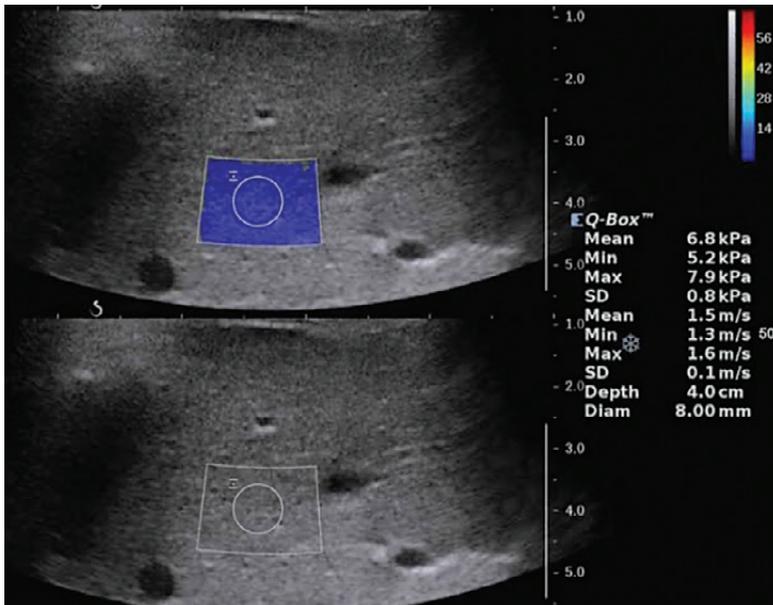
**Figura 1-** Imagens de elastografia hepática na hepatite C Crônica, correspondentes ao estadiamento F0F1 de Metavir, obtidas por ET/ Fibroscan® (1A), pSWE/ARFI-VTQ® (1B) e 2D-SWE - Aixplorer® (1C).

**Figura 1A**



**Figura 1B**





**Figura 1C**

é descrito: LS <5kPa tem alta probabilidade de ser normal; LS <10kPa, na ausência de outros sinais clínicos conhecidos, exclui doença hepática crônica avançada compensada. Valores entre 10 e 15kPa são sugestivos de doença hepática crônica avançada compensada (DHCAc), mas necessitam de mais exames para confirmação. Valores >15kPa são altamente sugestivos de DHCAc. Valores kPa alta probabilidade de hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) <sup>(7)</sup>.

O consenso atualizado de elastografia hepática da Society Of Radiologist in Ultrasound (SRU), elaborado por radiologistas americanos, canadense e por hepatologistas dos Estados Unidos e União Europeia, com experiência em elastografia hepática, no intuito de uniformizar os valores de cortes obtidos pelos diversos aparelhos de elastografia ultrassônica e com objetivo de avaliação prognóstica, propôs a regra dos 4, aplicável para hepatites virais e doença hepática gordurosa não alcoólica <sup>(8)</sup>. (tabela 1)

Além das diferentes tecnologias de elastografia hepática por ultrassonografia, é importante atentar para vários fatores que podem interferir na confiabilidade da leitura da rigidez hepática, levando à superestimação da fibrose hepática, como inexperiência do operador, a intensa atividade inflamatória hepática associada (níveis de ALT >5x o valor de referência), colestase extra-hepática, congestão hepática por insuficiência cardíaca, entre outros <sup>(12,13)</sup>. Adicionalmente, tem sido recomendado, como parâmetro de qualidade dos exames de elastografia ultrassônica, que o inter valo interquartil sob a mediana

**Tabela 1** - Regra dos 4: Recomendação da Society Of Radiologist in Ultrassound para Interpretação dos Valores de Rigidez Hepática obtidos com técnicas ARFI em pacientes com Hepatite viral e Doença hepática gordurosa não alcoólica.

Valor da rigidez hepática	Recomendação
≤5kPa (1,3m/s)	Alta probabilidade de ser normal
<9kPa (1,7m/s)	Na ausência de outros sinais clínicos conhecidos, exclui DHCAs. Se houver sinais clínicos conhecidos, pode ser necessário teste adicional para confirmação
9-13kPa (1,7-2,1m/s)	Sugestivo de DHCAs mas precisa de mais testes para confirmação
>13kPa (2,1m/s)	Confirma a DHCAs
>17kPa (2,4m/s)	Sugestivo de HPCS

das medidas (IQR/M) seja <0,3 ou menor que 0,15 para medições realizadas em kPa ou m/seg, respectivamente. <sup>(13)</sup>

A EFSUMB recomenda a elastografia por onda de cisalhamento [ET Fibroscan<sup>®</sup>, pSWE/ARFI por VTQ<sup>®</sup> (Virtual Touch Quantification) e 2D-SWE por Supersonic Shear Imaging (SSI) como métodos preferenciais 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) <sup>(12)</sup>. A [tabela 2](#), mostra o desempenho dos métodos de elastografia ultrassônica para estadiamento da hepatite C crônica (CI- 95%).

**Tabela 2** - Desempenho dos métodos de elastografia ultrassônica para estadiamento da hepatite C crônica (CI- 95%).

Escala Metavir	ET Fibroscan <sup>®</sup> (EchoSens) kPa		pSWE Acuson S2000 <sup>®</sup> (Siemens) m/s		2D-Shear Wave Aixplorer <sup>®</sup> (SSI) kPa	
	F2	F4	F2	F4	F2	F4
Valores de Corte	7,1	12,5	1,34	1,80	7,1	10,4
Sensibilidade	67%	87%	79%	92%	90%	87,5%
Especificidade	89%	91%	85%	86%	87,5%	96,8%
VPP	95%	77%	91%	71%	91,3%	87,5%
VPN	48%	95%	66%	97%	85,7%	96,8%
AUROC	0,83	0,95	0,87	0,93	0,92	0,98

Fonte: Castéra L et al., 2005 (10); Friedrich-Rust M et al., 2012 (11); Ferraioli G et al., 2012 (12). CI: intervalo de confiança. SSI: SuperSonic Imagine. VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo; AUROC: Área sob a curva ROC.

A tabela 3, resume os valores de cortes de estadiamento da fibrose hepática na HCC, obtidos por equipamentos de diferentes fabricantes.

**Tabela 3** - Pontos de cortes para estadiamento da fibrose hepática, pré-tratamento da hepatite C crônica, utilizando diferentes equipamentos de elastografia hepática ultrassônica.

Escala Metavir	ET Fibroscan® (EchoSens) kPa	pSWE VTQ® Siemens (m/seg)	2D-SWE Aixplorer® SSI (kPa)	pSWE ElastPQ® Philips (m/seg)	2D-SWE LogiqE9® GE (m/seg)
Fibrose ≥ 2	7,1	1,34	7,1	1,22	1,66
Fibrose ≥ 3	9,5	1,55	8,7	1,49	1,77
Fibrose = 4	12,5	1,8	10,4	2,21	1,99

Fonte: Castéra L et al., 2005 <sup>(10)</sup>; Friedrich-Rust M et al., 2012 <sup>(11)</sup>; Ferraioli G et al., 2012 (12), PCDT 2018 <sup>(6)</sup>.

### 5.2.3. PAPEL DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA APÓS TRATAMENTO DA HCC [SEGMENTO APÓS RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA (RVS)]

É importante ressaltar, de acordo com dados da literatura, que informações sobre diminuição da rigidez hepática obtidos nos exames de elastografia hepática ultrassônica após RVS, não podem ser utilizados como evidência de regressão da cirrose, podendo estar relacionada apenas com diminuição da atividade inflamatória (9-10). Após RVS, quando existem achados ultrassonográfico em modo B evidentes de cirrose, as obtenções de valores baixos de rigidez hepática não devem ser utilizadas para descartar DHCAc, porque nesta situação a elastografia hepática pode indicar apenas uma resposta bem-sucedida ao tratamento antiviral. <sup>(8)</sup>

O Consenso de Elastografia hepática da SRU sugere que após RVS seja avaliado o delta de mudanças dos valores de rigidez ao longo do tempo ao invés dos valores absolutos obtidos de rigidez hepática. Desta forma, cada paciente torna-se seu próprio controle. Além disso este consenso sugere que mudanças do delta de rigidez hepática >10% devem ser consideradas clinicamente significativas, entretanto não define o intervalo de tempo de avaliação, durante o segmento clínico. <sup>(8)</sup>

A atualização do consenso da EASL de métodos não invasivos de 2021 recomenda fortemente que os pontos de corte de LS por ET usados em pacientes com HCC não tratados, não sejam utilizados para estadiar a fibrose hepática após RVS; e medidas de rigidez hepática obtidas por ET ou outros métodos de elastografia não sejam usadas para avaliar regressão da fibrose após RVS. <sup>(14)</sup>

Portanto é fundamental que pacientes com estadiamento pré-tratamento da HCC que apresentam fibrose avançada e cirrose, mantenham a vigilância para CHC, independente da obtenção de RVS. <sup>(5)</sup>

## 5.2.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

A elastografia hepática por onda de cisalhamento, especialmente por ET-Fibroscan®, seguida por pSWE/ARFI- VTQ® e 2D-SWE-SSI®, é uma alternativa à biópsia hepática para avaliação da HCC, tendo boa acurácia para diagnóstico de fibrose significativa e excelente para cirrose hepática.

## 5.2.5. 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. 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.
3. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
4. 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.
5. Ministério da Saúde. Brasil. Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. 2019. Disponível em <http://conitec.gov.br>.
6. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani 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;49:802-808.
7. Franchis R & 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; 63:743-52
8. 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; 296:263-74.
9. Castéra L, Vergnol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M et al. Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI, and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Gastroenterol* 2005;128:343–50.
10. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupson M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis *J Viral Hepat* 2012;19:e212-9.
11. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrini R, Zicchetti M, Dal Bello B, Filice G, et al. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. *World J Gastroenterol.* 2014 28:20:4787-96.
12. 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. *Ultraschall Med.* 2017; 38:e16-e47.
13. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012;56:2125-33.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75:659

### 5.3. ELASTOGRAFIA NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

Cristiane Alves Villela-Nogueira

Lívia Villela Nogueira

#### 5.3.1. INTRODUÇÃO

A correta identificação dos pacientes com risco aumentado de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e fibrose avançada ainda é um desafio no manejo da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Uma vez que a biópsia hepática é um método invasivo, propenso a erros de amostragem e de difícil utilização diante da elevada prevalência de pacientes com o diagnóstico de DHGNA, métodos não invasivos (MNI), marcadores de fibrose têm sido alternativas atraentes e acessíveis para triagem de indivíduos com maior risco de doença avançada na prática clínica. <sup>(1,2)</sup>

Atualmente, biomarcadores e métodos de imagem baseados em elastografia e ultrasonografia são utilizados na avaliação desta população, seja de forma isolada ou combinados. Tais marcadores não invasivos têm como objetivo excluir indivíduos com fibrose significativa/avançada, uma vez que o diagnóstico de esteato-hepatite só é possível, até o momento, através da realização da biópsia hepática. Como a fibrose hepática significativa/avançada têm comprovadamente impacto prognóstico como formas evolutivas na DHGNA, a sua identificação é fundamental para o melhor manuseio e seguimento desta população. <sup>(3,4)</sup>

Marcadores séricos como FIB-4 são ferramentas com boa acurácia para a exclusão de formas avançadas da DHGNA, mas ainda com desempenho sub-ótimo para o diagnóstico de fibrose avançada. <sup>(5)</sup>

Assim, o objetivo desta seção é discutir os vários métodos de elastografia e sua utilização no dia a dia na avaliação dos pacientes com DHGNA.

### 5.3.2. ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA (ET)

Entre os métodos de elastografia, a TE foi a primeira a ser utilizada, realizada com o sistema Fibroscan® (Echosens, Paris, France). É considerado um método point of care, ou seja, de fácil utilização e boa reprodutibilidade, desde que respeitados os critérios de confiabilidade do exame. Na DHGNA, a EHT tem bom desempenho para o diagnóstico de cirrose e elevado valor preditivo negativo para afastar o diagnóstico de fibrose avançada ( $F \geq 3$ ).<sup>(6)</sup>

Na metanálise de Xiao e cols, que incluiu 13046 pacientes com DHGNA, a AUROC da TE para o diagnóstico de fibrose avançada/cirrose foi de 0.88 e teve um melhor desempenho quando comparado ao DHGNA score ou FIB-4 no diagnóstico de cirrose<sup>(6)</sup>. Estudo de Boursier e cols demonstrou em análise comparativa entre vários MNI que ao ponto de corte de 8,7kPa com sonda M teve um VPN de 90% para fibrose avançada, sendo superior a testes sorológicos como FIB-4, NFS entre outros. Utilizando-se a sonda XL apenas 5% dos exames foram inconclusivos<sup>(7)</sup>. Estudo de Wong e cols avaliou em um estudo 246 pacientes com DHGNA com o objetivo de determinar os melhores pontos de corte para o diagnóstico dos diferentes estágios de fibrose.

- O melhor valor preditivo negativo (VPN) para o diagnóstico de fibrose avançada pela TE foi de 7,9kPa (VPN 97%).
- O melhor ponto de corte da TE para estágios iguais ou maiores que F2 foi de 7,0kPa [VPN 84% (IC95% 78% - 90%)].
- O melhor ponto de corte para F3 foi de 8,7kPa [VPN 95% (IC 95%, 91% - 98%)].
- O melhor ponto de corte para F4 foi de 10,3kPa [VPN 99% (IC 95%, 98% - 100%)]<sup>(8)</sup>.

Este mesmo autor observou que quando comparados aos valores obtidos com a sonda M, aqueles obtidos com a sonda XL, eram cerca de 1,5 a 2,0kPa inferiores. Desta forma, foram propostos pontos de corte diferentes para a sonda XL. Para estágio de fibrose F3, o ponto de corte de 7,2kPa possuía um VPN de 89%.<sup>(9)</sup>

Na população de pacientes com DHGNA, a maioria com o diagnóstico de obesidade, a sonda XL em muito veio auxiliar na realização de um maior número de exames válidos. Vale ressaltar que com a sonda XL, 65% dos exames preencheram os critérios de validade em uma população com IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, porém um IMC superior a 35 foi associado a maior discordância entre a medida da rigidez hepática e a histologia.<sup>(9)</sup>

Estudos recentes demonstraram que a sonda XL possui desempenho semelhante à sonda M em relação ao estadiamento da fibrose e que os mesmos pontos de corte podem ser utilizados se o exame cumprir os critérios de validade sem necessidade de ajuste para a esteatose.<sup>(10,11)</sup>

Mais recentemente, na atenção primária, foi proposto um algoritmo que utiliza o FIB-4 e a elastografia hepática transitória (ET) como ferramentas de abordagem inicial

para pacientes com DHGNA <sup>(12)</sup>. Indivíduos com valores de FIB-4 superiores a 1,3 requerem ET para melhor definição de risco para fibrose avançada, aqueles com ET inferiores a 8,0kPa tem a possibilidade de fibrose avançada descartada e podem ser seguidos na atenção primária. <sup>(12)</sup>

A vantagem adicional da TE é a possibilidade de quantificação da esteatose pelo software Controlled Attenuation Parameter (CAP) que também pode ser obtido pelas sondas M e XL <sup>(13)</sup>. O CAP varia de 100 a 400 decibels/metro (dB/m) e só pode ser registrado se a medida da elastografia for também válida, mas os critérios de validade do CAP ainda não estão bem estabelecidos <sup>(13)</sup>. Em geral, considera-se satisfatório um IQR do CAP inferior a 40 <sup>(14)</sup>. Recentemente, metanálise de 2735 pacientes sendo 20% com DHGNA, demonstrou que para a sonda M, os pontos de corte para identificar graus de esteatose superiores a S0, S1 e S3 respectivamente foram 248 dB/m (237 a 261), 268 dB/m (257 a 284) e 280 dB/m (268 a 294) <sup>(15)</sup>. Nova metanálise que avaliou também o desempenho da sonda XL na estratificação da esteatose mostrou que o CAP não tem um bom desempenho para a categorização da esteatose e que o melhor ponto de corte para o diagnóstico de esteatose grau 1 seria de 297 dB/m <sup>(16)</sup>. O guia da Associação Europeia para estudos de Doenças do Fígado (EASL) publicado em 2020 define que o ponto de corte para o diagnóstico de esteatose seria de 275 dB/m, mas não indica o CAP como uma ferramenta precisa para a estratificação da esteatose hepática, podendo ser utilizado para o seu diagnóstico. <sup>(17)</sup>

### 5.3.3. ELASTOGRAFIA ULTRASSÔNICA POINT SHEAR WAVE (P-SW) E 2-D SHEAR WAVE (2D-SW)

A elastografia por point-shear wave (p-SWE) e 2D-shear-wave (2D-SWE) têm a vantagem de avaliar conjuntamente a anatomia hepática pelo fato do software de elastografia estar acoplado a um equipamento de ultrassonografia. São consideradas equivalentes em termos de desempenho, mas existem diferenças entre as duas. No p-SWE ou ARFI (acoustic radiation force impulse), dependendo do equipamento, a área de obtenção de imagem é menor e proveniente de uma onda de pulso. Na 2D-SW existem múltiplas ondas de cisalhamento, e nesta tecnologia, a área na qual a rigidez hepática será estimada é maior do que a do p-SWE. Com o uso de metodologias de elastografia por ultrassonografia com shear-wave, a variabilidade inter-observador foi maior diante de estágios mais avançados de fibrose e em pacientes obesos. <sup>(18)</sup>

O impacto da esteatose na medida da rigidez hepática pela metodologia shear-wave é ainda motivo de polêmica, da mesma forma que pela TE não é também definido se maiores graus de esteatose podem superestimar a fibrose. Recentemente uma metanálise 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>(19)</sup>.

Com relação à metodologia 2D-SW, metanálise descrita por Hermann e cols des-

creve um ponto de corte para fibrose significativa ( $\geq F2$ ) de 7,1kPa com uma AUROC de 0,85. <sup>(20)</sup>

Em estudo que comparou as três técnicas, elastografia transitória, p-SW e 2D-SW, observou-se que para fibrose significativa o 2D-SW foi superior ao p-SW, mas para estágios avançados de fibrose e cirrose o desempenho entre os métodos foi semelhante <sup>(14)</sup>. Porém, na metanálise de Xiao e cols, demonstrou-se melhor desempenho do 2D-SW no estadiamento da fibrose quando comparado à TE e a biomarcadores. <sup>(6)</sup>

No p-SWE <sup>(21)</sup>, a área de interesse deve estar entre 2-5cm abaixo do parênquima hepático, longe da cápsula hepática, pelo menos 2cm abaixo da cápsula, longe de vasos sanguíneos, lesões focais ou ductos biliares. A medida da rigidez hepática deve ser realizada no lobo direito para não haver interferência dos batimentos cardíacos. Dez medidas devem ser adquiridas a mediana destas correspondendo ao resultado final do exame. Pode ser relatada em metros/segundo ou em quilopascals (kPa). O intervalo interquartil dividido pela mediana (IQR/m) deve ser inferior a 30% (kPa) ou em 15% quando o exame é expresso em metros por segundo. Os pontos de corte entre os diferentes equipamentos são diferentes e devem ser consultados de acordo com o equipamento utilizado. Recentemente foi demonstrado que com o equipamento Elasto-Pq valores de rigidez inferiores a 6kPa ( $<1,41\text{m/s}$ ) afastam a fibrose avançada e valores superiores a 10,4kPa ( $\geq 1,86\text{m/s}$ ) sugerem a presença de fibrose avançada. <sup>(22)</sup>

No 2D-SWE temos a possibilidade de posicionar a região de interesse (ROI) na área hepática desejada para aquisição da medida, além disso, o campo de avaliação do 2D-SWE é maior do que o do p-SWE <sup>(21)</sup>. Os critérios de qualidade do 2D-SWE consistem na aquisição da medida sempre com o paciente em apnéia, no lobo direito do fígado, longe de vasos sanguíneos, com uma região de interesse (ROI) média de 1,5cm, a uma distância da cápsula hepática entre 4 e 6cm <sup>(21)</sup>. Deve-se adquirir entre 3 a 5 medidas, e o intervalo IQR/m também deve ser inferior a 30%. A necessidade de estar em jejum de pelo menos 2 horas é exigido para as duas metodologias. <sup>(21)</sup>

Em um estudo prospectivo com 577 pacientes consecutivos com DHGNA que realizaram exames laboratoriais para cálculo do FIB-4, avaliação da rigidez hepática por TE (sonda M e XL) e 2D-SWE (Aixplorer, SSI), e biópsia hepática. Foram comparados os desempenhos diagnósticos e a necessidade de biópsia hepática em pacientes não classificados para o diagnóstico de fibrose avançada ( $F \geq 3$ ) em estratégias multietapas. A AUROC de FIB-4, TE e 2D-SWE foi de 0,74, 0,82 e 0,88, respectivamente. Usando os mesmos pontos de corte, os desempenhos diagnósticos FIB-4/2D-SWE e FIB-4/TE foram comparáveis (sensibilidade, 71,4% e 66%; especificidade, 91,4% e 91,5%; e precisão, 83,7% e 81,4%; todos  $p =$  não significativo). Por outro lado, mais pacientes necessitaram de biópsia hepática após 2D-SWE (24,6% versus 15,3%,  $p < 0,001$ ).

A realização de uma segunda técnica de elastografia em pacientes com resultados não confiáveis ou zona cinzenta (entre 8 e 10kPa) diminuiu muito a necessidade de

biópsia hepática (42/577, 7,3%). Os desempenhos diagnósticos (precisão, sensibilidade e especificidade) de FIB-4/2D-SWE/TE e FIB-4/TE/2D-SWE foram comparáveis (81,1%, 71,5% e 87,9% versus 81,3%, 69,7% e 89,5%, respectivamente; todos  $p =$  não significativo).<sup>(23)</sup>

Em resumo, a elastografia na DHGNA acoplada a marcadores séricos, em especial o FIB-4 tem sido aplicada amplamente na estratificação dos pacientes baixo e alto risco com DHGNA. Importante lembrar que o desempenho das diferentes tecnologias de elastografia é semelhante uma vez obedecidos os critérios de validade de cada método.

### 5.3.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bedossa, P., D. Dargere, and V. Paradis, Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003. 38(6): p. 1449-57.
2. Angulo, P., 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(2): p. 389-97 e10.
3. Ekstedt, M., et al., Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, 2006. 44(4): p. 865-73.
4. Castera, L., Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat*, 2009. 16(5): p. 300-14.
5. Hagstrom, H., et al., Accuracy of Noninvasive Scoring Systems in Assessing Risk of Death and Liver-Related Endpoints in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019. 17(6): p. 1148-1156 e4.
6. Xiao, G., et al., Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*, 2017. 66(5): p. 1486-1501
7. oursier, J., et al., Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2016. 65(3): p. 570-8.
8. Wong, V.W., et al., Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2010. 51(2): p. 454-62.
9. Wong, V.W., et al., Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*, 2012. 107(12): p. 1862-71.
10. Wong, V.W., et al., Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 2019. 68(11): p. 2057-2064.
11. Cardoso, A.C., et al., The performance of M and XL probes of FibroScan for the diagnosis of steatosis and fibrosis on a Brazilian nonalcoholic fatty liver disease cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020. 32(2): p. 231-238.
12. Davyduke, T., et al., Impact of Implementing a "FIB-4 First" Strategy on a Pathway for Patients With NAFLD Referred From Primary Care. *Hepatol Commun*, 2019. 3(10): p. 1322-1333.
13. Sasso, M., et al., The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012. 36(1): p. 13-20.
14. Wong, V.W., et al., Validity criteria for the diagnosis of fatty liver by M probe-based controlled attenuation parameter. *J Hepatol*, 2017. 67(3): p. 577-584.
15. Karlas, T., et al., Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*, 2017. 66(5): p. 1022-1030.
16. Petroff, D., et al., Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021. 6(3): p. 185-198.
17. Francque, S.M., et al., Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*, 2021. 3(5): p. 100322.
18. of Radiology practice guidance for the use of elastography in liver diseases. *Ann Hepatol*, 2021. 22: p. 100341.
19. Liu, H., et al., 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): p. e0127782.
20. Herrmann, E., et al., Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology*, 2018. 67(1): p. 260-272.
21. Ferraioli, G., 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): p. 2419-2440.
22. Bauer, D.J., et al., Point Shear Wave Elastography by ElastPQ for Fibrosis Screening in Patients with NAFLD: A Prospective, Multicenter Comparison to Vibration-Controlled Elastography. *Ultraschall Med*, 2022.
23. Cassinotto, C., et al., Transient Versus Two-Dimensional Shear-Wave Elastography in a Multistep Strategy to Detect Advanced Fibrosis in NAFLD. *Hepatology*, 2021. 73(6): p. 2196-2205.



# Capítulo 6

---

## ELASTOGRAFIA HEPÁTICA EM OUTRAS HEPATOPATIAS

---

Simone de Barros Tenore  
Paulo Roberto Abrão Ferreira

## 6.1. DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

Consumo excessivo e crônico de álcool pode levar a um amplo espectro de lesões, desde esteatose hepática até cirrose. O risco de desenvolvimento de cirrose se inicia com 30 g de etanol ao dia e aumenta com o incremento da ingestão diária. Além disto, as diferentes formas de bebidas alcoólicas aumentam o risco de desenvolver doença hepática (DHA). Outro estudo tem mostrado que as taxas de risco aumentam significativamente com o consumo diário de 20-40g de etanol em mulheres e maior que 80g ao dia em homens. <sup>(1)</sup>

### 6.1.1. AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA

A identificação de pacientes com fibrose hepática avançada é importante, pois representa risco para o desenvolvimento de cirrose descompensada e HCC. Nesse assunto, há poucos estudos publicados.

#### 6.1.1.1. Elastografia Transitória

Há vários estudos que relatam a utilidade da elastografia transitória para avaliação de pacientes com DHA, com bom desempenho. No entanto, estas publicações relatam diferentes valores de ponto de corte. Uma revisão da Cochrane <sup>(2)</sup> sumariza estes estudos e relata que, para o diagnóstico de fibrose clinicamente significante, o valor de ponto de corte foi em torno de 7,5kPa, com sensibilidade de 94% e especificidade de 89%. Para fibrose avançada, os valores foram em torno de 9,5kPa (variação: 8-11kPa), com sensibilidade de 92% e especificidade de 70%. Para cirrose, o valor ideal de ponto de corte foi 12,5kPa, com sensibilidade de 95% e especificidade de 71% <sup>(3)</sup>. A elastografia transitória é capaz de distinguir fibrose ausente ou inicial (F0-F1) de fibrose avançada ou cirrose (F3-F4), mas não tem boa acurácia para discriminar estágios intermediários de doença.

#### 6.1.1.2. Elastografia por Point Shear Wave e 2-D Shear Wave

Há três estudos na literatura sobre avaliação de fibrose hepática com p-SWE. Um estudo relatou apenas que a correlação entre p-SWE e biópsia hepática foi boa ( $r=0,71$ ) <sup>(4)</sup>. Em outros dois estudos, nos quais biópsia hepática também foi realizada, foram obtidos diferentes valores de pontos de corte. Isto pode ter ocorrido em função dos dois estudos terem poucos pacientes e com diferentes características basais <sup>(5,6)</sup>. Há apenas um estudo avaliando 2-D shear wave. <sup>(7)</sup>

Os resultados são consistentes independentemente da acurácia diagnóstica, o que sugere que os métodos podem ser utilizados para afastar fibrose avançada e cirrose. No entanto, os resultados relativos a valores de pontos de corte são inconsistentes, não permitindo a diferenciação de estadiamentos intermediários de fibrose. Consequentemente, não há dados suficientes para fazer recomendações que possam distinguir fibrose ausente ou inicial (F0-F1) de fibrose avançada ou cirrose, com pSWE ou 2D-SWE em DHA.

### 6.1.2.3. Qual é o melhor momento para avaliar fibrose hepática em DHA?

Vários estudos relataram que a rigidez hepática reduz significativamente após os pacientes interromperem o uso de bebidas alcoólicas. A redução dos valores de rigidez hepática está associada à normalização de transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase. Por tanto, não está estabelecido se o álcool por si ou a hepatite induzida por ele e lesão em colangiócitos causam aumento da rigidez hepática<sup>(8)</sup>. Outros estudos observaram que é melhor examinar pacientes quando o valor da AST for menor que 100 UI/L. As medidas são mais acuradas se realizadas no período de abstinência de uma a quatro semanas.

### 6.1.2.4. Utilidade prognóstica da elastografia em cirrose alcoólica

Há pouca evidência que sugerem o papel da elastografia na determinação de prognóstico e para a monitoração de pacientes com DHA<sup>(9)</sup>, para a elastografia transitória prever a presença de varizes esofágicas<sup>(10)</sup> e na avaliação de gradiente de pressão venosa hepática em cirróticos pelo uso de álcool.

### 6.1.2.5. Rastreamento da população geral ou grupos de alto risco em atenção primária a saúde

Elastografia para rastreamento sistemático de DHA em populações de alto risco na atenção primária à saúde foram avaliados em um estudo. Elastografia transitória foi oferecida a pacientes em atenção primária a saúde com uma relação AST/ALT  $\geq 0.8$ <sup>(11)</sup>. Entretanto, este estudo não incluiu confirmação por biópsia em pacientes com rigidez elevada. Em um estudo de diagnóstico, elastografia transitória teve excelente acurácia diagnóstica para fibrose significativa e cirrose em um subgrupo de 71 pacientes recrutados de centros de reabilitação primária do alcoolismo<sup>(7)</sup>.

Com uma prevalência de cirrose de 2-4%, em uma população base com indivíduos sob risco, o valor preditivo positivo da elastografia transitória deve ser considerado baixo independentemente dos valores de ponto de corte.

Em conclusão, técnicas de elastografia podem ser utilizadas em DHA, para descartar o diagnóstico de doença hepática avançada. Deve haver cautela na interpretação dos resultados, se o paciente mantém a ingestão de bebidas alcoólicas ou apresenta hepatite alcoólica aguda.

## 6.2. HEPATITE AUTOIMUNE E DOENÇAS HEPÁTICAS COLESTÁTICAS

Estratificação de risco é essencial em pacientes com doenças colestáticas crônicas e hepatite autoimune, o que permite personalizar a conduta e selecionar os candidatos para ensaios clínicos com novos medicamentos. Estudos de rigidez hepática, como marcador de fibrose e desfechos prognósticos em colangite biliar primária, colangite esclerosante

primária e hepatite autoimune são escassos. Em sua maioria, foram feitos com elastografia transitória<sup>(12-14)</sup>.

### 6.2.1. HEPATITE AUTOIMUNE

Trata-se de uma doença inflamatória crônica de origem desconhecida. Fibrose hepática progressiva pode ocorrer a despeito do tratamento imunossupressivo. Aproximadamente um terço dos pacientes já tem cirrose estabelecida ao diagnóstico. De acordo com o Grupo Internacional de Hepatite Autoimune, o diagnóstico desta enfermidade é baseado na combinação de características bioquímicas, imunológicas, histológicas e exclusão de hepatites virais. Nenhuma característica de exames de imagem amplamente aceita foi descrita.

Pacientes com hepatite autoimune (HAI) tendem a ter valores de pontos de corte mais elevados para rigidez, usando elastografia transitória, p-SWE e 2-D SWE, quando comparados com hepatite C e outras etiologias. Isto pode ser explicado pela atividade inflamatória concomitante, a qual pode aumentar a rigidez hepática. Elastografia transitória pode prever o estadiamento de fibrose em pacientes com HAI tratados, com melhores resultados após seis meses, em relação aos períodos mais precoces.<sup>(15)</sup>

### 6.2.2. DOENÇAS COLESTÁTICAS

Há alguma evidência preliminar sugerindo que a rigidez hepática tem significância prognóstica para colangite biliar primária (CBP - antiga cirrose biliar primária) e colangite esclerosante primária (CEP).

Elastografia transitória é, atualmente, considerada uma das melhores formas de avaliar fibrose em CBP. Valores basais elevados ou aumento dos valores ao longo do tempo indicam pior evolução nesta população<sup>(12)</sup>. Rigidez hepática foi investigada em 73 pacientes com CEP, regularmente submetidos ao seguimento elastográfico<sup>(16)</sup>. Estas medidas foram capazes de diferenciar presença ou não de fibrose avançada, com alta acurácia discriminatória para cirrose (AUROC 0.88). Houve alta reprodutibilidade entre dois operadores. Medidas de rigidez basais mais elevadas e um aumento das medidas ao longo do tempo foram associados com evolução desfavorável, como óbito, necessidade de transplante de fígado, ascite, encefalopatia hepática, sangramento gastrointestinal e HCC<sup>(16)</sup>. Dilatação intra-hepática do sistema biliar devida à constrição dominante deve ser excluída em CEP, antes da interpretação dos valores de rigidez hepática. Colestase extra-hepática pode aumentar a rigidez hepática de forma independente da presença de fibrose, confundindo a sua avaliação.

#### 6.2.2.1. Elastografia Point Shear Wave (PSWE)

Há um estudo com 9 pacientes diagnosticados com HAI, CBP e CEP, que apresentaram rigidez mais elevada, quando comparados a indivíduos normais<sup>(17)</sup>. No total, dois estu-

dos observaram p-SWE em HAI e CBP. Em 15 pacientes tratados por HAI, p-SWE pode diferenciar entre ausência de fibrose e fibrose significativa<sup>(18)</sup>. Outro estudo avaliou 61 pacientes com CBP e houve boa acurácia diagnóstica para detectar cirrose (AUROC 0.91).<sup>(19)</sup>

### 6.2.2.2. Elastografia 2-D Shear Wave (2D-SWE)

Dados relacionados a 2D-SWE CBP e CEP não são disponíveis.

Em conclusão, não há evidências suficientes para fazer uma recomendação sobre o uso da elastografia para avaliar a rigidez hepática em pacientes com doença hepática autoimune, colestatística ou genética.

## 6.3. REFERÊNCIAS

1. Stewart S, Day C. Alcohol and the liver. In: DooleyJS, LokA, BurroughsAK, Heath-cote J, (eds). *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*. 12 th edition Oxford/ New York: Wiley-Black-well; 2011. p. 507–520.
2. Pavlov C S , Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs A K ,Ivashkin V T,GluudC .Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010542.
3. Pavlov C S , Casazza G, NikolovaD, TsochatzisE, Gluud C . Systematic review with meta-analysis: Diagnostic accuracy of transiente elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 575–585.
4. Liu F, Wei L,Tang X, Wang S, Bao J, Zheng Z. [Clinical value of virtual touch tissue quantification and PGA index in evaluation of alcoholic liver fibrosis]. *ZhongNanDaXueXueBaoYiXueBan*2015a;40:1246–1252.
5. Kiani A, Brun V, Laine F, Turlin B, Morcet J, Michalak S, Le Gruyer A, Legros L, Bardou Jacquet E, Gandon Y, Moirand R. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing liver fibrosis in alcoholic liver disease. *World J Gastroen- terol* 2016; 22: 4926–4935.
6. Zhang D, Li P, Chen M, Liu L, Liu Y, Zhao Y, Wang R. Noninvasive assessment of liver fibrosis inpatients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography. *Abdom Imaging* 2015; 40: 723–729.
7. Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Moller L et al. Transient and 2-Dimensional Shear- Wave Elastography Provide Comparable Assessment of Alcoholic Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 123–133.
8. Mueller S, Englert S, Seitz HK et al. Inflammation-adapted liver stiffness values for improved fibrosis staging in patients with hepatitis C virus and alcoholic liver disease. *Liver International* 2015; 35: 2514–2521.
9. Cho EJ, Kim MY, Lee JH et al. Diagnostic and Prognostic Values of Noninvasive Pre- dictors of Portal Hypertension in Patients with Alcoholic Cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10: e0133935.
10. Sporea I, Ratiu I, Bota S et al. Are different cut-off values of liver stiffness as- sessed by transient elastography according to the etiology of liver cirrhosis for predicting significant esophageal varices? *Med Ultrason* 2013; 15: 111–115.
11. Harman DJ, Ryder SD, James MW et al. Direct targeting of risk factors significantly increases the detection of liver cirrhosis in primary care: a cross-sectional diagnostic study utilising transient elastography. *BMJ Open* 2015; 5: e007516.
12. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A et al. Noninvasive elastographybased assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 198–208. Capítulo 7 | Elastografia Hepática e o prognóstico e complicações da cirrose
13. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43: 1118–1124.
14. Wang QX, Shen L, Qiu DK et al. Validation of transient elastography (Fibros- can) in assessment of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2011; 19: 782–784.
15. Hart I J, Denzer U, Ehken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, Hubener S, Pannicke N, Weiler Normann C, Quaaas A, Lohse AW, Schramm C. Transient elastography in autoimune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *JHepato* 2016; 65:769–775.
16. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A 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. *Gastroen- terology* 2014; 146: 970–979 quiz e915-e976.
17. Righi S, Fiorini E, De Molo C et al. ARFI elastography in patients with chro- nic autoimmune liver diseases: A preliminary study. *J Ultrasound* 2012; 15: 226–231.
18. Efe C, Gungoren MS, Ozaslan E et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) for Fibrosis Staging in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Hepatogastroen- terology* 2015; 62: 670–672.
19. Zhang DK, Chen M, Liu Y et al. Acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis: A preliminary study. *Clin Radiol* 2014; 69: 836–840.



# Capítulo 7

---

## ELASTOGRAFIA HEPÁTICA E O PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES DA CIRROSE

---

Vera Cavalcante Magalhães  
Mônica Valverde Viana  
Marília Nery Mischiatti

## 7.1. ELASTOGRAFIA HEPÁTICA, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES DA CIRROSE

A hipertensão portal (HP) é uma síndrome clínica definida, inicialmente, por um aumento de resistência ao fluxo proveniente da veia porta, que leva a um aumento na pressão portal. Esta resistência ao fluxo portal pode ser pré-hepática, hepática ou pós-hepática. No Ocidente, em 90% dos casos, a HP é consequência da doença hepática crônica avançada (DHCA) ou cirrose. Outras causas de HP incluem doenças vasculares, como a trombose venosa portal extra-hepática, trombose de veias hepáticas (Síndrome de Budd-Chiari), esquistossomose ou idiopática.

O padrão ouro para definir HP é através da medida do gradiente da pressão venosa hepática (HVPG). Este procedimento é feito através do cateterismo da veia hepática. O gradiente venoso portal menor que 5mmHg é considerado normal, entre 6 e 9mmHg a HP é considerada subclínica e quando o HVPG é maior ou igual a 10mmHg, consideramos uma Hipertensão Portal Clinicamente Significativa (HPCS) <sup>(3)</sup>. Pacientes que apresentam valores maiores que 12mmHg apresentam maior risco de sangramentos pelo trato gastrointestinal, especialmente pelas varizes esofágicas. Apesar de ser o padrão ouro, é um exame invasivo, com risco de complicações, alto custo e não está disponível na maioria dos centros. <sup>(1)</sup>

Métodos menos invasivos e mais acessíveis vem sendo utilizados ao longo do tempo. Podemos evidenciar HP através do aumento do baço (a esplenomegalia leva à plaquetopenia devido ao hiperesplenismo, e essa é geralmente a primeira manifestação clínica/laboratorial da HP). Podemos observar ao ultrassom um aumento do calibre da veia porta e/ou esplênica, diminuição ou inversão do fluxo portal, além de alterações vasculares extra-hepáticas como o desenvolvimento de colaterais porto-sistêmicas e vasodilatação esplâncnica. Quando a HVPG é  $\geq 10$ mmHg, os pacientes podem ter varizes gastroesofágicas evidenciadas através da endoscopia digestiva alta (EDA), além de circulação hiperdinâmica, fatores estes que pioram o risco de descompensação clínica.

A DHCA ocorre por um dano estrutural crônico a partir da fibrogênese, perda de parênquima e regeneração. Na DHCA, a HP se desenvolve intra-sinussoidal. A DHCA pode ser dividida em:

- DHCA compensada (DHCAC): são os pacientes que apresentam fibrose avançada, porém sem sinais de descompensação clínica (hemorragia digestiva, ascite, encefalopatia). A fase compensada é assintomática e precede em anos os eventos da descompensação <sup>(1)</sup>. Antigamente o diagnóstico desta fase compensada era somente por biópsia hepática, porém, atualmente métodos não invasivos, como a elastografia hepática, permitem o diagnóstico em pacientes assintomáticos.
- Hipertensão Portal Clinicamente Significativa (HPCS): pacientes que apresentam descompensação clínica. As complicações da HP como o sangramento de varizes gastroesofágicas, ascite com ou sem peritonite bacteriana espontânea (PBE), síndrome

hepatorrenal, síndrome hepatopulmonar e encefalopatia portossistêmica são os marcadores prognósticos da DHCA e nesta fase a mortalidade é maior.

Nos últimos 20 anos os métodos alternativos não invasivos para avaliação de fibrose hepática vêm sendo estudados e validados. O uso da elastografia hepática na prática clínica tem permitido identificação precoce de pacientes com doença hepática crônica em curso e em risco de apresentar HPCS. Aqueles com DHCAc podem e devem ser monitorados para a HPCS.

## 7.2. ELASTOGRAFIA ULTRASSONOGRÁFICA

As técnicas de elastografia se baseiam no princípio comum: todos os tecidos têm mecanismo intrínseco mecânico/elástico, que podem ser medidos quando é criada uma distorção no tecido, em seguida, medindo a resposta deste tecido a esta distorção. A distorção pode ser gerada de várias formas e deve ser detectada e analisada conforme a resposta do tecido a onda. A elastografia ultrassonográfica reúne técnicas que usam a ultrassonografia para detectar a velocidade de microdisparos (shear waves), conduzidas no tecido.

A primeira elastografia validada para avaliar a fibrose foi Elastografia Transitória com vibração controlada (TE, FibroScan®, Echosens, Paris, França). Um probe específico produz uma onda vibratória disparada na pele, no espaço intercostal direito. A velocidade da onda de deformação elástica é de baixa frequência (50 Hz) e se propaga através do fígado sendo aferida em kilo Pascals (kPa). Esta velocidade está diretamente relacionada com a rigidez do tecido, ou seja, o módulo de elasticidade. Quanto mais rígido o tecido, mais rapidamente a onda de deformação se propaga. O operador tem pouco controle sob a área de interesse (visão monodimensional).<sup>(4)</sup>

A elastografia hepática transitória (TE) é a mais validada das técnicas elastográficas, tem mais dados publicados e pontos de corte bem estabelecidos.

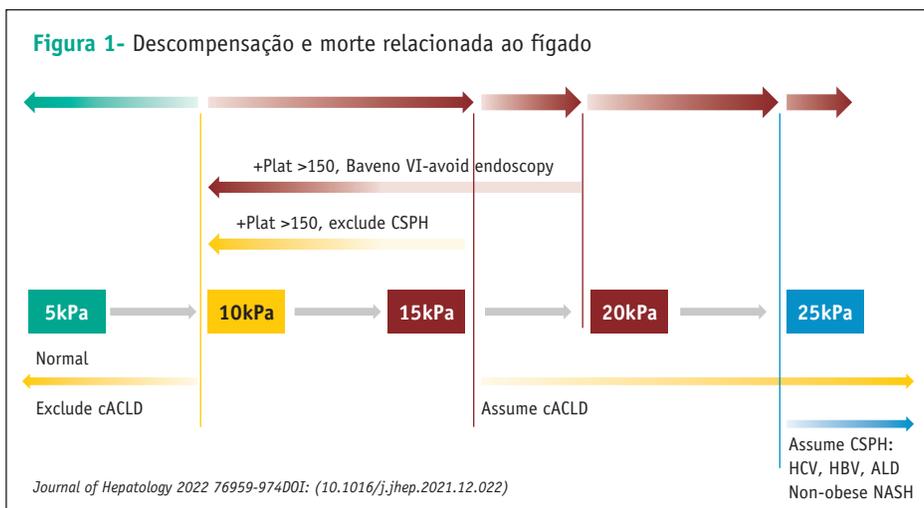
A medida de rigidez hepática melhora a estratificação de risco nos pacientes com doença hepática crônica avançada.

O primeiro estudo correlacionando a elastografia hepática e o HVPG em pacientes com doença hepática crônica (cirrose) foi publicado em 2006 em pacientes pós transplante ortotópico de fígado após recidiva de hepatite C crônica<sup>(6)</sup>. Desde então estudos compararão as medidas de rigidez hepática (LSM) à HVPG em pacientes cirróticos.

Em estudo com pacientes com cirrose hepática por hepatite C crônica, Vizzutti e colaboradores observaram correlação importante entre LSM e HVPG maior que 10-12mmHg. Nos dados publicados, a área sob a curva (AUROC) variou entre 0.82-0.94<sup>(10)</sup>. Uma metanálise verificou os dados de 11 estudos e os classificou hierarquicamente a LSM e HVPG. As suas áreas sob a curva para HPCS foram 0.90 com sensibilidade e especificidade maior que 85% (sensibilidade: 87.5%; 95% intervalo de confiança [CI]: e 75.8-93.9%; especificidade: 85.3%; 95% CI: 76.9-90.9%).

Recentemente, foi validado pelo consenso de BAVENO VII que apesar do conceito de HPCS ser baseado na HVPG, testes não invasivos como elastografia, são suficientemente acurados para estimar a hipertensão portal na prática clínica (nível de recomendação A;1).

Conforme BAVENO VII, LSM menor que 10kPa na ausência de outros sinais clínicos e radiológicos afastam DHCaC. Valores entre 10 e 15kPa são sugestivos de DHCaC e valores maiores que 15kPa são altamente sugestivos de DHCaC. Com isso, se formou a “regra dos 5” (10-15-20-25kPa) para a mensuração da rigidez hepática independente da etiologia da doença hepática crônica. Deve ser usada para denotar progressivamente risco relativo alto de descompensação e morte relacionada ao fígado (figura 1).



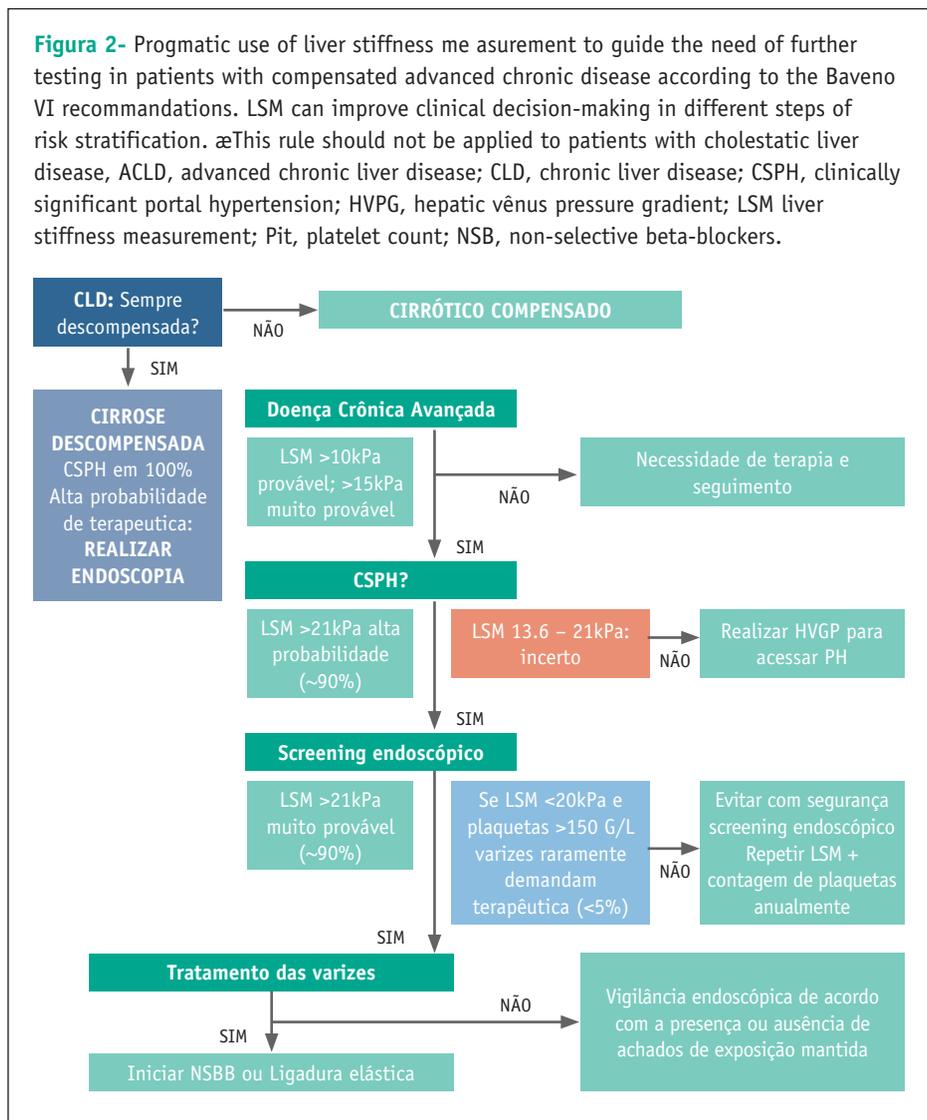
Um resultado de 21kPa além de alta especificidade (maior que 90%) para presença de HPCS<sup>(8)</sup> tem alta especificidade em pacientes com Carcinoma hepatocelular potencialmente ressecável, que necessitem de estratificação de risco para escolha do tratamento a ser oferecido. Estes pacientes requerem estratificação prévia para eleição do tratamento do tumor.<sup>(11)</sup>

A rigidez hepática prediz varizes de esôfago principalmente se associada a outros métodos. A acurácia da LSM em prever a presença e o calibre de varizes de esôfago foi avaliada em mais de 50 estudos. Valores de LSM são bem mais altos nos com varizes de esôfago, e tendem a ser mais elevados ainda nos com varizes de grosso calibre. Mas a acurácia varizes de esôfago é menor do que a de prever Hipertensão Portal clinicamente significativa (HPCS).

Em revisão sistemática de 18 estudos (n=3.644) a AUROC foi de 0.84 para varizes de esôfago e com sensibilidade e especificidade de 0.87 (95% CI: 0.80-0.92) e 0.53 (95% CI: 0.36-0.69); 0.86 (95% CI:0.71-0.94) e 0.59 (95% CI: 0.45-0.72) para varizes

de grosso calibre <sup>(13)</sup>. A precisão da LSM para o diagnóstico de HPCS pode ser melhor associando a contagem de plaquetas e tamanho do baço <sup>(14)</sup>. Com a utilização da ET, é possível diminuir o fardo dos serviços de endoscopia. De acordo com o consenso de BAVENO VII, caso o paciente apresente a LSM menor ou igual a 20kPa e plaquetas normais não há necessidade de realização de screening por EDA para verificação de varizes esofágicas (grau de recomendação A;1). Pacientes devem fazer seguimento com exames laboratoriais e ET anualmente (figura 2).

**Figura 2-** Pragmatic use of liver stiffness measurement to guide the need of further testing in patients with compensated advanced chronic disease according to the Baveno VI recommendations. LSM can improve clinical decision-making in different steps of risk stratification. æThis rule should not be applied to patients with cholestatic liver disease, ACLD, advanced chronic liver disease; CLD, chronic liver disease; CSPH, clinically significant portal hypertension; HVPG, hepatic vênus pressure gradient; LSM liver stiffness measurement; Pit, platelet count; NSB, non-selective beta-blockers.



Novos estudos vêm demonstrado a importância da elastografia esplênica (ESM) como método emergente na aferição de HPCS e varizes de alto risco. Neste caso medidas <21kPa afastariam DHCAc e valores maiores que 50kPa confirmariam HPCS. A validação para melhor ponto de corte usando um probe específico de 100 MHz, assim como outros métodos elastográficos como Point Shear Wave, pSWE e Elastografia Bidimensional Shear Wave, 2D-SWE é necessária. <sup>(23)</sup>

Outros métodos elastográficos disponíveis vem sendo cada vez mais utilizados, inclusive por serem mais baratos. Novos métodos têm pulsos acústicos de curta duração e alta intensidade que geram disparos generalizados ou em um único ponto (Point Shear Wave, pSWE), ou em porções maiores da área isolada (Elastografia Bidimensional Shear Wave, 2D-SWE). <sup>(5)</sup>

Todas estas técnicas permitem visualização em tempo real da área de interesse e a elasticidade pode ser medida através do acesso semiquantitativo da elasticidade, da elasticidade através de código colorido, e acesso quantitativo expresso emm/s ou em kPa. Destas técnicas por pSWE, Virtual Touch Quantification (VTQ) por impulso de força de radiação acústica (ARFI) (Siemens, Germany) é o mais validado para fibrose, e o 2D SWE, supersonic shear wave (SSI; Aixplorer, Supersonic Imagine, France) vem sendo plenamente validado.

O pSWE (ARFI technology, VTQ, Siemens, Germany) tem sido usado em vários estudos comparando medidas hemodinâmicas e tem aplicabilidade em quase 100% <sup>(15-17)</sup>. A acurácia para HPCS foi muito boa (AUROC 0.82–0.90). O 2D-SWE (Aixplorer, Supersonic Imagine, France) foi comparado também em vários estudos à LSM e ao HVPG <sup>(18)</sup>. A acurácia deste método no diagnóstico de HP clinicamente significativa (AUROC 0.82–0.90) foi similar à obtida por pSWE e TE. A incorporação das medidas de rigidez do baço, usando um software validado, nos algoritmos não invasivos pode melhorar a acurácia diagnóstica dos métodos não invasivos da presença de hipertensão portal nos próximos 5 anos. <sup>(18-21)</sup>

### 7.3. LIMITAÇÕES DAS MEDIDAS DE RIGIDEZ HEPÁTICA

A rigidez hepática pode aumentar ou ser superestimada em algumas condições clínicas como: Inflamação, doenças infiltrativas, colestase, congestão venosa, ingesta alcoólica, hiperferritinemia. Esses fatores devem ser sempre considerados como confundidores da relação entre a LSM e a pressão portal quaisquer que sejam os métodos elastográficos utilizados. A LSM aumenta após a ingesta de refeição no paciente com doença crônica hepática avançada e hipertensão portal. Por isto é recomendado o jejum de 2-4 horas sempre. <sup>(22)</sup>

## 7.4. REFERÊNCIAS

- 1 Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2016.
- 2 Patel K, Bedossa P, Castera L. *Semin Liver Dis* 2015;35:166–183.
- 3 Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:141–155.
- 4 Piscaglia F, Marinelli S, Bota S, Serra C, Venerandi L, Leoni S, et al. *Eur J Radiol* 2014;83:450–455.
- 5 Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:402–411.
- 6 Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. *Liver Transpl* 2006;12:1791–1798.
- 7 Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. *Hepatology* 2007;45:1290–1297.
- 8 Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261–1268.
- 9 Leung JC, Loong TC, Pang J, Wei JL, Wong VW.
- 10 *Hepatal Int.* 2018 Feb;12(Suppl 1):44-55.
- 11 Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Homoncik M, Peck-Radosavljevic M, et al. *J Gastroenterol* 2012;47:561–568.
- 12 Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. *J Hepatol* 2012;56:103–108.
- 13 de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–752.
- 14 Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, et al. *Liver Int* 2013;33:62–71.
- 15 Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. *Gastroenterology* 2013;144:e101.
- 16 Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, Negm AA, Lenzen H, Lankisch TO, et al. *Ultraschall Med* 2015;36:603–610.
- 17 Salzl P, Reiberger T, Ferlitsch M, Payer BA, Schwengerer B, Trauner M, et al. *Ultraschall Med* 2014;35:528–533.
- 18 Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Takabatake H, et al. *Radiology* 2016;279:609–619.
- 19 Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Möller P, Görtzen J, et al. *Gut* 2016.
- 20 Annalisa Berzigotti. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 399–411
- 21 Roccarina D1, Rosselli M1, Genesca J2, Tsochatzis EA. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;12(2):155-164
- 22 Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:1161–1179.
- 23 *Journal of Hepatology* 2022 76959-974DOI: (10.1016/j.jhep.2021.12.022)



# Capítulo 8

---

## ELASTOGRAFIA HEPÁTICA NO SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

---

Dimas Carnaúba Junior  
Adauto Castelo Filho  
Jorge Figueiredo Senise

## 8.1. INTRODUÇÃO

Fibrose hepática é a formação de tecido cicatricial decorrente da injúria parenquimatosa, secundária às doenças crônicas do fígado, como hepatite B e C crônicas, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) ou alcoolismo <sup>(1)</sup>. A substituição contínua e progressiva dos hepatócitos pela matriz extracelular e tecido fibroso poderá levar à cirrose hepática, que é um fator de risco fundamental para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC). Além de sua relação com o CHC, a determinação do grau de fibrose hepática é importante na definição do espectro de comprometimento em várias doenças crônicas do fígado <sup>(2)</sup>.

A irreversibilidade da fibrose era, até recentemente, tida como dogma na literatura médica. Avaliação histológica seriada após tratamento antiviral efetivo demonstra regressão de fibrose, relatada como redução de 1 a 2 pontos na classificação METAVIR <sup>(2)</sup>. Entretanto, a determinação da regressão de fibrose depende do método utilizado e do tempo de seguimento pós-tratamento. Métodos não invasivos são, atualmente, preferidos para determinação da fibrose hepática, por não apresentarem risco, serem bem tolerados pelos pacientes, portanto adequados para seguimento longitudinal <sup>(3, 4)</sup>. A avaliação histológica na quantificação do grau de fibrose é um método invasivo, não representativo da totalidade do parênquima hepático, de pontuação semiquantitativa sujeita à variação interobservador e a erro de amostragem. Tais características dificultam o acompanhamento seriado do grau de fibrose <sup>(5)</sup>.

## 8.2. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DE REGRESSÃO DA FIBROSE E CIRROSE

A regressão da fibrose subsequente ao tratamento antiviral efetivo depende do estágio da doença hepática crônica no momento do início do tratamento. Evidências clínicas recentes sugerem que fibrose leve a moderada pode regredir completa ou parcialmente. <sup>(5)</sup>

Embora cirrose seja o estágio final de todas as doenças crônicas do fígado, sua história natural varia significativamente. A fase de cirrose assintomática ou “compensada” pode progredir com desenvolvimento de complicações relacionadas à hipertensão portal e/ou disfunção hepática, denominada de cirrose descompensada <sup>(6)</sup>. Evidências sugerem que cirrose é uma condição patológica extremamente heterogênea, não estática, nem regularmente progressiva, mas sim, dinâmica e bidirecional, com amplo espectro de manifestações clínicas. A regressão de cirrose ainda é um tema controverso. A regressão é mais provável nos casos de cirrose recente, etiologia controlada e capacidade regenerativa existente, bem como na ausência de trombose portal <sup>(7)</sup>. Portanto, o ponto a partir do qual a cirrose se torna irreversível permanece desconhecido <sup>(8)</sup>. Wanless et al., realizando biópsias seriadas em um paciente com hepatite B, após tratamento com lamivudina, observaram regressão histológica aparente <sup>(9)</sup>. Serpaggi et al. encontraram evidências histológicas de regressão da cirrose após tratamento específico em algumas doenças do fígado, incluindo HCV, HBV e cirrose autoimune. Entretanto, apesar da melhora

histológica aparente, não foi possível concluir se houve reversão da cirrose <sup>(10)</sup>. Estudo de Regev et al. demonstraram regressão da cirrose pós-tratamento em 14/113 (12,4%) dos pacientes. Todos os 14 pacientes cirróticos que repetiram biópsias evoluíram para os estágios F1 ou F2, isto é, consistente com regressão de mais de um estágio de fibrose. <sup>(11)</sup>

### 8.3. FATORES ASSOCIADOS COM REVERSÃO DE CIRROSE HEPÁTICA

Na doença hepática crônica, com fibrose leve/moderada, supõe-se que a fibrogênese e alterações vasculares/parenquimatosas, que levam à cirrose, são incompletas e a eliminação viral (na ausência de outros agentes/condições lesivas concomitantes), poderia levar à regressão da fibrose. Nos pacientes com cirrose descompensada, a regressão seria para um estágio compensado, com retirada inclusive da lista de transplantes. Entretanto, em pacientes com cirrose descompensada, as alterações estromais e vasculares no fígado são provavelmente irreversíveis, impossibilitando regressão para estágio não-cirrótico <sup>(12)</sup>. Garcia-Tsao et al. correlacionaram os aspectos clínicos, hemodinâmicos, histológicos e biológicos da doença hepática crônica/cirrose. Postularam que, a partir do estágio de hipertensão portal clinicamente significativa, definido como gradiente de pressão venosa hepática (GPVH), de pelo menos, 10mmHg, a cirrose compensada não seria mais reversível. Em pacientes com cirrose compensada e hipertensão portal leve (GPVH entre 5 e 10mmHg), os septos fibrosos são frequentemente mais finos, enquanto naqueles com GPVH >10mmHg os septos fibrosos são mais espessos, com improvável regressão <sup>(13)</sup>. Esses conceitos são cada vez mais explorados, com a disponibilidade de tratamentos efetivos para HCV e de métodos não invasivos para avaliação de fibrose.

Mauro et al. avaliaram a regressão da fibrose (diminuição de um estágio METAVIR) em 112 pacientes com HCV recorrente pós-transplante. A regressão da fibrose (definida pelo decréscimo de um estágio METAVIR ou mais), ocorreu em 67% dos pacientes. Nos pacientes sem cirrose (F1-F3), houve regressão em 72%-85%, comparado com 43% dos pacientes com cirrose (F4), no início do estudo <sup>(14)</sup>.

### 8.4. EVIDÊNCIA DE REGRESSÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM DOENÇAS HEPÁTICAS ESPECÍFICAS

#### 8.4.1. HEPATITE C CRÔNICA

A maioria das evidências de regressão da fibrose hepática foi observada no contexto do tratamento da hepatite C crônica (HCC) (tabela 1). A erradicação bem-sucedida do vírus elimina efetivamente a etiologia subjacente da doença hepática. Cerca de 15% dos pacientes infectados por HCV resolvem espontaneamente sua infecção sem tratamento antiviral. O tratamento com interferon peguilado em combinação com ribavirina obtinha taxas de respostas virológicas sustentadas (RVS) entre 40% e 60%. Atualmente, o tratamento antiviral da hepatite C mudou dramaticamente. Os excelentes perfis de segurança e a alta eficácia dos esquemas com drogas de ação direta (DAAs), sem interfe-

ron, aumentam a possibilidade de erradicação viral em 90 a 95% dos casos, mesmo em pacientes com doença hepática grave <sup>(15)</sup>. Entretanto, como observado na **tabela 1**, a totalidade dos estudos publicados avaliam regressão de fibrose em pacientes com HCC, após tratamento com esquemas baseados em interferon.

**Tabela 1** - Regressão da fibrose/cirrose após erradicação do HCV

Referências	Vírus	Nº de pacientes	Esquema	Biópsia (meses)	Regressão Fibrose (%)	Regressão Cirrose (%)
Shiratori (2000)	HCV	183	IFN	26	59%	-
Manns (2001)	HCV	1034	IFN/RBV	24	21-26%	-
Poynard (2002)	HCV	1094	IFN/RBV	20	25%	67%
Toccaceli (2003)	HCV	87	IFN	30	33%	-
Maylin (2008)	HCV	126	IFN/RBV	6	56%	64%
George (2009)	HCV	49	IFN/RBV	62	82%	-
Balart (2010)	HCV	195	PEG/RBV	6	48%	53%
Mallet (2008)	HCV	106	PEG/RBV	17	-	20% (18)
D'Ambrosio (2013)	HCV	38	PEG/RBV	68	-	61% (36)
Mauro (2018)	HCV	112	PEG/RBV DAA s/RBV	12	67%	-

Poynard et al. reuniram, retrospectivamente, dados individuais de quatro ensaios randomizados de tratamento de HCC, incluindo 10 esquemas diferentes com interferon, interferon-peguilado e ribavirina. Um total de 3010 pacientes incluídos neste estudo tinham biópsias hepáticas pareadas pré-tratamento e pós-tratamento, com tempo médio de 20 meses entre as duas biópsias. Houve melhora no estágio de fibrose em 20% dos pacientes, nenhuma mudança em 65% e progressão da fibrose em 15%. Reversão de cirrose foi observada em 49% dos 153 pacientes com cirrose pré-tratamento. Seis fatores foram independentemente associados com reversão de fibrose significativa: 1) estágio de fibrose pré-tratamento, 2) RVS, 3) idade <40 anos, 4) IMC <27 Kg/m<sup>2</sup>, 5) mínima atividade inflamatória inicial, e 6) HCV RNA <3,5 milhões de cópias/mL. <sup>(16)</sup>

Dados em pacientes tratados com os DAAs sugerem que a rigidez do fígado diminui rapidamente durante o tratamento, mesmo em pacientes com fibrose avançada e cirrose <sup>(17-20)</sup>. Esse declínio parece refletir a redução da inflamação do fígado, como consequência da erradicação do HCV. No entanto, dada a curta duração do tratamento com DAAs (12 semanas) e as altas taxas de RVS (>90%), a monitorização da rigidez hepática duran-

te o tratamento não parece clinicamente relevante <sup>(21)</sup>. Embora seja tentador monitorar a rigidez hepática, em pacientes cirróticos após RVS, com base nas evidências atualmente disponíveis, a diminuição da rigidez hepática não pode ser usada como substituto da regressão de cirrose. Portanto, nenhuma recomendação pode ser feita neste estágio nos pontos de corte e no intervalo de tempo para identificar a regressão da cirrose <sup>(21)</sup>. Triagem para carcinoma hepatocelular e hipertensão portal devem continuar, apesar da diminuição da rigidez hepática em pacientes com doença avançada.

### 8.4.2. HEPATITE B CRÔNICA

Na hepatite B crônica (HBC) diversos estudos demonstraram que a supressão sérica do HBV DNA está associada à normalização bioquímica e redução/reversão de fibrose (tabela 2).

**Tabela 2** - Regressão da fibrose/cirrose após supressão do VHB

Referências	Vírus	Nº de pacientes	Esquema	Biópsia (meses)	Regressão Fibrose (%)	Regressão Cirrose (%)
Dienstag (2003)	HBV	63	LMV	3 anos	67%	73% (11)
Hadziyannis (2006)	HBV	45	ADF	5 anos	71%	75% (4)
Marcellin (2008)	HBV	171	ADF	5 anos	60%	NA
Schiff (2011)	HBV	57	ETV	5 anos	NA	96% (10)
Chang (2010)	HBV	57	ETV	3 anos	88%	100% (4)
Marcellin (2013)	HBV	348	TFV	5 anos	51%	74% (96)
Liang (2018)	HBV	534	TVB/ADF	2 anos	60%	NA

Interferon tem sido usado no tratamento da HBC desde a década de 1980, com cerca de 33% dos pacientes alcançando resposta bioquímica e virológica, após um tratamento finito <sup>(22)</sup>. Niederau et al. demonstraram que tratamento com interferon reduz a progressão da fibrose em pacientes que sustentam a soroconversão do HBeAg. Além de diminuição na progressão da fibrose, os parâmetros clínicos também melhoraram. <sup>(23)</sup>

A resposta clínica em longo prazo ao tratamento com interferon foi, recentemente, abordada em uma metanálise de 13 estudos, avaliando os efeitos do tratamento com interferon-alfa em 707 pacientes, com seguimento médio de seis anos. O tratamento com interferon diminuiu o risco de eventos hepáticos e complicações da cirrose, com o maior benefício em respondedores sustentados <sup>(24)</sup>. Chang et al. avaliaram os benefícios

a longo prazo de entecavir no tratamento da HBC, em doentes sem tratamento prévio com análogos de nucleosídeos. Houve redução de fibrose hepática, de pelo menos um ponto no escore de fibrose Ishak, em 88% (57/293) daqueles com biópsias seriadas, tratados durante seis anos<sup>(25)</sup>. Do mesmo modo, Marcellin et al. demonstraram melhora histológica, incluindo regressão de fibrose, após o tratamento a longo prazo com lamivudina ou adefovir.<sup>(26)</sup>

## 8.5. COMO AVALIAR REVERSÃO DE FIBROSE/CIRROSE APÓS TRATAMENTO ANTIVIRAL DE HCC?

Modernamente, a evolução do estadiamento de fibrose após tratamento com DAAs pode ser estimada por métodos não invasivos, como a elastografia hepática transitória (Fibroscan), elastografia ultrassônica (ARFI) e ressonância magnética hepática.

As técnicas elastográficas por ondas de cisalhamento trouxeram uma redução substancial das biópsias hepáticas, realizadas para avaliar o estágio de fibrose hepática, em pacientes com hepatite crônica. A disponibilidade de métodos não invasivos precisos para a avaliação da fibrose hepática e a facilidade de medição em série, foi um avanço importante e um marco na medicina moderna. São poucos os estudos que avaliam a regressão da fibrose e as variáveis que influenciam tais possibilidades. Além disso, a triagem e o acompanhamento destes pacientes que atingiram a RVS não foram ainda definidos, já que o desempenho e os pontos de corte dos métodos não invasivos não estão determinados. Isto é particularmente relevante do ponto de vista clínico, porque esses métodos podem importar na tomada de decisão nesta população, que aumentará nos próximos anos.

O declínio da rigidez hepática após a erradicação viral é, provavelmente, uma combinação de resolução da inflamação hepática e regressão da fibrose; é provável que o declínio precoce esteja em grande parte relacionado com a resolução da inflamação, enquanto o declínio continuado para além de 1 ano após o término do tratamento, pode estar relacionado à regressão da fibrose, como já foi observado em estudos pareados com biópsia hepática, usando terapia baseada em interferon.<sup>(27,28,29)</sup>

Singh S et al em uma revisão sistemática de 24 estudos com medição de rigidez do fígado, usando a Elastografia Transitória (ET), antes e após a terapia antiviral, observou que a rigidez hepática diminuiu significativamente, aproximadamente 3,1kPa, em 6 a 12 meses após a erradicação viral; em contraste, a rigidez hepática permaneceu inalterada em pacientes que não conseguiram a RVS. O declínio médio da rigidez hepática foi de 28,2%. Dos pacientes com rigidez hepática basal com fibrose avançada (>9,5kPa), na avaliação pós-tratamento, aproximadamente 47% apresentam uma rigidez <9,5kPa. Em segundo lugar, em pacientes que conseguiram a RVS, a magnitude do declínio na rigidez do fígado é incrementada ao longo do tempo após a conclusão da terapia, aumentando progressivamente de -2.4kPa, no final de tratamento para -4.1kPa, nos 12 meses pós

tratamento. Outras variáveis observadas foram que a magnitude do declínio na rigidez hepática é maior em pacientes com alta rigidez hepática basal, pacientes tratados com DAAs (versus pacientes tratados com interferon terapias), e pacientes com altas taxas de aminotransferases basais (um marcador de inflamação hepática).<sup>(30)</sup>

Estima-se que a magnitude do declínio na rigidez hepática não invasiva, após a erradicação viral, possa ajudar a identificar os pacientes que, provavelmente, apresentaram baixo risco de complicações relacionadas ao fígado (por exemplo, pacientes sem cirrose pós-tratamento, com rigidez hepática <9,5kPa), embora evidências robustas de como o declínio na rigidez hepática correlaciona-se com a melhora clinicamente relevante, ainda são muito limitados e seu significado a longo prazo ainda não estejam claros.

Estudo prospectivo avaliou a correlação entre as características histológicas e as alterações na rigidez hepática avaliadas por elastografia por ARFI, em 176 pacientes que alcançaram RVS, após terapias antivirais<sup>(31)</sup>. A eliminação do HCV foi acompanhada por uma redução significativa na rigidez hepática, consistente com os achados de estudos anteriores<sup>(32,33,34,35)</sup>. Os pontos fortes deste estudo incluem as informações que ele fornece sobre o impacto da fibrose e inflamação nas alterações da rigidez hepática, avaliadas pela elastografia ARFI no final de tratamento e 24 semanas após o término de tratamento, bem como a comparação da elastografia ARFI entre pacientes com biópsia pareada e aqueles com terapia antiviral. Neste estudo, a redução precoce da rigidez hepática está relacionada à inflamação moderada ou grave antes do tratamento, podendo refletir a resolução da inflamação hepática. Em comparação, pacientes com biópsia hepática pareada, com o mesmo estágio basal de fibrose, o nível de rigidez hepática em 24 semanas, após o término de tratamento, não mostrou qualquer diferença com o valor da rigidez hepática em 5 anos após término de tratamento. Estes resultados provavelmente indicam que a fibrose regride muito lentamente após a RVS. De fato, 69 dos 176 pacientes tinham medições de rigidez hepática no período de acompanhamento em 72 semanas, após o término de tratamento. Entre estes, os valores médios de rigidez hepática no pré-tratamento, final de tratamento, 24 e 72 semanas após tratamento, foram de  $1,55 \pm 0,48\text{m/s}$ ,  $1,46 \pm 0,44\text{m/s}$ ,  $1,33 \pm 0,44\text{m/s}$  e  $1,27 \pm 0,39\text{m/s}$ , respectivamente.

Uma diminuição significativa da rigidez hepática foi observada no período de acompanhamento em 72 semanas, após o final de tratamento.

Entre os 37 pacientes com cirrose, uma diminuição significativa da rigidez hepática foi observada no período de acompanhamento, nas 24 semanas após o término de tratamento. No entanto, a mudança média na rigidez hepática dos pacientes com cirrose foi menor do que naqueles sem cirrose e a taxa média de mudança também foi menor em pacientes cirróticos de -9,8% vs -12,8% em pacientes não cirróticos. Além disso, os pacientes com cirrose no pré-tratamento continuaram a ter maior valor de rigidez hepática às 24 semanas, após o término de tratamento. Esses resultados, provavelmente, indicam que a cirrose geralmente persiste nesses pacientes, apesar de atingir a RVS. De fato, entre

24 pacientes cirróticos com biópsia pareada, não houve nenhum paciente com fibrose regressiva, mesmo 5 anos após atingir a RVS .

Até o momento, o número de pacientes avaliados foi limitado e diferentes técnicas de mensuração da fibrose foram utilizadas, juntamente com diferentes pontos de corte e períodos de acompanhamento, exigindo uma interpretação cautelosa.

## 8.6. SEGUIMENTO LONGITUDINAL

Em pacientes com vírus das hepatites B e C crônicas que foram tratados com sucesso com drogas antivirais, os cortes obtidos em pacientes virêmicos não devem ser utilizados, pois foi observado um rápido declínio dos valores de rigidez nesses pacientes, provavelmente devido à diminuição da inflamação hepática (41,42). Quando a cirrose hepática é evidente com achados do modo B, a elastografia não deve ser usada para descartar a doença porque um valor na baixa faixa de rigidez hepática pode indicar apenas uma resposta bem-sucedida ao tratamento antiviral.

Com base nos resultados de estudos prospectivos e retrospectivos com mais de 1000 pacientes <sup>(43,44)</sup>, deve ser usada a variação delta dos valores de rigidez hepática ao longo do tempo em vez dos valores absolutos <sup>(45)</sup>. Assim, cada paciente se torna seu próprio controle. Como há uma variabilidade de aproximadamente 10% das medidas dentro de um fornecedor e entre fornecedores, uma mudança clinicamente significativa deve ser considerada quando a mudança do delta for maior que 10%. O painel recomenda o uso do mesmo equipamento para estudos de acompanhamento. Em pacientes com hepatite viral crônica que são tratados com sucesso, a rigidez hepática de base deve ser aquela obtida após a erradicação ou supressão do vírus. Aplicando esta regra, a avaliação da rigidez hepática pode ser adequada para avaliar todas as condições clínicas que levam a um aumento da rigidez hepática, independentemente da etiologia da doença, incluindo causas não-fibróticas do aumento da rigidez hepática, tais como insuficiência cardíaca congestiva. <sup>(46)</sup>

## 8.7. AINDA HÁ UM RISCO DE COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS APÓS A REVERSÃO DA CIRROSE?

A RVS é considerada um primeiro passo para a redução da mortalidade. Mallet et al. descrevem uma coorte de 96 pacientes com cirrose por HCC, que foram submetidos à biópsia hepática repetida, após tratamento baseado em interferon <sup>(28)</sup>. O subgrupo que atingiu a RVS teve mortalidade menor e menos eventos relacionados ao fígado em comparação com os não respondedores. Além disso, 18 pacientes apresentaram regressão da cirrose na biópsia realizada em uma média de 17 meses pós-tratamento e, desses, 17 tinham atingido RVS. Neste subgrupo, não houve mortes ou eventos relacionados com o fígado. Evidências adicionais que apoiam melhores resultados clínicos secundários à resposta virológica incluem um estudo de acompanhamento em 12 anos de 218

pacientes com cirrose compensada, mostrou que os pacientes que atingiram RVS não desenvolveram varizes esofágicas de novo, em comparação com 22 dos 69 indivíduos não tratados.<sup>(36)</sup>

Em pacientes com cofatores pré-existentes para doença hepática (especialmente consumo excessivo de álcool, obesidade e / ou diabetes tipo 2) devem ser cuidadosa e periodicamente submetidos a uma avaliação clínica completa, conforme necessário. Pacientes com fibrose avançada (escore METAVIR F3) e pacientes com cirrose (F4), que atingem RVS devem permanecer sob vigilância para CHC a cada 6 meses, por ultrassonografia e para varizes esofágicas, por endoscopia digestiva alta, se varizes presentes no pré-tratamento (embora o primeiro sangramento de varizes esofágicas seja raro após a RVS).

Estudos de acompanhamento de longo prazo pós-RVS mostraram que o risco de desenvolver CHC permanece em pacientes cirróticos que eliminam o HCV, embora seja significativamente reduzido, em comparação com pacientes não tratados ou com pacientes que não atingiram RVS<sup>(37,38,39,40)</sup>. A duração da vigilância para CHC em pacientes com fibrose avançada ou cirrose, que atingem uma RVS, é indefinida.

## 8.8. PONTOS DE DESTAQUE

1. Reversão de cirrose hepática na hepatite viral é fortemente apoiada por evidências clínicas e histológicas.
2. Reversão de cirrose, provavelmente está associada com benefício na evolução clínica.
3. Apenas um subconjunto de cirrose pode regredir histologicamente mesmo após o tratamento eficaz da doença viral;
4. É necessária uma vigilância contínua de pacientes com rigidez hepática pós-tratamento elevada, sem redução significativa da fibrose e naqueles com atividade necroinflamatória histológica persistente.
5. A redução precoce da LS está relacionada à redução da inflamação, mas não à melhora da fibrose em pacientes que atingiram uma RVS e está relacionada às características histológicas antes do tratamento antiviral.
6. A vigilância para HCC deve ser continuado em doentes com cirrose, mesmo que tenha sido alcançado supressão completa do agente nocivo.
7. A avaliação da reversão da cirrose ainda é uma questão em aberto.

## 8.9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Weiskirchen R, Tacke F. Liver fibrosis: from pathogenesis to novel therapies. *Dig Dis* 2016;34:410-22.
- Pinter M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open* 2016;1:e000042.
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martins S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-974
- Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S. Transient elastography: Applications and limitations. *Hepatology Research* 2008; 38: 1063-1068
- Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012;56:1171-80.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 44 (2006) 217-231
- Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why? *Liver Int.* 2015; 35 (Suppl. 1): 78-81.
- Bruno S, Di Marco V, Lavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 j 1217-1223
- Wantless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1599-1607. (4)
- Serpaggi J, Carnot F, Nalpas B, Canioni D, Guechot J, Lebray P, et al. Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. *Hum Pathol* 2006;37:1519- 1526.
- Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-2618.
- Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: a European study. *J Hepatol* 2016;65:524-531.
- Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-1449.
- Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londono MC, Hernandez-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after SVR in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2018;67:1683-1694.
- Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Mehinovic L, Mehmedovic A, Junuzovic D, Bjelogrić I, et al. Analysis of Effect of Antiviral Therapy on Regression of Liver Fibrosis in Patient with HCV Infection. *Mater Sociomed.* 2014; 26(3): 172-176
- Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
- Facciorusso, A., Del Prete, V., Turco, A., Buccino, R. V., Nacchiero, M. C., & Muscatiello, N. Long-term liver stiffness assessment in hepatitis C virus patients undergoing antiviral therapy: Results from a 5-year cohort study. *J Gastroenterology and Hepatology*, 2018;33(4):942-949.
- Knop V, Hoppe D, Welzel T, Vermehren J, Herrmann E, Vermehren A, et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *Journal of Viral Hepatitis* 2016; 1-9.
- Persico M, Rosato V, Aglitti A, Precone D, Corrado M et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis. *Antiviral Therapy* 2017;10.3851/IMP3186.
- Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012; 81:4112-4118.
- Ferraioli G, Wong VW, Castera L, et al. Liver ultrasound elastography: an update to the WFUMB guidelines and recommendations [published online ahead of print September 9, 2018]. *Ultrasound Med Biol.* doi:10.1016/j.ultrasmed-bio.2018.07.008.
- Shamliyan TA, Johnson JR, MacDonald R, Shaikat A, Yuan JM, Kane RL, et al. Systematic review of the literature on comparative effectiveness of antiviral treatments for chronic hepatitis B infection. *J Gen Intern Med* 2011;26:326-339.
- Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau C, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-1427.
- Poynard T, Massard J, Rudler M, Varaud A, Lebray P, Moussalli J et al. Impact of interferon-alpha treatment on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: An overview of published trials. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2009) 33, 916-922.
- Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886- 893.
- Marcellin P, Chang TT, Lee Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750-758.

27. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009; 49:729–738.
28. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008;149:399–403.
29. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, child-pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51:2069–2076.
30. Singh S, Fujll L, Murad MH, Wang Z, ASRANI S. Liver Stiffness Is Associated With Risk of Decompensation, Liver Cancer, and Death in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:1573–1584.
31. Tachi Y, Hirai T, Kojima, Ishizu, Honda T. Liver stiffness reduction correlates with histological characteristics of hepatitis C patients with sustained virological response. *Liver International*. 2018;38:59–67.
32. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, et al. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res.* 2009;83:127-134.
33. Arima Y, Kawabe N, Hashimoto S, et al. Reduction of liver stiffness by interferon treatment in the patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2010;40:383-392.
34. Hezode C, Castera L, Roudot-Thorval F, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:656-663.
35. Chekuri S, Nickerson J, Bichoupan K, et al. Liver stiffness decrease rapidly in response to successful hepatitis C treatment and then plateaus. *PLoS ONE*. 2016;
36. Roberts S, Gordon A, McLean C, Pedersen J, Bowden S, Thomson K, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:932–937.
37. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
38. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152:142–156, e2.
39. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67: 1204–1212
40. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17:46.
41. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, 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):2419–2440.
42. 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(4):e16–e47.
43. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014;60(1):65–76.
44. Jansen C, Bogs C, Verlinden W, et al. Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: A prospective multicentre study. *Liver Int* 2017;37(3):396–405.
45. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int* 2017;37(3):369–376.
46. Richard G, Barr J, et al. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology* 2020; 00:1–12



# Capítulo 9

---

## ELASTOGRAFIA HEPÁTICA POR RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

---

Alice Schuch  
Rodrigo Horsymann Castilhos  
Louise Torres

## 9.1. INTRODUÇÃO

O exame de ressonância magnética (RM) é reconhecido há décadas como um importante método na avaliação por imagem do fígado, porém possui um papel limitado no diagnóstico da fibrose hepática em estágios iniciais, uma vez que as alterações morfológicas do fígado se manifestam apenas em estágios avançados da doença hepática crônica<sup>(1)</sup>. Neste contexto, a elastografia por ressonância magnética (ERM) vem ganhando papel de destaque, sendo considerada atualmente o método não invasivo de maior acurácia para a detecção e o estadiamento de fibrose, e também já sendo utilizada como biomarcador quantitativo e substituta da biópsia hepática em ensaios clínicos.<sup>(2,3)</sup>

## 9.2. APLICAÇÕES CLÍNICAS

A detecção e o estadiamento da fibrose hepática constituem a principal aplicação clínica da ERM. Diversos estudos a consideram como o método não-invasivo de maior acurácia para detectar e estadiar a fibrose hepática, inclusive em estágios leves, com excelente concordância intra e interobservador.<sup>(4)</sup>

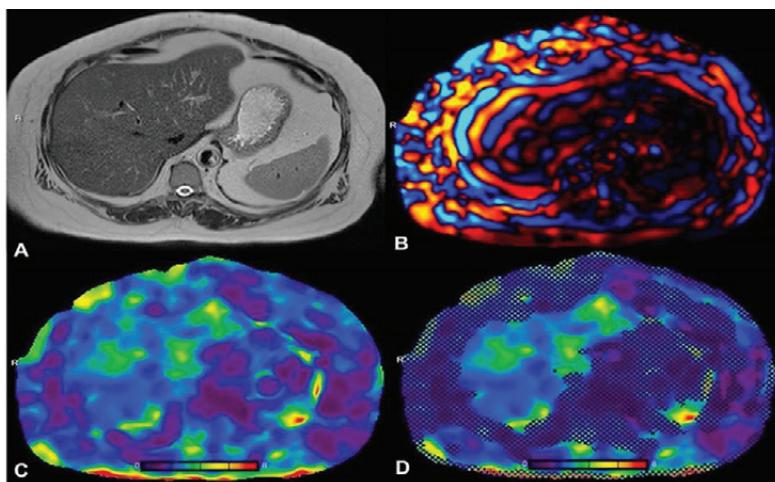
O maior volume de amostragem do parênquima hepático é reconhecido como uma das principais vantagens da ERM em comparação aos demais métodos de elastografia e à biópsia, visto que a fibrose frequentemente tem distribuição heterogênea (ver figura 1).

Dentre as demais vantagens, estão a alta taxa de sucesso em pacientes obesos e a possibilidade de ser combinada com o exame dinâmico contrastado, permitindo a detecção de lesões hepáticas focais como o carcinoma hepatocelular, ou com uma sequência rápida para a quantificação de ferro e de gordura no fígado.<sup>(4)</sup>

Na avaliação da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), vários trabalhos demonstram a superioridade da ERM em relação aos outros métodos de elastografia. Imajo e colaboradores compararam a performance diagnóstica da ERM e da elastografia transitória (ET, Fibroscan<sup>®</sup>) em identificar fibrose estágio  $\geq 2$  ( $\geq F2$ ), demonstrando diferença clinicamente significativa entre as técnicas, com áreas abaixo da curva ROC (AUROC) de 0,91 e 0,81, respectivamente. A quantificação da esteatose hepática por RM através da fração de gordura por densidade de prótons (PDFF) também foi superior à quantificação por ET através do parâmetro de atenuação controlada (CAP), com AUROC de 0,90 e 0,73, respectivamente<sup>(5)</sup>. Uma vez que a fibrose hepática é o marcador de maior utilidade para prever mortalidade em pacientes com DHGNA<sup>(6)</sup>, o seu diagnóstico e o estadiamento é fundamental no manejo desses pacientes, sendo um ponto-chave no estabelecimento do tratamento e do prognóstico da doença.

Em uma diretriz publicada em 2017, a Associação Americana de Gastroenterologia recomendou a utilização da ERM ao invés da ET para a detecção de cirrose em pacientes com DHGNA que apresentam maior risco de cirrose (prevalência de 30%), tipicamente atendidos em centros de referência, com idade avançada, obesidade (particularmente

**Figura 1-** ERM para investigação de esteato-hepatite em paciente do sexo feminino de 63 anos com diabetes mellitus, sobrepeso (IMC = 29 kg/m<sup>2</sup>) e esteatose hepática acentuada (PDFF = 23%). (A) Imagem ponderada em T2 mostrando o fígado com dimensões aumentadas. (B) A imagem de ondas demonstra propagação adequada e uniforme pelo fígado. (C) O elastograma e o (D) mapa de confiança demonstram rigidez de distribuição heterogênea, predominantemente na cor azul (dentro da normalidade), porém com áreas focais com rigidez aumentada na cor verde (até 4kPa). A rigidez média calculada foi de 3,0kPa, sendo equivalente a fibrose estágio 1-2. Este caso demonstra a vantagem da maior amostragem do método, pois uma amostragem no segmento posterior do lobo hepático direito poderia resultar em um estadiamento de fibrose que não reflete o grau de doença da paciente. *Fonte: imagens do arquivo do Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre - RS.*



adiposidade central), diabetes mellitus e alanina elevada >2x o limite superior da normalidade. Para a detecção de cirrose em pacientes com DHGNA que apresentam menor risco de cirrose (prevalência <5%), tipicamente atendidos na atenção primária e com esteatose hepática identificável apenas em exames de imagem, a diretriz não recomendou preferência por nenhum dos métodos. <sup>(7)</sup>

Uma coorte prospectiva da Universidade da Califórnia em San Diego incluindo 238 pacientes com DHGNA comprovada por biópsia analisou a precisão diagnóstica da ERM combinada com o índice FIB-4 no diagnóstico de fibrose  $\geq$  estágio 2, uma vez que estes pacientes têm risco aumentado de mortalidade relacionada ao fígado e são candidatos a terapias farmacológicas. A combinação da ERM com o índice FIB-4 (MEFIB), com pontos de corte de rigidez hepática de  $\geq 3,3$ kPa e FIB-4  $\geq 1,6$ , demonstrou valor preditivo positivo (VPP) de 97,1% ( $p < 0,02$ ), com AUROC de 0,90 (IC 95% 0,85 a 0,95) <sup>(8)</sup>.

Em publicação recente, foi demonstrado que a ERM é um preditor independente de doença cardiovascular em pacientes com DHGNA <sup>(9)</sup>.

Em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) ou da hepatite B (VHB), a ERM convencional demonstrou excelente acurácia no diagnóstico de fibrose ou cirrose, com AUROCs de 0,95-0,99 (F2-F4), 0,94-1 (F3-F4) e 0,92-1 (F4) (10). Em 2015, uma meta-análise incluindo pacientes com infecção crônica pelo VHC e VHB demonstrou acurácia equivalente ou ligeiramente inferior (nos estágios iniciais da fibrose), com AUROCs de 0,88 (F2-F4), 0,94 (F3-F4) e 0,92 (F4) na infecção pelo VHC e 0,94 (F2-F4) e 0,97 (F3-F4) na infecção pelo VHB<sup>(11)</sup>. No entanto, em diretriz publicada em 2017, a Associação Americana de Gastroenterologia recomendou a utilização da ET ao invés da ERM para a detecção de cirrose em pacientes adultos com hepatite C crônica, visto que nesta população a ERM demonstrou pior performance diagnóstica, não aumentando a taxa de detecção de cirrose e apresentando pior especificidade, com maior taxa de falsos positivos.<sup>(9)</sup>

A ERM também pode ser usada para acompanhamento e avaliação de resposta terapêutica na DHGNA. Uma meta-análise avaliando a repetibilidade da ERM concluiu que uma mudança na rigidez em 20% ou mais representa uma verdadeira mudança na rigidez hepática com confiança de 95%.<sup>(12)</sup>

Publicações recentes demonstraram que as medidas da rigidez hepática por ERM em pacientes com doença hepática crônica são preditoras do desenvolvimento de cirrose, descompensação futura, transplante futuro e mortalidade.<sup>(13)</sup>

Ainda não há estudo publicado sobre ERM avaliando as alterações na rigidez do fígado após terapia antiviral.<sup>(10)</sup>

A ERM eventualmente pode detectar precocemente colangite esclerosante primária e congestão hepática passiva, pois estas patologias frequentemente se manifestam com rigidez elevada na periferia do fígado<sup>(14)</sup>. Apesar de as lesões hepáticas malignas geralmente apresentarem rigidez maior em relação às lesões benignas, a ERM não é recomendada como método isolado de avaliação de lesão hepática focal.<sup>(14)</sup>

**Tabela 1-** Principais aplicações clínicas da ERM

#### Principais aplicações clínicas da ERM

- Detecção e estadiamento de fibrose hepática
- Seguimento clínico
- Avaliação de resposta terapêutica
- Predição de doença cardiovascular em pacientes com DHGNA
- Predição de cirrose, descompensação, transplante e mortalidade
- Biomarcador quantitativo em ensaios clínicos

### 9.3. COMPARAÇÃO COM A ELASTOGRAFIA POR ULTRASSONOGRAFIA

A elastografia transitória (ET) é a técnica mais comumente utilizada na prática clínica para avaliação de fibrose hepática e é o método mais validado até o momento. A preci-

são diagnóstica para fibrose avançada em pacientes com DHGNA pode atingir AUROC acima de 0,92<sup>(1)</sup>, porém é menos precisa para estágios intermediários<sup>(15)</sup>, apresenta limitações em pacientes obesos, é influenciada pela experiência do examinador e, assim como a ERM, também é influenciada pela presença de outras condições como colestase, inflamação e congestão hepáticas<sup>(16)</sup>. Além disso, a esteatose hepática é um fator que pode contribuir para superestimar a presença de fibrose através da ET.<sup>(17)</sup>

Técnicas de elastografia baseadas em ultrassom (EUS), como a point shear wave elastography (pSWE), apresentam precisão comparável à ET, tendo demonstrado eficácia para detectar fibrose em estudos recentes<sup>(18)</sup>, porém também apresentam falhas relacionadas ao sobrepeso e à obesidade<sup>(1)</sup>. Em um painel de especialistas em imagem gastrointestinal do Colégio Americano de Radiologia (ACR), a US com pSWE e a ERM foram consideradas alternativas apropriadas e equivalentes como exame de imagem inicial para o diagnóstico e estadiamento de fibrose hepática em pacientes com doença hepática crônica.<sup>(19)</sup>

#### 9.4. PREPARO DO PACIENTE E SOLICITAÇÃO DO EXAME

A ERM requer jejum de 4-6 horas, pois a alimentação pode aumentar a rigidez do fígado, especialmente em pacientes com fibrose hepática.<sup>(8)</sup>

Por possuir rápida aquisição, de poucos minutos, ela pode ser solicitada como sequência adicional em protocolo para quantificação de ferro e de gordura hepática ou em protocolo padrão, para avaliação do abdômen superior.

O exame não requer o uso de meio de contraste endovenoso. Quando usado, pode ser injetado antes ou após a ERM, pois o seu uso não altera a rigidez hepática. A rigidez hepática também não é afetada pela força do campo magnético, metais, stents, cateteres e anestesia.

#### 9.5. TÉCNICA

A técnica do exame consiste nos seguintes passos: 1) geração de ondas mecânicas no fígado; 2) aquisição das imagens; 3) geração de elastogramas; 4) cálculo da rigidez hepática média e interpretação. O detalhamento dos princípios físicos da ERM está além do escopo deste capítulo.

#### 9.6. EQUIPAMENTO E GERAÇÃO DE ONDAS

A ERM exige um equipamento específico para gerar as ondas mecânicas e transmiti-las ao paciente, uma sequência de pulso dedicada para adquirir as imagens e um programa compatível para realizar o cálculo da rigidez hepática<sup>(20)</sup>. O equipamento consiste em um sistema de dois transmissores acústicos que se comunicam através de um tubo conector. O transmissor ativo fica localizado fora da sala da RM e gera as ondas mecânicas

com frequência de 60 Hz. O transmissor passivo é uma estrutura arredondada não-metálica que fica posicionada na parede torácica do paciente à direita, centrada na região do lobo hepático direito, estimada pelo cruzamento da linha hemiclavicular com uma linha traçada ao nível do processo xifóide do osso esterno. Após posicionado, o transmissor passivo é fixado à parede torácica usando-se uma banda elástica. Este transmissor recebe as pulsações do transmissor ativo através do tubo conector, vibrando na mesma frequência. A vibração da parede torácica faz o diafragma vibrar, gerando ondas na cápsula hepática, que se propagam internamente através de microdeslocamentos no parênquima. O exame é bem tolerado pelo paciente, que permanece em decúbito dorsal, sentindo mínimas vibrações e escutando um mínimo ruído emitido pelos transmissores acústicos durante a aquisição.

## 9.7. AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

Inicialmente, utiliza-se a sequência de pulso gradiente-eco bidimensional (GRE-2D) para obter-se quatro aquisições de imagens axiais ao nível da secção transversal mais larga do fígado, localizada em seu terço médio, evitando-se o domo hepático e a porção inferior do lobo direito. Caso a aquisição inicial apresente falha (por sobrecarga hepática de ferro, obesidade, etc.), o operador deve repetir as aquisições utilizando uma sequência de pulso spin-eco com imagem eco-planar bidimensional (SE-EPI-2D), que apresenta menor suscetibilidade ao ferro. Os dois tipos de sequência apresentam alta acurácia para detectar todos os estágios de fibrose, no entanto, devido a maior concordância e repetibilidade, a sequência GRE-2D deve sempre ser usada inicialmente <sup>(21)</sup>.

Cada aquisição obtém um corte com espessura de 8-10mm e é realizada em apneia com duração de 8-16 segundos, variando de acordo com o tipo de sequência usada e com o tamanho do paciente. A apneia deve ser realizada no final de uma expiração natural (não forçada), pois o exame em inspiração tem menor reprodutibilidade da posição hepática e o efeito de compressão do fígado contra o diafragma pode aumentar a rigidez hepática. <sup>(22)</sup>

## 9.8. IMAGENS GERADAS

Cada aquisição gera duas séries de imagens brutas, que posteriormente são automaticamente processadas através de um algoritmo de inversão, gerando as três séries de imagens utilizadas para o diagnóstico. As imagens geradas no estudo são:

- a) Imagens brutas de fase (P) e de magnitude (M): as imagens de fase (P) demonstram a propagação das ondas no parênquima do fígado. As imagens de magnitude (M) contêm maiores informações anatômicas, sendo úteis para confirmar que as ondas mecânicas estão sendo aplicadas (através de perda de sinal no tecido subcutâneo sob o transmissor passivo) e para detectar a presença de sobrecarga hepática de ferro (através de perda de sinal no parênquima do órgão).

- b) Imagens de ondas (mapa de deslocamento): correspondem às imagens de fase após o processamento. São quatro a oito imagens coloridas exibidas em formato de filme (cine). Nestas imagens, as áreas com maior comprimento de onda representam uma maior velocidade de propagação, refletindo uma maior rigidez do tecido. São usadas no controle de qualidade, no qual se avalia a propagação das ondas e a presença de artefatos.
- c) Elastograma (mapa de rigidez): são imagens coloridas que representam a rigidez do fígado em uma escala de cores padronizada, refletindo uma escala numérica de 0 a 8kPa. As áreas com rigidez normal são exibidas em roxo e azul, enquanto as áreas com rigidez patológica são exibidas em verde, amarelo, laranja e vermelho.
- d) Mapa de confiança (do elastograma): corresponde ao elastograma com áreas sombreadas sobrepostas nas regiões em que não houve deslocamento suficiente (áreas com baixa confiança estatística). As áreas não sombreadas são usadas para calcular a rigidez hepática. <sup>(12)</sup>

## 9.9. CONTROLE DE QUALIDADE

As imagens adquiridas da ERM devem sempre ser avaliadas durante o exame por um operador treinado, a fim de garantir um exame com qualidade diagnóstica. Em um exame sem qualidade diagnóstica o fígado exibe uma área preta no elastograma e/ou uma pequena área não sombreada no mapa de confiança. Nestes exames, o operador deve revisar as imagens de fase e de ondas em busca da presença de ondas sendo propagadas no fígado. Além disso, as imagens de magnitude (M) também devem ser revisadas em busca de sobrecarga de ferro (fígado com acentuado hipossinal) e posicionamento incorreto/ausência de contato do transmissor passivo com a parede torácica (ausência de perda de sinal no tecido subcutâneo sob o transmissor passivo). Ao tentar solucionar problemas, o operador deve lembrar dos fatores que mais comumente comprometem a qualidade diagnóstica, como sobrecarga de ferro, posicionamento incorreto/ausência de contato do transmissor passivo com a parede torácica, erro do operador (não lembrar de ligar o transmissor ativo, desconexão da tubulação do equipamento), assim como condições do paciente (apneia inadequada, ascite, IMC elevado, interposição do cólon entre o fígado e o transmissor passivo). Em pacientes obesos, pode ser necessário modificar a posição do transmissor passivo para se obter uma melhor transmissão de onda. Também é importante orientar o operador a certificar-se de que a banda do transmissor passivo está firme o suficiente para permanecer em contato com a parede torácica durante a expiração.

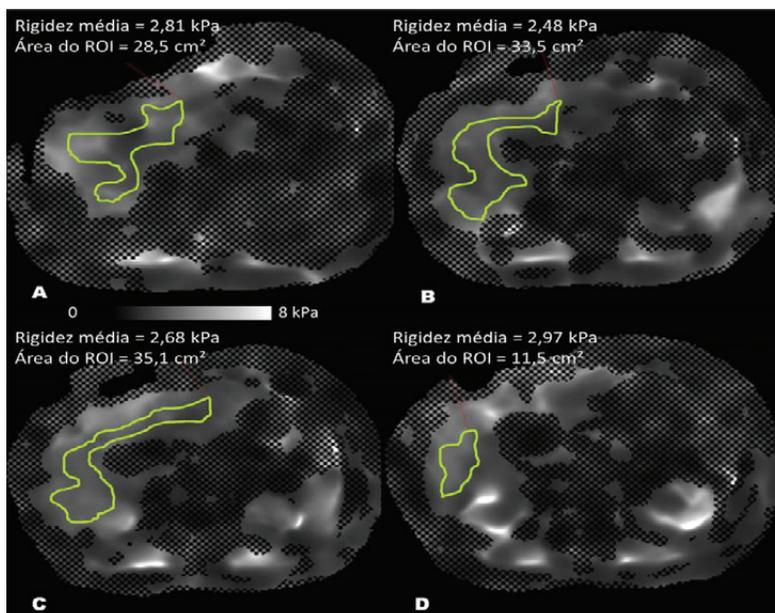
## 9.10. CÁLCULO DA RIGIDEZ HEPÁTICA MÉDIA

O cálculo da rigidez hepática média é feito nas imagens do mapa de confiança. O radiologista treinado desenha uma região de interesse (ROI) de forma livre (não circular) sobre o lobo hepático direito em cada uma das quatro imagens axiais, na maior área possível de parênquima hepático que tenha ondas visíveis, com o cuidado de excluir

áreas sombreadas (com baixa confiança estatística), bordas/periferia hepática (mantendo distância de pelo menos 1cm das margens do fígado), fissuras e vasos hepáticos calibrosos (identificados nas imagens de magnitude), lobo esquerdo do fígado, artefatos, áreas com interferência de onda e regiões imediatamente sob o transmissor passivo.

A seguir, a rigidez hepática média é calculada fazendo-se uma média ponderada da rigidez hepática em cada uma das quatro mensurações, levando-se em consideração a contribuição das dimensões de cada ROI (ver figura 2).

**Figura 2** - Exemplo de cálculo da rigidez hepática média. (A-D) Mapas de confiança dos elastogramas com ROIs desenhados à mão livre nas áreas não sombreadas. A seguir, calcula-se a média ponderada da rigidez de cada um dos quatro cortes, levando-se em consideração a área de cada ROI: Rigidez hepática média =  $((2,81 \times 28,5) + (2,48 \times 33,5) + (2,68 \times 35,1) + (2,97 \times 11,5)) / (28,5 + 33,5 + 35,1 + 11,5) = 2,68\text{kPa}$ . Fonte: imagens do arquivo do Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre - RS.



## 9.11. RELATÓRIO

O relatório geralmente apresenta o valor médio da rigidez hepática, o estágio de fibrose correspondente e os valores mínimo e máximo de rigidez encontrados. O padrão de distribuição da fibrose também pode ser relatado.

Idealmente, as imagens do exame devem ser impressas em filme colorido, permitindo que o médico assistente e o paciente visualizem de maneira prática o estado da rigidez hepática.

## 9.12. INTERPRETAÇÃO

Vários estudos já demonstraram excelente correlação entre a rigidez da ERM e o grau patológico de fibrose obtido em amostras de biópsia hepática (4). Como a rigidez hepática da ERM é um parâmetro quantitativo em uma escala contínua e o estágio histológico no sistema METAVIR é um parâmetro qualitativo (categórico), não é viável estatisticamente comparar diretamente os dois escores. Porém, a fim de facilitar a decisão clínica, agrupam-se os estágios de fibrose da ERM em estágios 1-2, 2-3, 3-4 e 4, que são equivalentes aos estágios F1-F2, F2-F3, F3-F4 e F4 na biópsia. A [tabela 2](#) e a [figura 3](#) demonstram os pontos de corte estabelecidos até o momento e a [figura 4](#) ilustra a utilização em um caso clínico. É importante ressaltar que estes pontos de corte serão futuramente revisados conforme novos estudos forem sendo publicados.

**Tabela 2-** Correlação entre rigidez na ERM e Estágios de Fibrose. <sup>(4)</sup>

Rigidez na MRE	Estágio de fibrose
<2,5kPa	Normal
2,5–2,9kPa	Normal ou inflamação
2,9–3,5kPa	Fibrose estágio 1 - 2
3,5–4,0kPa	Fibrose estágio 2 - 3
4,0–5,0kPa	Fibrose estágio 3 - 4
>5,0kPa	Fibrose estágio 4

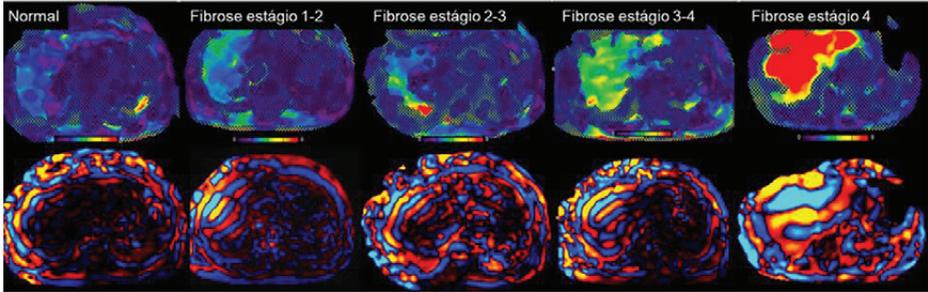
Sabe-se que a etiologia subjacente da doença hepática influencia no estabelecimento de pontos de corte nos valores para o estadiamento da fibrose (10). No entanto, ao contrário das demais técnicas de elastografia, os pontos de corte de rigidez da ERM para as diferentes etiologias ainda não estão estabelecidos.

A interpretação da rigidez elastográfica requer uma revisão atenta das imagens adquiridas e a exclusão de artefatos e outros fatores de confusão. Como regra geral, pode-se considerar que as medidas elevadas da rigidez do fígado geralmente são resultado de fibrose. No entanto, deve-se sempre ter em mente que nem todo aumento de rigidez representa fibrose.

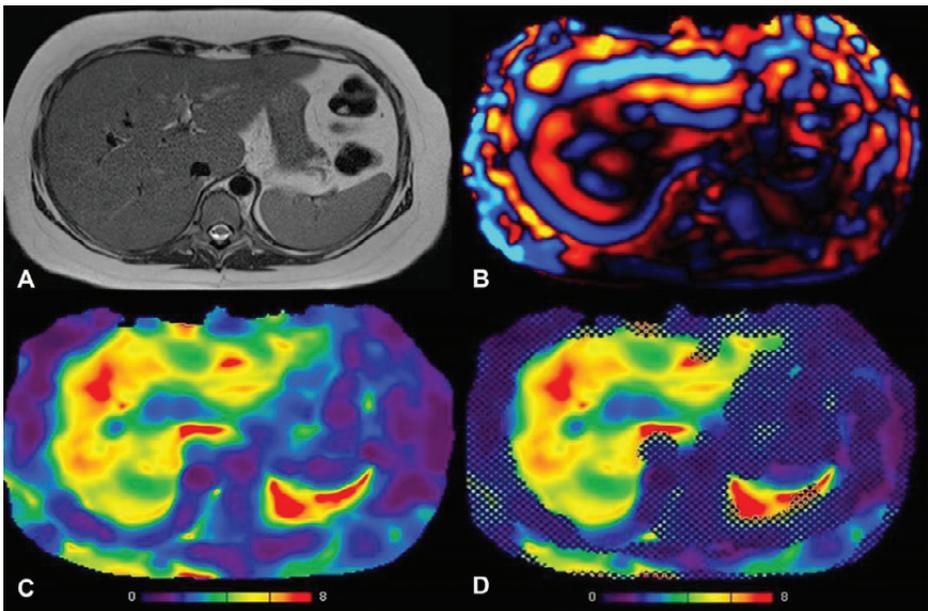
Além da fibrose hepática, outras condições patológicas (em especial condições inflamatórias) podem ser detectadas como rigidez hepática elevada. Por esse motivo, as imagens anatômicas devem sempre ser revisadas em busca de outras condições que são conhecidas por influenciar a rigidez do fígado, incluindo inflamação aguda, obstrução biliar, trombose vascular, congestão hepática passiva e neoplasia.

A distribuição espacial da rigidez também deve ser avaliada. Um aumento localizado pode indicar uma lesão focal e um aumento na periferia do fígado deve levantar a suspeita de colangite esclerosante primária e de congestão hepática passiva. <sup>(4)</sup>

**Figura 3** - Correlação entre rigidez hepática na ERM e estágios de fibrose. Acima, os elastogramas com mapa de confiança com cores mudando de roxo para azul, verde, amarelo e vermelho conforme a fibrose progride. Abaixo, as imagens de ondas (mapas de deslocamento) com ondas aumentando de comprimento conforme a fibrose progride. *Fonte: imagens do arquivo do Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre - RS.*



**Figura 4** - ERM para investigação de esteato-hepatite em paciente do sexo feminino de 31 anos com sobrepeso ( $IMC=28 \text{ kg/m}^2$ ) e esteatose de grau moderado ( $PDFF=18\%$ ). A imagem ponderada em T2 (A) demonstra o fígado com dimensões aumentadas. A imagem de ondas (B) mostra uma propagação adequada e uniforme das ondas pelo fígado. O elastograma (C) e o mapa de confiança (D) demonstram o fígado predominantemente nas cores amarelo, laranja e vermelho, indicando uma rigidez média aumentada, calculada em  $5,2 \text{ kPa}$ , correspondendo a fibrose estágio 4. *Fonte: imagens do arquivo do Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre - RS.*

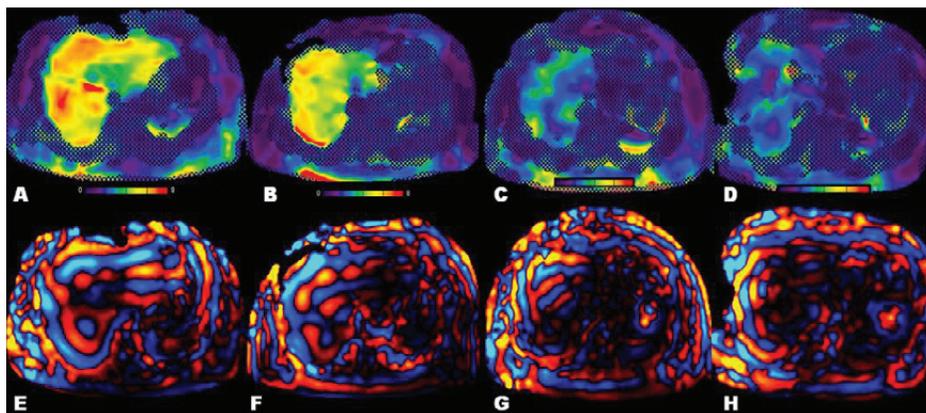


Apesar de ser um excelente método para estadiar a fibrose hepática, a ERM não é capaz de fornecer um diagnóstico patológico da causa da fibrose, e, portanto, não elimina a necessidade de correlação com exames de imagem, laboratório e, possivelmente, biópsia.<sup>(4)</sup>

### 9.13. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

Por possuir uma excelente concordância interobservador, a ERM constitui uma ferramenta muito útil não apenas para a avaliação inicial como também para o acompanhamento clínico de pacientes com DHGNA. As imagens coloridas do fígado são de fácil compreensão, podendo ser apresentadas aos pacientes para demonstrar os resultados obtidos com a terapia empregada, contribuindo para uma maior adesão ao tratamento proposto (ver figura 5).

**Figura 5** - Exemplo de controle evolutivo após tratamento da paciente relatada na Figura 9.4, com o primeiro exame (A e E) demonstrando rigidez hepática média de 5,2kPa (fibrose estágio 4). A avaliação de resposta após 6 meses de tratamento (B e F) demonstrou rigidez média de 4,6kPa (fibrose estágio 3-4). Neste momento foi realizada biópsia hepática que confirmou esteato-hepatite com fibrose grau 3. Após manutenção do tratamento, foram realizadas ERM de controle após 1 ano e 7 meses (C e G) e 3 anos e 8 meses (D e H), que demonstraram redução progressiva da rigidez média para 2,8kPa (normal ou inflamação) e 2,2kPa (normal), respectivamente. *Fonte: imagens do arquivo do Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre - RS.*



### 9.14. LIMITAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

Por exigir equipamento específico e de alto custo, a ERM ainda é relativamente pouco disponível, sendo empregada em pelo menos 35 serviços de radiologia no Brasil e em mais de 2000 mundialmente. A taxa de falha é baixa e estimada em 5,6%, podendo chegar a 15,3% em equipamento 3T<sup>(10)</sup>. A principal causa destas falhas (71%) é a presença de acentuada sobrecarga de ferro no fígado, a qual reduz a intensidade de sinal no órgão, impossibilitando o monitoramento da propagação das ondas. Outras causas mais raras

são erro do operador, ascite volumosa, IMC elevado e apneia inadequada.

As contraindicações são as mesmas da ressonância magnética, como claustrofobia e implantes corporais suscetíveis ao campo magnético. <sup>(2)</sup>

### 9.15. FATORES DE CONFUSÃO

Alguns fatores fisiológicos podem aumentar a rigidez hepática, incluindo a inspiração e o estado pós-prandial. Em função disso, a ERM deve ser realizada com apneia em expiração e jejum de 4-6 horas. <sup>(10)</sup>

Dentre os fatores patológicos, são incluídos a inflamação hepática aguda, a obstrução biliar aguda, a congestão hepática passiva e os processos neoplásicos. A esteatose hepática isolada não afeta a rigidez.

### 9.16. AVANÇOS TÉCNICOS

Diversos estudos estão sendo conduzidos para aprimorar a técnica da ERM e superar as limitações atuais. Resultados promissores têm sido observados em sequências com menor suscetibilidade ao ferro e realizadas em respiração livre, sem apneia <sup>(23)</sup>. A próxima geração da tecnologia contará com sequências com avaliação vetorial tridimensional (3D), que fornecerá informações adicionais além da rigidez hepática, com a capacidade de detectar a inflamação em estágios iniciais (antes do surgimento da fibrose), distinguir os componentes fibrótico e inflamatório da rigidez e avaliar a gravidade da hipertensão portal <sup>(24)</sup>. Algoritmos de mensuração automatizada da rigidez média hepática também têm apresentado bons resultados. <sup>(4)</sup>

### 9.17. CONCLUSÃO

A ERM é o método não-invasivo de maior acurácia para detecção e estadiamento da fibrose hepática, sendo superior à EUS nos estágios iniciais de fibrose. A ERM pode ser uma ótima alternativa à EUS e ET em populações com maior prevalência de cirrose, sendo especialmente útil em pacientes obesos, com ascite, que apresentaram falhas na EUS/ET ou com resultados discordantes. Outras vantagens da ERM são a sua maior amostragem, com o potencial de avaliar todo o parênquima hepático, assim como a menor variabilidade intra e interobservador. Em comparação à biópsia hepática, a ERM é mais segura, mais confortável e apresenta menor erro de amostragem.

Apesar de a sobrecarga hepática de ferro ser a principal causa de falha do método, a taxa de falhas é reduzida com a utilização de sequência com menor suscetibilidade magnética.

Embora o custo elevado e a baixa disponibilidade sejam fatores que limitam o uso disseminado, as diversas vantagens que a ERM possui em relação aos outros métodos de elastografia garantem à técnica um papel de destaque na detecção, estadiamento e monitoramento da fibrose hepática.

## 9.18. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. abril de 2019;156(5):1264-1281.e4.
2. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging JMRI*. março de 2013;37(3):544-55.
3. Fraile JM, Palliyil S, Barelle C, Porter AJ, Kovaleva M. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) - A Review of a Crowded Clinical Landscape, Driven by a Complex Disease. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:3997-4009.
4. Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, et al. Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. dezembro de 2016;36(7):1987-2006.
5. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. março de 2016;150(3):626-637.e7.
6. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatol Baltim Md*. setembro de 2012;56(3):943-51.
7. Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter YT, Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. maio de 2017;152(6):1536-43.
8. Jung J, Loomba RR, Imajo K, Madamba E, Gandhi S, Bettencourt R, et al. MRE combined with FIB-4 (MEFIB) index in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Gut*. outubro de 2021;70(10):1946-53.
9. Park JG, Jung J, Verma KK, Kang MK, Madamba E, Lopez S, et al. Liver stiffness by magnetic resonance elastography is associated with increased risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. maio de 2021;53(9):1030-7.
10. 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*. março de 2018;286(3):738-63.
11. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. março de 2015;13(3):440-451.e6.
12. Serai SD, Obuchowski NA, Venkatesh SK, Sirlin CB, Miller FH, Ashton E, et al. Repeatability of MR Elastography of Liver: A Meta-Analysis. *Radiology*. outubro de 2017;285(1):92-100.
13. Gidener T, Ahmed OT, Larson JJ, Mara KC, Therneau TM, Venkatesh SK, et al. Liver Stiffness by Magnetic Resonance Elastography Predicts Future Cirrhosis, Decompensation, and Death in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. setembro de 2021;19(9):1915-1924.e6.
14. Venkatesh SK, Wells ML, Miller FH, Jhaveri KS, Silva AC, Taouli B, et al. Magnetic resonance elastography: beyond liver fibrosis-a case-based pictorial review. *Abdom Radiol N Y*. julho de 2018;43(7):1590-611.
15. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. maio de 2017;112(5):740-51.
16. Nascimbeni F, Lebray P, Fedchuk L, Oliveira CP, Alvares-da-Silva MR, Varault A, et al. Significant variations in elastometry measurements made within short-term in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. abril de 2015;13(4):763-771.e1-6.
17. Petta S, Wong VWS, Cammà C, Hiriart JB, Wong GLH, Marra F, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatol Baltim Md*. abril de 2017;65(4):1145-55.
18. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Baltim Md*. novembro de 2017;66(5):1486-501.
19. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging, Bashir MR, Horowitz JM, Kamel IR, Arif-Tiwari H, Asrani SK, et al. ACR Appropriateness Criteria® Chronic Liver Disease. *J Am Coll Radiol JACR*. maio de 2020;17(5S):S70-80.
20. Venkatesh SK, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of abdomen. *Abdom Imaging*. abril de 2015;40(4):745-59.
21. Kim YS, Jang YN, Song JS. Comparison of gradient-recalled echo and spin-echo echo-planar imaging MR elastography in staging liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol*. abril de 2018;28(4):1709-18.
22. Hoodeshenas S, Yin M, Venkatesh SK. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Current Update. *Top Magn Reson Imaging TMRI*. outubro de 2018;27(5):319-33.
23. Morin CE, Dillman JR, Serai SD, Trout AT, Tkach JA, Wang H. Comparison of Standard Breath-Held, Free-Breathing, and Compressed Sensing 2D Gradient-Recalled Echo MR Elastography Techniques for Evaluating Liver Stiffness. *AJR Am J Roentgenol*. dezembro de 2018;211(6):W279-87.
24. Shi Y, Qi YF, Lan GY, Wu Q, Ma B, Zhang XY, et al. Three-dimensional MR Elastography Depicts Liver Inflammation, Fibrosis, and Portal Hypertension in Chronic Hepatitis B or C. *Radiology*. outubro de 2021;301(1):154-62.



# Capítulo 10

---

## ELASTOGRAFIA ALÉM DO FÍGADO

---

Cláudia Lemos da Silva  
Fabiola Prado de Moraes  
Ana Cristina Araujo Lemos da Silva  
Lourenço Sehbe de Carli  
Caetano Sehbe de Carli

## 10. ELASTOGRAFIA DA TIREOIDE

Cláudia Lemos da Silva, Fabíola Prado de Moraes, Ana Cristina Araújo Lemos da Silva

### 10.1. INTRODUÇÃO

O diagnóstico de nódulo tireoidiano na população geral é relativamente comum, estando presente em cerca de 50% da população acima dos 40 anos. A prevalência varia conforme a abordagem diagnóstica, sendo de 4% a 7% ao exame físico e de 30% a 67% nos exames de imagens, com as mulheres mais frequentemente afetadas que os homens. A maioria dos nódulos tireoidianos é decorrente de doenças benignas e apenas 5 a 15% dos casos correspondem a doenças malignas. <sup>(1)</sup>

A ultrassonografia é uma das principais ferramentas para avaliar nódulos da tireoide. Trata-se de um método não invasivo e de baixo custo, amplamente utilizado para avaliação cervical por motivos diversos. Alguns autores relatam que o ultrassom cervical realizado por motivos diversos tem mostrado que 13% a 88% dos pacientes têm nódulos de tireoide <sup>(2)</sup>, chamados de incidentalomas. Trata-se de um método sensível para detectar nódulos tireoidianos (aproximadamente 95%), mas não pode claramente diferenciar nódulos benignos de malignos.

Relatórios ultrassonográficos com critérios padronizados devem ser utilizados na prática clínica. O padrão de características ultrassonográfica de um nódulo confere um risco de malignidade e, combinado com o tamanho do nódulo, define a tomada de decisão para realização da punção aspirativa com agulha fina (PAAF). <sup>(3)</sup>

Sistemas de categorização das características ultrassonográficas dos nódulos tireoidianos têm sido propostos: o Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS). Essa classificação foi descrita inicialmente por Horvath et al. em 2009 <sup>(4)</sup> e modificada por Kwak et al. em 2011 <sup>(5)</sup>, com o objetivo de estratificar o risco de malignidade de nódulos tireoidianos. Em 2017 a classificação foi modificada pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR) sendo classificado em cinco categorias: TI-RADS (TR) 1: benigno; TR 2: não suspeito; TR3: levemente suspeito; TR4: moderadamente suspeito e TR5: altamente suspeito <sup>(6)</sup>, sendo considerada suspeita uma lesão sólida, hipocogênica, com diâmetro anteroposterior maior que o transversal, margens irregulares, e presença de microcalcificações.

A PAAF da tireoide é considerada o teste mais eficaz para diferenciar nódulos malignos e benignos. Diversas diretrizes estabeleceram critérios de indicação PAAF de tireoide, de acordo com os achados ultrassonográficos, destacando-se as da Associação Americana de Tireoide (ATA) <sup>(3)</sup> e ACR TI-RADS <sup>(6)</sup>.

Apesar da PAAF apresentar sensibilidade de 60 a 98% e especificidade de 54 a 90% para o diagnóstico de nódulos tireoidianos malignos, aproximadamente 20% dos resultados são “não diagnósticos” ou “indeterminados”, com necessidade de repetição do procedimento. <sup>(7)</sup>

Nesse sentido, tem-se buscado novas metodologias de avaliação dos nódulos tireoidianos para melhor selecionar os nódulos encaminhados para avaliação por métodos invasivos.

A elastografia tem-se mostrado como um método promissor na avaliação dos nódulos tireoidianos, com sensibilidade e especificidade comparáveis à PAAF no diagnóstico de câncer da tireoide. Trata-se de uma técnica dinâmica e não invasiva, que permite uma avaliação confiável e reprodutível da consistência dos tecidos (associação visão / tato), sendo considerada um método sonopalpatório.<sup>(8)</sup>

## 10.2. ELASTOGRAFIA DA TIROIDE

Na avaliação dos nódulos tireoidianos podem ser utilizados dois métodos: a elastografia por compressão (Strain Elastography - SE) e a elastografia por onda de cisalhamento (Shear Wave Elastography – SWE).

### 10.2.1. ELASTOGRAFIA POR COMPRESSÃO (STRAIN ELASTOGRAPHY)

A elastografia por compressão indica a rigidez tecidual, definida como a mudança do comprimento da lesão durante a compressão dividida pelo comprimento antes da compressão. Os equipamentos comerciais de ultrassom não podem medir a tensão aplicada, assim a quantificação direta não é possível e os elastogramas de compressão detectam apenas a rigidez relativa obtida através de mapas de cores denominados elastogramas.<sup>(9)</sup>

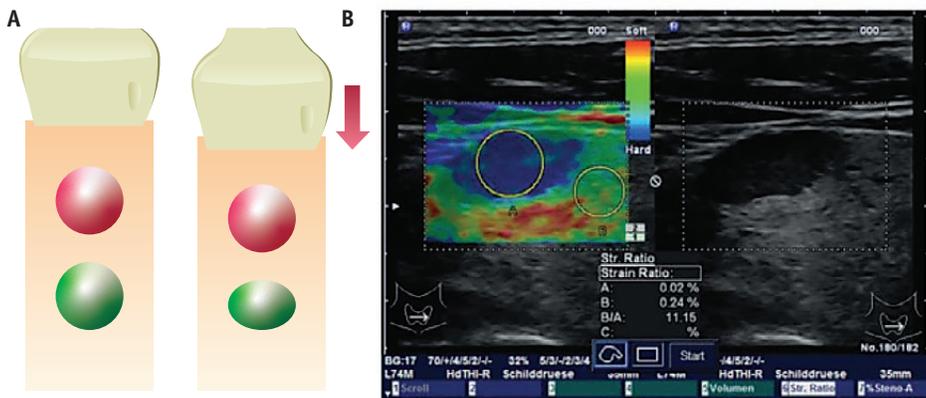
#### 10.2.1.1. Técnica

Na elastografia por compressão, aplica-se, com o transdutor, uma força manual contínua e uniforme de compressão e descompressão na área de interesse e a deformação tecidual, gerada em resposta à força aplicada, é monitorada. As ondas pré e pós-compressão são comparadas e estas variações de deformação são exibidas no elastograma, que é um mapa de cor sobreposto ao modo B, no qual áreas de baixa compressão denotam um tecido rígido e áreas compressíveis de tecidos macios (figura 1).

Essas diferenças elásticas podem ser representadas em uma escala de cores previamente padronizada. A força de compressão pode ser gerada também por um pulso ARFI ou por pulsações da artéria carótida, conforme o fabricante do equipamento.

Para aquisição de uma imagem adequada, a avaliação no modo B deverá ser realizada no plano longitudinal, com posicionamento do ROI em uma profundidade adequada, com tamanho tão amplo quanto possível, incluindo nódulo e tecido tireoidiano adjacente. Deve-se evitar incluir vasos, ossos e tecido não tireoidiano e utilizar o indicador de qualidade de compressão para otimizar as imagens obtidas, as quais deverão ser salvas de forma estática e em cine para revisão retrospectiva.

**Figura 1** - Elastografia por compressão da tireoide



(A) Ilustração esquemática do uso da elastografia por compressão em um nódulo rígido (vermelho) e um nódulo macio (verde). (B) Nódulos rígidos são marcados em cinza escuro (direita) e representados pela cor azul (score 4), enquanto tecidos macios são representados em verde. A elasticidade do nódulo tireoidiano e do tecido tireoidiano adjacente são comparadas e fornecidas pelo aparelho (strain ratio: 11.15).<sup>(10)</sup>

### 10.2.1.2. Avaliação qualitativa

Para uma avaliação mais adequada dos nódulos foram propostos escores para avaliar a elasticidade tecidual, baseados nos elastogramas gerados.

O escore de Tsukuba, inicialmente utilizado para avaliação mamária, foi adaptado e utilizado em vários estudos de elastografia de tireoide, utilizando uma escala de 5 pontos<sup>(11)</sup> (figura 2), onde : escore 1: indica lesão completamente macia; escore 2: lesão predominantemente macia, com algumas áreas rígidas; escore 3: lesão macia na periferia e com área rígida no centro; escore 4: lesão totalmente rígida e escore 5: lesão totalmente rígida, com rigidez no tecido periférico adjacente.

**Figura 2** - Escore de cinco padrões para elastografia por compressão de nódulos tireoidianos.<sup>(11)</sup>



Se a lesão é classificada entre 1 e 3, é considerada benigna, se classificada 4 ou 5 é considerada maligna. Assim, os escores 4 e 5 foram altamente preditivos de malignidade ( $p < 0,0001$ ), com sensibilidade de 97%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 98%.<sup>(12)</sup>

O escore de Asteria et al. (13), também tem sido amplamente utilizado na avaliação tireoidiana, com escala de 4 pontos (figura 3). Os escores 1 e 2 são considerados benignos e os escores 3 e 4 são suspeitos para malignidade.

**Figura 3** - Escore de quatro padrões para elastografia por compressão de nódulos tireoidianos.<sup>(13)</sup>



Com os escores de Asteria a sensibilidade e especificidade para a elastografia por compressão para diagnóstico do câncer de tireoide foi 94,1% e 81%, com valor preditivo positivo e negativo de 55,2% e 98,2%, respectivamente.<sup>(13)</sup>

### 10.2.1.3. Avaliação semiquantitativa

Uma avaliação semiquantitativa da rigidez tecidual pode ser realizada através da relação de elasticidade (strain ratio), uma medida que compara a elasticidade do nódulo com a do tecido tireoidiano adjacente<sup>(14)</sup> (figura 1).

Essa relação pode ser feita utilizando-se o parênquima tireoidiano normal ou o músculo adjacente. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre ambas na distinção entre nódulos tireoidianos benignos e malignos. A comparação com o músculo adjacente pode ser utilizada quando um grande nódulo ocupa toda a glândula ou na presença de parênquima tireoidiano anormal (por exemplo, tireoidite).<sup>(15)</sup>

Para realização da avaliação semiquantitativa dois ROIs são colocados: um em área de parênquima normal, outro na lesão, sendo então gerada pelo equipamento uma relação de rigidez. Os dois ROIs devem estar posicionados na mesma profundidade da imagem e terem o mesmo tamanho.

Esta forma de avaliação não representa diretamente a elasticidade tecidual, sendo apenas uma relação comparativa de elasticidade tecidual.

### 10.2.1.4. Limitações da elastografia por compressão

Os resultados da elastografia podem ser influenciados pelas características morfológicas e/ou pela localização do nódulo tireoidiano, como nódulos de grandes dimensões, loca-

lizados próximo à artéria carótida. Também nódulos ístmicos podem apresentar maior rigidez por estarem diretamente apoiados na traqueia. A presença de fibrose, calcificação e/ou associação com tireoidite crônica também podem tornar o nódulo tireoidiano mais rígido, enquanto a existência de conteúdo cístico diminui a elasticidade tecidual.

Cortes transversais são mais susceptíveis a interferências das pulsações carótidas, sendo menos recomendáveis para avaliação com compressão externa.

Ademais, nem todos os carcinomas da tireoide são rígidos. O carcinoma folicular é constituído por numerosos folículos tireoidianos com diversos graus de diferenciação e, em geral, é uma lesão macia, sendo difícil distingui-lo de nódulos benignos através da elastografia <sup>(14)</sup>, assim como o carcinoma medular, indiferenciado e metastático. O carcinoma papilífero frequentemente está associado a desmoplasia e, portanto, é uma lesão relativamente mais rígida. Porém, se o carcinoma papilífero apresenta áreas de necrose, as quais diminuem a consistência do tecido, o nódulo pode ser macio. <sup>(16)</sup>

#### 10.2.1.5. Estudos clínicos

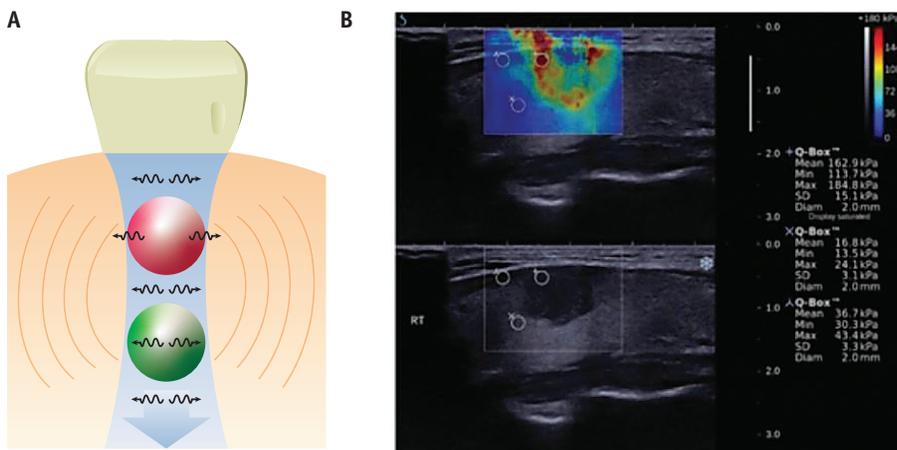
Diversos estudos correlacionaram os achados da elastografia e os resultados citológicos e/ou histológicos de nódulos tireoidianos, sugerindo que a elastografia pode reduzir a necessidade de procedimentos invasivos. Friedrich-Rust et al. <sup>(10)</sup> realizaram elastografia por compressão em 657 nódulos tireoidianos, definindo um “cut-off” do strain ratio de 2,66 para prever malignidade e a acurácia da elastografia para o diagnóstico de nódulos tireoidianos malignos foi de 71%. Yang et al. <sup>(17)</sup> avaliaram 150 nódulos tireoidianos com elastografia por compressão, estabelecendo um “cut-off” do strain ratio de 3,68 para prever malignidade e acurácia de 91,3%.

#### 10.2.2. ELASTOGRAFIA POR ONDAS DE CISALHAMENTO (SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY)

Na SWE o transdutor emite pulsos de ultrassom (ARFI – Acoustic Radiation Force Impulse) para o tecido e o movimento produzido pela força de radiação acústica que eles geram configura ondas de cisalhamento transversais que se afastam das linhas do pulso original. A velocidade de propagação das ondas de cisalhamento está relacionada diretamente ao grau de rigidez tecidual, portanto, tecidos mais rígidos conduzem as ondas mais rapidamente. A velocidade da onda é exibida em m/s (cs) e a elasticidade do tecido (E) pode ser calculada em quilopascal (kPa) de acordo com a fórmula:  $E = 3c^2$ . <sup>(18)</sup>

As informações são puramente numéricas ou podem ser representadas em uma escala de cores sobreposta à escala de cinza, na qual a cor azul representa tecidos macios e a cor vermelha representa tecidos rígidos (figura 4), que é um padrão fixo utilizado pela maioria dos fabricantes.

**Figura 4 - Elastografia shear wave da tireoide**



(A) Ilustração esquemática do uso da elastografia shear wave em um nódulo rígido (vermelho) e um nódulo macio (verde). (B) Tecidos rígidos mostrados em vermelho e os tecidos macios em azul. A elasticidade do nódulo tireoidiano é indicada em kPa<sup>(19)</sup>.

### 10.2.2.1. Point Shear Wave (PSWE)

Para avaliação com a pSWE um pulso de ultrassom (ARFI) é gerado e um pequeno ROI de tamanho fixo é colocado no local da medição desejada. Quando o pSWE é ativado, o sistema fornece um resultado da velocidade da SW no tecido, avaliada na caixa de ROI (em m/s ou kPa). Esta metodologia não gera elastogramas e é pouco utilizada para avaliação tireoidiana.

### 10.2.2.2. Shear Wave Imaging (2D-SWE)

Na 2D-SWE, um ROI maior, que pode ser controlado pelo operador, é colocado e quando ativado um mapa codificado por cores da velocidade das SWs é exibido no campo de visão - elastograma. Uma ou mais medições (ROIs) podem então ser colocados no elastograma. A 2D-SWE pode ser realizada com técnica «one-shot» – uma aquisição, ou com técnica de “tempo real” – múltiplas aquisições.

### 10.2.2.3. Técnicas do exame dos sistemas ARFI (PSWE E 2S-SWE)

Na elastografia por onda de cisalhamento o operador não deve exercer nenhuma pressão sobre o transdutor, caso contrário poderão ocorrer artefatos superficiais e aumento da rigidez tecidual.

Para aquisição de uma imagem adequada, a avaliação no modo B deverá ser realizada

no plano longitudinal, com posicionamento do ROI em uma profundidade adequada.

Na pSWE o tamanho do ROI não é modificável. Por esse motivo, em pequenos nódulos, o ROI inclui tireoide normal adjacente, e isso pode diminuir o valor das medidas. Como na elastografia por compressão, regiões císticas e calcificações podem produzir resultados falsos.<sup>(20)</sup>

Na 2D-SWE o ROI deve ter tamanho tão amplo quanto possível, incluindo parte do tecido tireoidiano adjacente, para aquisição do mapa de cores para avaliação qualitativa e quantitativa. Deve-se evitar incluir vasos, ossos e tecido não tireoidiano e o paciente deve permanecer imóvel por vários segundos para obter um elastograma estável com 2D-SWE. As imagens deverão ser salvas de forma estática e em cine para revisão retrospectiva.

A sobreposição de cor (ou, opcionalmente, em escala de cinza) indica o mapa de velocidades (ou os valores de kPa convertidos), e os ROIs devem ser colocados na parte mais rígida de uma lesão e na tireoide ou músculo adjacente para obter leituras quantitativas, bem como de suas relações.

Deve-se sempre utilizar um indicador de qualidade da aquisição das imagens, que varia de acordo com cada equipamento.

Na experiência de alguns pesquisadores, 10 medidas são necessárias para obter uma mediana que produza precisão confiável<sup>(20)</sup>. Outro grupo de pesquisa obteve bons resultados com cinco medidas.<sup>(21)</sup>

A maioria dos estudos utilizando a SWE (pSWE ou 2D-SWE) usualmente utiliza para avaliação quantitativa o valor máximo ou o médio de rigidez para caracterização do nódulo. A avaliação comparativa pode ser calculada usando tecido tireoidiano normal ou músculo como referência, similar a SE. No entanto, é importante reconhecer que as relações de rigidez obtidas usando o SWE não são as mesmas que as obtida na elastografia por compressão (Strain Ratio), e as razões de rigidez que usammm/s diferem daquelas calculadas com kPa.

#### 10.2.2.4. Limitações dos sistemas ARFI

Na SWE, como em outras técnicas de elastografia, a pressão aplicada pela sonda aumenta a rigidez do tecido. Portanto, experiência é necessária para realizar exames confiáveis.

Na pSWE o uso do ROI de tamanho padrão algumas vezes impossibilita a exclusão de porções fluidas ou calcificadas de um nódulo. Além disso, existem limitações técnicas para as medições da pSWE. Velocidades de onda de cisalhamento até 9m/s podem ser medidas; velocidades mais altas são exibidas como "X.XXm/s".<sup>(20)</sup>

A profundidade de penetração da ARFI é limitada a cerca de 5,5cm, de modo que tireoides volumosas ou nódulos muito grandes e profundamente localizados não podem ser adequadamente avaliados usando a quantificação por ARFI.<sup>(22)</sup>

Nódulos localizados no istmo apresentam avaliação limitada, pois estão diretamente apoiados na traqueia, o que gera um aumento da rigidez.

### 10.2.2.5. Estudos clínicos

Zhou et al realizaram revisão sistemática onde foram identificados 11 artigos que utilizaram elastografia ultrassônica (EUS) para avaliação de nódulos tireoidianos benignos e malignos. Avaliação anatomopatológica foi utilizada como padrão ouro para definição do diagnóstico. Esta meta análise confirmou que a EUS apresenta alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de benignidade e malignidade dos nódulos tireoidianos, reduzindo as taxas de FN e FP, mostrando um alto valor diagnóstico. Assim EUS pode ser utilizada para diagnóstico dos nódulos tireoidianos para pacientes com restrições para ou que não aceitam o diagnóstico por biópsia. <sup>(23)</sup>

Em uma meta-análise com 20 estudos, totalizando 3397 nódulos tireoidianos, observou-se acurácia de 90,4% da SWE para o diagnóstico de câncer de tireoide. Dos trabalhos analisados, 12 utilizaram aparelhos da marca Siemens e 8 utilizaram aparelhos da marca SuperSonic. Os estudos que utilizaram a marca Siemens mostraram “cut-offs” que variaram de 17,56 a 28,83kPa para prever malignidade, enquanto os que utilizaram a marca SuperSonic os “cut-offs” variaram de 22,3 a 85,2kPa. <sup>(24)</sup>

Estudo publicado com o equipamento LOGIQ E9 da marca GE foi publicado até a presente data, o qual realizou SWE em 173 nódulos tireoidianos, obtendo-se um “cut-off” de elasticidade para prever malignidade de 49,09kPa, com sensibilidade de 95,45% e especificidade de 86,61%. <sup>(25)</sup>

Moraes et al avaliaram nódulos de tireoide com maior risco de malignidade entre aqueles citologicamente indeterminados por biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF), usando modo B, Doppler colorido duplex e elastografia de onda de cisalhamento 2-D (2-D -SWE) - Bethesda III/IV. Foram avaliadas a razão de deformação entre nódulo e parênquima tireoidiano adjacente e razão média de deformação entre nódulo e musculatura pré-tireoidiana (MDR). Os parâmetros estatisticamente significativos para a análise univariada foram hipocogenicidade, diâmetro do nódulo maior que a largura e todos os parâmetros analisados pelo Doppler e elastografia. A análise multivariada revelou que o MDR (em kPa) foi o melhor parâmetro para análise de risco de nódulos indeterminados. Nódulos com MDRs >1,53 apresentaram maior chance de malignidade (AUC-ROC = 0,98), concluindo que a 2-D-SWE é capaz de selecionar nódulos malignos entre aqueles citologicamente indeterminados, evitando cirurgias desnecessárias nesses grupos citológicos. <sup>(26)</sup>

Figura 5 - FOV de escolha para determinação do índice de deformação.

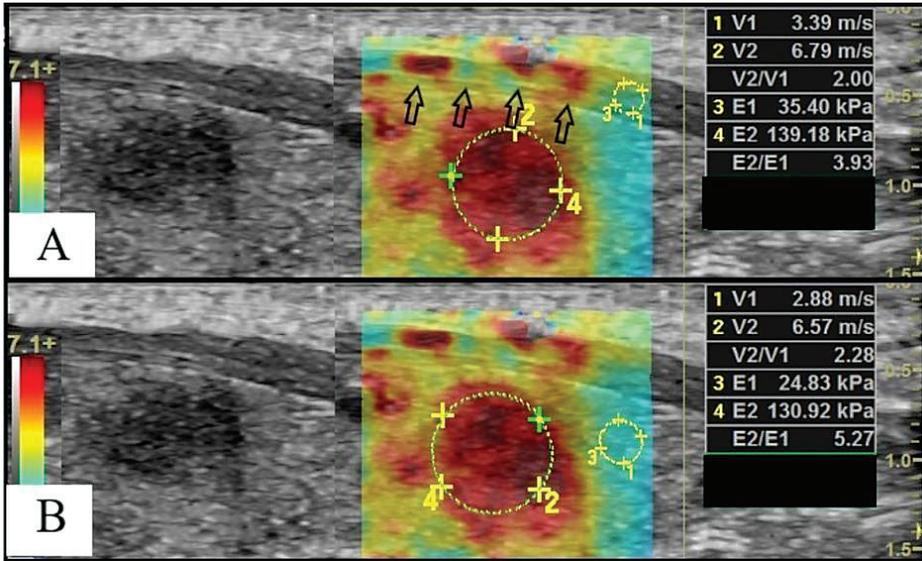


Imagem em modo B do plano longitudinal à esquerda e elastograma sobreposto à direita. Regiões esféricas de interesse (ROIs) amarelas para a medida do índice de deformação do nódulo (2 e 4) e do músculo pré-tireoidiano (a) ou parênquima tireoidiano (b) (1 e 3). Os índices medidos, assim como as razões de deformação em metros/segundo (V) e o módulo de Young (E, kPa) aparecem à direita.

Um estudo prospectivo foi realizado para comparar o desempenho diagnóstico do sistema TIRADS com a elastografia por ondas de cisalhamento (SWE) para a avaliação de nódulos da tireoide. Foram utilizados como critérios de inclusão: ultrassonografia modo B (US) pré-operatória incluindo classificação TIRADS (Kwak-TIRADS, EU-TIRADS), SWE quantitativo e resultados histológicos disponíveis. A conclusão demonstrou que a combinação de TIRADS e SWE parece ser superior para a estratificação de risco de nódulos tireoidianos do que cada método isoladamente. No entanto, é necessária a validação desses resultados em uma população maior. <sup>(27)</sup>

### 10.3. DOENÇAS DIFUSAS DA TIROIDE

Tireoidite crônica autoimune (tireoidite de Hashimoto), doença de Graves e bócio multinodular são achados frequentes na avaliação ultrassonográfica. Sua fibrose típica e o processo inflamatório associado aumentam a rigidez da glândula. Como existem diferenças na extensão da inflamação e das cicatrizes, não é possível definir um cut-off preciso para cada patologia, porém a tendência geral é de se observar uma glândula difusamente rígida. <sup>(14)</sup>

## 10.4. GUIDELINES PUBLICADOS

Até o momento temos três guidelines publicados:

1. Diretrizes e Recomendações da Federação Europeia de Sociedades de Ultrasonografia em Medicina e Biologia (EFSUMB). Parte 2: Aplicações Clínicas – 2013<sup>(28)</sup>
2. Diretrizes e Recomendações da Federação Mundial de Ultrasonografia em Medicina e Biologia (WFUMB) Sobre o Uso Clínico de Elastografia Ultrassônica: Parte 4. Tireoide – 2016.<sup>(14)</sup>
3. Diretrizes e Recomendações da Federação Europeia de Sociedades de Ultrasonografia em Medicina e Biologia (EFSUMB) para a Prática Clínica da Elastografia em Aplicações Não Hepáticas. Atualização 2018.<sup>(29)</sup>

## 10.5. CONCLUSÕES

Cada vez mais novas publicações ressaltam o valor da elastografia como uma nova ferramenta para avaliação de nódulos tireoidianos, buscando-se diminuir a necessidade de procedimentos invasivos no diagnóstico desses nódulos (tireoidectomias e PAAFs).

Ressalta-se a necessidade de aprimoramento da técnica utilizada e uso de equipamentos adequados para que resultados confiáveis possam ser aplicados na nossa prática diária, além de novas publicações para validação dos parâmetros utilizados.

## 10.6. REFERÊNCIAS

1. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep; 91(9): 3411-7.
2. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JJ, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: A 5-year followup. *Radiology* 2000; 215:801–806.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016 Jan; 26(1): 1-133.
4. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May; 94(5): 1748- 51
5. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH. et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011 Sep; 260(3): 892-9.
6. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teeffey SA et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017 May; 14(5): 587-595.
7. Dudea SM, Botar-Jid C. Ultrasound elastography in thyroid disease. *Med Ultrason* 2015; 17(1): 74-96.
8. Veer V, Puttagunta S. The role of elastography in evaluating thyroid nodules: a literature review and meta-analysis. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* 2015; 272 (8): 1845-55.
9. Carlsen J, Ewertsen C, Sletting S, Vejborg I, Schæfer FK, Cosgrove D, et al. Ultrasound elastography in breast cancer diagnosis. *Ultraschall Med* 2015; 36: 550–562.
10. Friedrich-Rust M, Vorlaender C, Dietrich CF, Kratzer W, Blank W, Schuler A. et al. Evaluation of strain elastography for differentiation of thyroid nodules: results of a prospective DEGUM multicenter study. *Ultraschall Med.* 2016 Jun; 37(3):262-70.
11. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T et al. Breast disease: Clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239:341–350.

12. Rago T, Vitti P. Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 455–464.
13. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18:523–31.
14. Cosgrove D, Barr RG, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Dighe M ET al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4: Thyroid. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2017 Jan; 43(1): 4-26. Epub 2016.
15. Aydin R, Elmali M, Polat AV, Danaci M, Akpolat I. Comparison of muscle- to-nodule and parenchyma-to-nodule strain ratios in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: Which one should we use? *Eur J Radiol* 2014; 83:e131–e136.
16. Shuzhen, C. Comparison analysis between conventional ultrasonography and ultrasound elastography of thyroid nodules. *Eur J Radiol* 2012; 81(8): 1806–1811.
17. Yang J, Song Y, Wei W, Ruan L, and Ai H. Comparison of the effectiveness of ultrasound elastography with that of conventional ultrasound for differential diagnosis of thyroid lesions with suspicious ultrasound features. *Oncol Lett.* 2017 Sep; 14(3): 3515–3521.
18. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG., et al. WFUMB guidelines and recommendation for clinical use of ultrasound 2015 May; 41(5): 1126-47.
19. Park AY, Son EJ, Han K, Youk JH, Kim JA, and Park CS. Shear wave elastography of thyroid nodules for the prediction of malignancy in a large scale study. *Eur J Radiol.* 2015 Mar; 84(3): 407-412.
20. Bojunga J, Dauth N, Berner C, Meyer G, Holzer K, Voelkl L et al. Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. *PLoS One* 2012; 7:e42735.
21. Sporea I, Vlad M, Bota S, Sirli RL, Popescu A, Danila M et al. Thyroid stiffness assessment by acoustic radiation force impulse elastography (ARFI). *Ultraschall Med* 2011; 32:281–285
22. Goertz RS, Amann K, Heide R, Bernatik T, Neurath MF, Strobel D. An abdominal and thyroid status with acoustic radiation force impulse elastometry—A feasibility study: Acoustic radiation force impulse elastometry of human organs. *Eur J Radiol* 2011; 80: e226–e230.
23. Ying Zhou, Huali Chen, Jialin Qiang, Dandan Wang. Systematic review and meta-analysis of ultrasonic elastography in the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Gland Surg* 2021; 10(9):2734-2744.
24. Chang N, Zhang X, Wan W, Zhang C, Zhang X. The Preciseness in Diagnosing Thyroid Malignant Nodules Using Shear-Wave Elastography. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 671–677.
25. Gregory A, Bayat M, Kumar V, Denis M, Kim BH, Webb J, et al. Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules by Using Comb-push Ultrasound Shear Elastography: A Preliminary Two-plane View Study. *Acad Radiol.* 2018 Nov; 25(11): 1388-1397.
26. Moraes PHM, Takahashi MS, Vanderlei FAB, Schelini MV, Chacon DA, Tavares MR, Chammas MC. Multiparametric ultrasound evaluation of the thyroid: Elastography as a key tool in the risk prediction of undetermined nodules (bethesda III and IV) — histopathological correlation. *Ultrasound in Med. & Biol.*; Vol. 47, No. 5, pp. 1219\_1226, 2021.
27. Petersen M, Schenke SA, Firla J, Croner RS and Kreissl MC. Shear Wave Elastography and Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) for the Risk Stratification of Thyroid Nodules—Results of a Prospective Study *Diagnostics* 2022, 12, 109
28. Cosgrove, D., Piscaglia, F., Bamber, J., Bojunga, J., Correas, J.-M., Gilja O.H et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall Med.* 2013 Jun; 34(3):238-53.
29. Softoiu, A., Gilja, O.H., Sidhu, P.S., Dietrich, C.F., Cantisani, V., Amy, D. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall Med.* 2019; 40:425-453.

## 10. ELASTOGRAFIA ULTRASSÔNICA DE MAMA

Lourenço Sehbe De Carli

### 10.1. INTRODUÇÃO

A mamografia é o exame padrão para o rastreamento do câncer de mama. Sua sensibilidade é reduzida nas pacientes com mamas densas para índices em torno de 50%, pois frequentemente nesse tipo de mama lesões pequenas, não calcificadas ficam obscurecidas pelo tecido denso.

Ultrassonografia (US) ou ecografia é utilizada como exame complementar da mamografia no rastreamento do câncer de mama <sup>(1)</sup>. A US tem a capacidade de detectar tumores pequenos não identificados na mamografia, aumentando o índice de detecção de câncer entre 1,9 e 5,3 casos a mais em cada 1000 pacientes rastreadas, quando combinada com a mamografia. Os tumores detectados pela US geralmente são pequenos, invasores e com axila negativa, clinicamente importantes. A sensibilidade da US no rastreamento é de aproximadamente 98% enquanto que a especificidade fica em aproximadamente 68%. <sup>(2,3)</sup>

O elevado número de falsos-positivos nas biópsias continua sendo um limitador do uso da US no rastreamento <sup>(1)</sup>. Atualmente, importantes avanços na tecnologia de US têm resultado em expressiva melhora na acurácia do método, entre eles transdutores de alta frequência, imagem harmônica, aquisição com feixes multidirecionais, Power Doppler e, mais recentemente, a elastografia.

### 10.2. CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS

A elastografia é uma tecnologia disponível nos aparelhos de ecografia mais modernos, utilizada para aferir a rigidez das estruturas, com o potencial de aumentar a especificidade do diagnóstico de lesões mamárias. Existem dois tipos de elastografia de mama disponíveis atualmente: Strain Elastography (SE) e Shear Wave Elastography (SWE). Pesquisadores já demonstraram que os dois tipos podem ajudar a caracterizar lesões mamárias, incluindo nódulos e lesões não nodulares, como malignas ou benignas. Além disso, os sistemas atuais podem fornecer informações estruturais de lesões ao identificar a distribuição da rigidez tissular em uma lesão, auxiliando no planejamento pré-operatório e na avaliação da eficácia de tratamentos. <sup>(4)</sup>

Para obter um resultado adequado, o médico deve estar atento a três importantes procedimentos técnicos: (1) obter uma boa imagem no modo B (ecografia convencional); (2) manter o ângulo do transdutor perpendicular à pele e (3) para a SE, conhecer as manobras de compressão e saber utilizar a mais adequada para o tipo, tamanho e localização da lesão em estudo. <sup>(4)</sup>

### 10.2.1. STRAIN ELASTOGRAPHY

A SE avalia as deformações que ocorrem em uma lesão quando esta é comprimida. A compressão é realizada com o próprio transdutor da ecografia. As lesões macias se deformam mais que as rígidas. O resultado do exame é baseado no grau de deformação e fornece uma informação qualitativa, traduzida em uma escala de cores (elastograma). Dentre os métodos propostos para interpretar SE e tornar o resultado mais objetivo, três são destacados<sup>(4)</sup>: (1) Escore de Tsukuba: escala de 1 a 5 que classifica apenas visualmente, através do elastograma, a rigidez de uma lesão. Lesões com escore 4 e 5 devem ser biopsiadas, enquanto as de escore de 1 a 3 devem ser acompanhadas; (2) Razão EI/B, razão de largura e razão de comprimento: relação obtida entre o tamanho da lesão no elastograma e o tamanho da mesma no modo B. As lesões malignas tendem a ser maiores no elastograma do que no modo B, enquanto que as benignas tendem a ser menores. Uma relação menor que 1 sugere benignidade (figura 1), enquanto que uma relação maior ou igual a 1 indica malignidade com sensibilidade que chega a 100% em alguns estudos; (3) Strain ratio (FLR fat-lesion ratio): método semiquantitativo para avaliar numericamente quantas vezes uma lesão é mais dura do que a gordura subcutânea, através da relação entre suas deformações. Com este método é possível avaliar tumores grandes, bem como, lesões não massa. No geral a SE através de seus diferentes métodos propostos de interpretação, apresenta sensibilidade entre 80 e 100% e especificidade entre 80 e 95%.

### 10.2.2. SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY

Na técnica de SWE é gerado um pulso (ARFI – acoustic radiation force impulse) perpendicular ao feixe do ultrassom que cria a onda de cisalhamento (shear wave) (E). A técnica não necessita de compressão adicional à do exame de ecografia e fornece informação quantitativa uma vez que o aparelho detecta a velocidade dessas ondas de cisalhamento que transitam nos tecidos. O resultado é obtido em metros por segundo (m/s) ou em kilopascals (kPa), uma unidade de pressão. A velocidade é mais rápida nos tecidos mais rígidos. Baseado em um grande estudo multicêntrico, foi estabelecido um ponto de corte de 80kPa (5,2m/s) para diferenciar lesões benignas de malignas, com boa especificidade (figuras 1 e 2).

A aferição da SWE deve ser feita na região de maior rigidez no interior ou na periferia da lesão.

Alguns tumores malignos apresentam velocidade baixa na SWE, mas frequentemente são associados a um anel de tecido circundante com alta velocidade. Barr sugere que a velocidade baixa desses cânceres seja secundária a uma baixa qualidade da onda de cisalhamento dentro do tumor. A onda nessas lesões apresenta ruído ou mínimo deslocamento tissular e não tem acurácia para ser interpretada. A adição de um gráfico de qualidade de SWE (recurso disponível nos aparelhos) ajuda a confirmar se o exame é válido.<sup>(5)</sup>

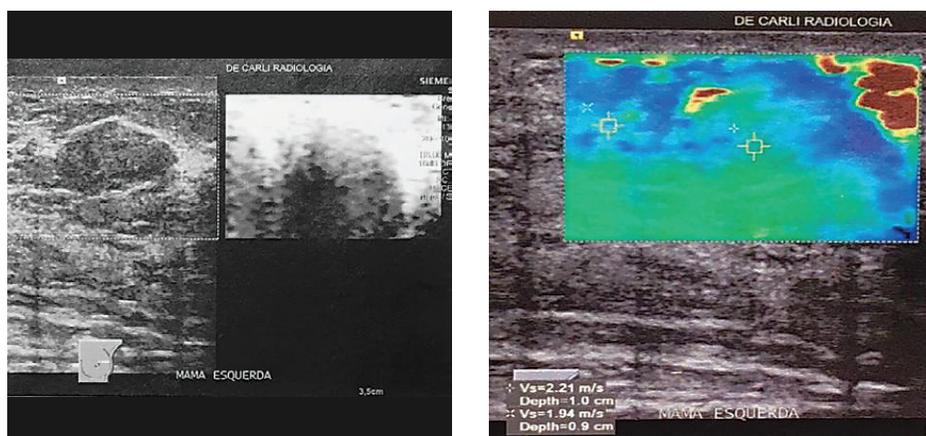


Figura 1A e 1B

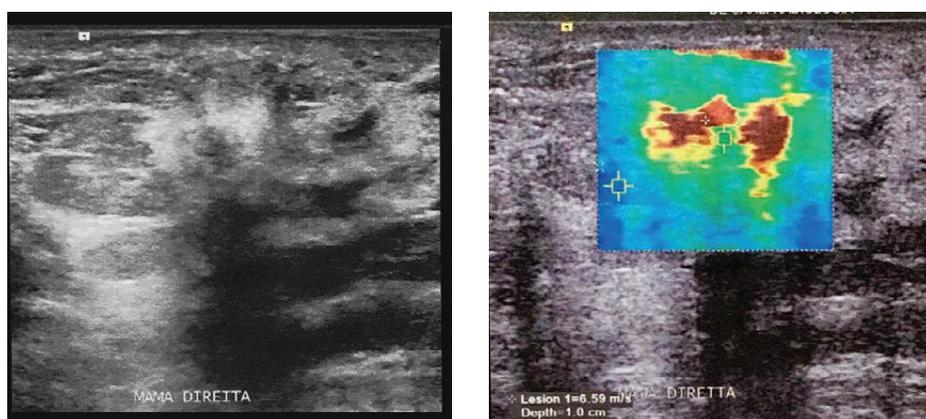


Figura 2A e 2B

### 10.2.3. APLICAÇÃO CLÍNICA

As informações obtidas com a elastografia irão complementar as informações do modo B para a adequada avaliação de lesões. A elastografia não deve ser interpretada isoladamente. Lesões malignas tendem a ser irregulares, heterogêneas e geralmente maiores no elastograma do que no modo B. Além dessas características, as lesões malignas geralmente apresentam rigidez maior que 80-100kPa, mas esses valores numéricos devem ser avaliados com cuidado. Berg e colaboradores relataram 28 cânceres em 396 nódulos com rigidez abaixo de 80kPa<sup>(6)</sup>. A associação da elastografia à US aumenta a especificidade das categorias 3 e 4A do BI-RADS, sem diminuir a sensibilidade. Um artefato em “alvo” tem sido descrito como uma característica presente em alguns cistos benignos, evitando biópsias.<sup>(4,6)</sup>

A elastografia não deve ser utilizada para rebaixar lesões das categorias 4B, 4C e 5 a ponto de não serem investigadas com biópsia, nem para promover lesões caracterizadas como benignas no modo B, como esteatonecrose.

Pesquisadores afirmam que a elastografia reflete com boa precisão as características estruturais das lesões mamárias, baseados na comparação do elastograma com peças cirúrgicas. Este fato possibilita a aplicação da elastografia para avaliação da extensão do componente intraductal de uma lesão, melhorando o estadiamento pré-operatório.

#### 10.2.4. LIMITAÇÕES

Apesar dos estudos promissores a respeito do papel da elastografia na avaliação das lesões mamárias, limitações existem. A SE e a SWE são métodos diferentes de aferir rigidez e a aplicação destes varia de acordo com os fabricantes de aparelhos; a variação de compressão intra e interobservador pode ser alta; o artefato em “alvo” não está presente em todas as marcas de aparelhos; a acurácia é menor nas lesões com profundidade acima de 2cm. Além disso, deve-se lembrar que lesões malignas moles e benignas duras existem. Portanto correlação cuidadosa da elastografia com o modo B e com a mamografia é essencial. Futuros estudos e aperfeiçoamentos técnicos irão determinar o verdadeiro papel da elastografia da mama na prática clínica. <sup>(3)</sup>

---

#### 10.2.5. REFERÊNCIAS

1. Lee SH, Chang JM, Kim WH, Bae MS, Seo M, Koo HR et al. Added Value of Shear-Wave Elastography for Evaluation of Breast Masses Detected with Screening US Imaging. *Radiology* 2014; 273(1):61-9.
2. Wing-Fai F, Ghai S, Moshonov H, Kahn H, Brennan C, Dua H et al. Diagnostic Performance of Quantitative Shear Wave Elastography in the Evaluation of Solid Breast Masses: Determination of the Most Discriminatory Parameter. *AJR* 2014; 203:328–36.
3. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast Ultrasonography: State of the Art. *Radiology* 2013; 268(3):642-59.
4. Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrok A, Schäfer F et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 2: Breast. *Ultrasound in Med & Biol.* 2015; 41(5):1148- 60.
5. Barr RG, Zhang Z. Shear-Wave Elastography of the Breast: Value of a Quality Measure and Comparison with Strain Elastography. *Radiology* 2015; 275(1):45-53.
6. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, Schäfer FKW, Svensson WE, Hooley RJ et al. Shear-wave Elastography Improves the Specificity of Breast US: The BEI Multinational Study of 939 Masses. *Radiology* 2012; 262(2):435–49.

## 10. ELASTOGRAFIA ULTRASSÔNICA DA PRÓSTATA

Caetano Sehbe De Carli

### 10.3.1. CÂNCER DE PRÓSTATA

O câncer de próstata (CaP) é uma doença de grande importância clínica. O rastreamento individual inicia-se aos 50 anos e depende do toque retal (TR) anual e dosagem do PSA <sup>(1)</sup>. Quando há suspeita de CaP (TR anormal ou PSA elevado), geralmente procede-se com biópsia transretal guiada por ultrassonografia (BTUS) <sup>(1,2,3,4)</sup>. Apesar da baixa especificidade do PSA e da baixa sensibilidade da BTUS, este é o protocolo padrão para o diagnóstico e o resultado patológico ainda é o principal meio para confirmar ou excluir CaP, permitindo a estimativa do volume e agressividade do tumor. Há limitações deste protocolo: número substancial de biópsias desnecessárias (pacientes sem CaP ou com CaP indolente) e alta taxa de falsos negativos <sup>(2,4)</sup>, além disso, a BTUS é invasiva, com risco de sangramento retal e infecção. <sup>(2,3)</sup>

### 10.3.2. ULTRASSONOGRAMA (US) E ELASTOGRAFIA

Na US transretal (USTR), o CaP pode ser hipoecóico (maioria), isoecóico ou hiperecóico. Sua sensibilidade e especificidade para detecção de CaP variam entre 40 a 50% <sup>(2)</sup>. O uso do Doppler aumenta a taxa de detecção em cerca de 5%. Sabe-se que o CaP é mais rígido que o tecido benigno. A rigidez tecidual pode ser avaliada por elastografia ultrassônica (EUS), sendo as principais técnicas para o estudo da próstata: strain elastography (elastografia por compressão) e shear wave elastography (elastografia por ondas de cisalhamento). São possíveis indicações da EUS: associação com BTUS (prioriza áreas mais rígidas, potencialmente podendo reduzir o número necessário de fragmentos), a caracterização de uma área anormal detectada por outro método e a detecção de uma lesão não percebida por outros métodos <sup>(2,4)</sup>. Antes da EUS, deve-se realizar USTR convencional, com varreduras transversais e sagitais, medida do volume, identificação de áreas suspeitas (hipoecóicas), cápsula prostática, calcificações, simetria, análise do espaço periprostático e vesículas seminais. O estudo Doppler pode identificar áreas/nódulos hipervasculares. Para descrição e localização das lesões, recomenda-se o uso do léxico PI-RADS. <sup>(5)</sup>

### 10.3.3. STRAIN ELASTOGRAPHY (SE)

A SE da próstata baseia-se na análise da deformação tecidual ao se aplicar compressão/descompressão manual com transdutor transretal. Deve-se obter deformação uniforme por toda a glândula, o que é facilitado por interposição de um balão cheio de água entre a sonda e a parede retal <sup>(1,4,5)</sup>. A análise da deformação tecidual gera o elastograma (mapa colorido geralmente com tecidos rígidos em azul e macios em vermelho). O indicador de qualidade determina se o grau de compressão/descompressão é apropriado. A região de interesse

(ROI) deve abranger toda a próstata e tecidos circundantes, evitando-se a bexiga. As varreduras devem ser feitas no plano transversal, da base ao ápice. A identificação de uma área de maior rigidez deve sempre ser confirmada no plano longitudinal e devemos nos certificar que ela não corresponde a uma alteração caracteristicamente benigna ao modo B. <sup>(6)</sup>

SE é um método qualitativo, onde a rigidez tecidual é estimada pela diferença de deformação entre regiões adjacentes <sup>(2)</sup>. A avaliação qualitativa pode ser feita conforme proposto por Kamoi e colaboradores <sup>(7)</sup>, onde os achados do modo B e do elastograma são classificados em Escores de 1 a 5 (figura 1):

- Escore 1: Aparência normal (tensão homogênea, toda a glândula é uniformemente colorida em verde/vermelho).
- Escore 2: Provavelmente normal (tensão heterogênea simétrica, a glândula tem um padrão de mosaico verde e azul).
- Escore 3: Indeterminado (lesão focal assimétrica rígida não relacionada a uma lesão hipoecóica).
- Escore 4: Provavelmente carcinoma (lesão hipoecóica, com periferia compressível e centro rígido, a parte periférica da lesão em verde e a parte central em azul).
- Escore 5: Definitivamente carcinoma (lesão hipoecóica toda rígida, com rigidez na área circundante).

Por este método, utilizando-se o escore 3 como cut-off, a SE mostrou sensibilidade de 68%, especificidade de 81% e acurácia de 76%. <sup>(7)</sup>

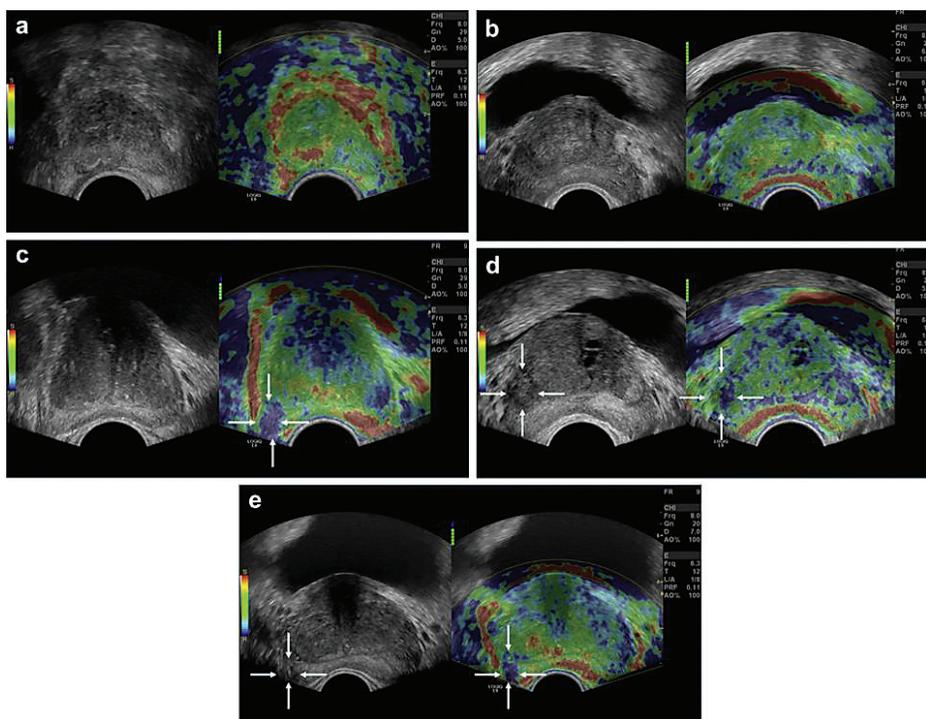
Informações semiquantitativas podem ser obtidas através do strain ratio index (razão entre a deformação de 2 ROIs, em tecido normal e anormal) ou do peak strain index (PSI) (considera a região de rigidez máxima da lesão), com a intenção de reduzir os resultados falsos positivos da SE. O ponto de corte do PSI de 17,4 mostra boa acurácia para discriminação do CaP. <sup>(5,8)</sup>

Na próstata normal, a zona periférica (ZP) tem rigidez intermediária. O padrão elastográfico da zona de transição (ZT) varia com o volume da glândula. No paciente jovem e saudável, a próstata tem padrão macio e homogêneo. Com o avanço da idade e aumento do volume, há aumento da rigidez, especialmente na ZT e zona central (ZC). <sup>(5)</sup>

#### 10.3.4. SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY (SWE)

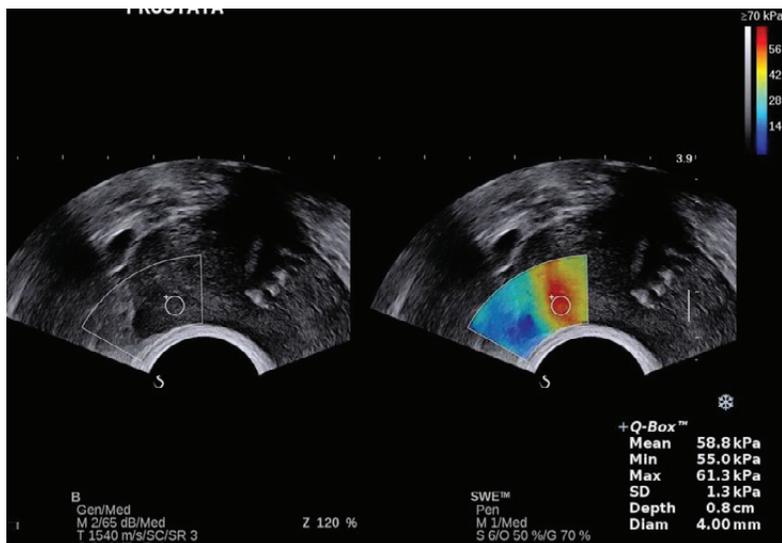
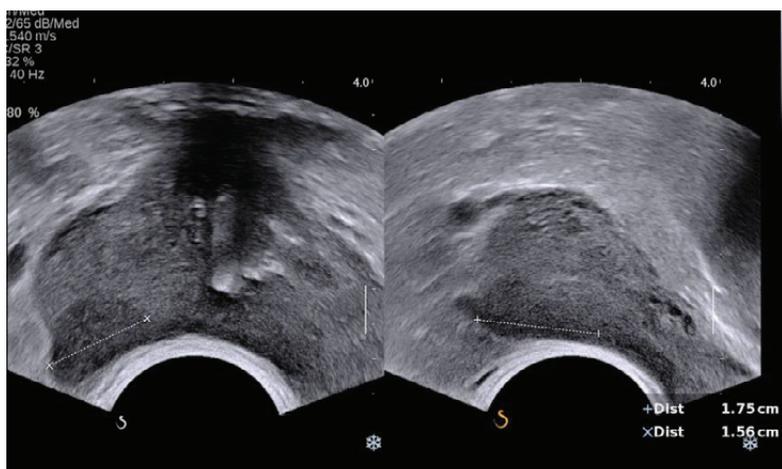
A SWE não requer compressão da parede retal. O método é quantitativo (resultado em m/s ou kPa) e gera um mapa colorido (tecidos rígidos em vermelho e macios em azul) sobreposto à imagem da US. A escala de elasticidade usada deve ser apropriada (até 70 a 90kPa) <sup>(4)</sup>. O box deve ser aumentado para cobrir o máximo possível de tecido prostático. Para cada plano de aquisição, imobiliza-se o transdutor por 3 a 4 segundos até que o sinal seja estabilizado. Lesões hipoecóicas em vermelho (rígidas) são consideradas altamente suspeitas <sup>(5,9,10)</sup> (figura 2 e 3).

**Figura 1** - Sistema de pontuação codificado por cores de cinco pontos proposto por Kamoi et al. (2008)<sup>(7)</sup> para interpretar a SE da próstata, onde o vermelho é macio e o azul é rígido, como segue: (a) Escore 1: aparência normal (tensão homogênea, toda a glândula uniformemente sombreado em verde/vermelho). (b) Escore 2: Provavelmente normal (tensão heterogênea simétrica, a glândula tem um padrão de mosaico verde e azul). (c) Escore 3: Indeterminado (lesão assimétrica focal rígida não relacionada a uma lesão hipoeoica; setas apontam para a lesão assimétrica focal em azul). (d) Escore 4: Provavelmente carcinoma (lesão hipoeoica com periferia compressível em verde, e centro rígido em azul; setas apontam para a lesão). (e) Escore 5: Definitivamente carcinoma (lesão hipoeoica rígida, com aumento de rigidez na área circundante; setas apontam para a lesão).

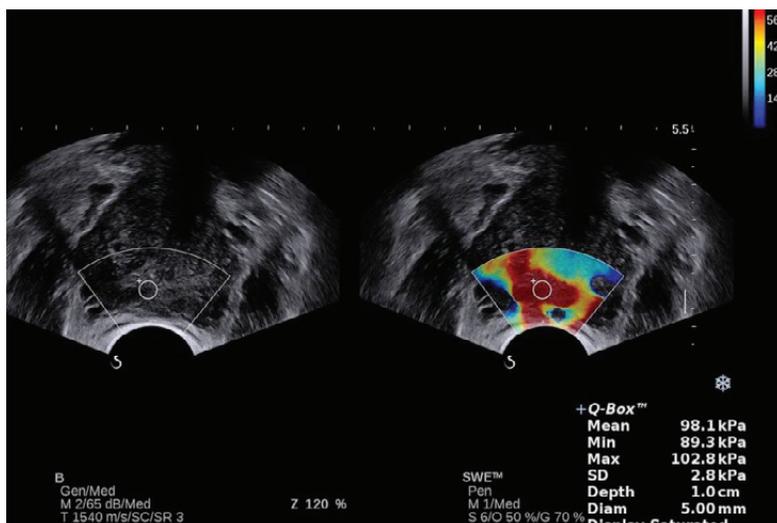
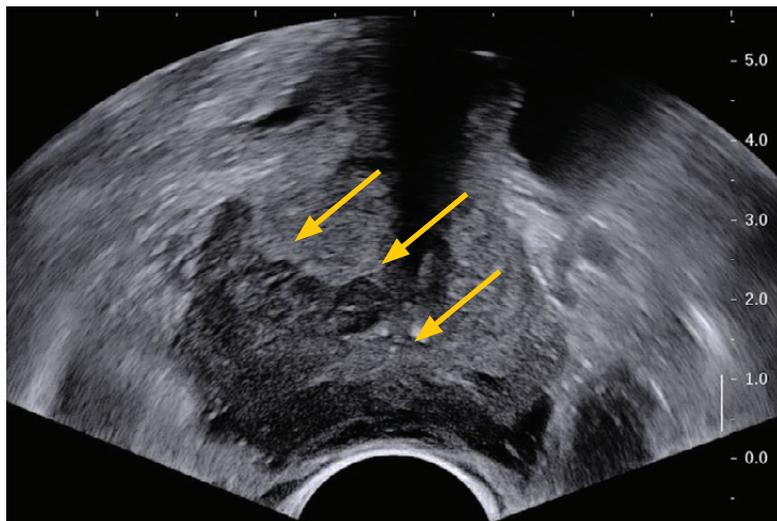


*Imagens: WFUMB GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS ON THE CLINICAL USE OF ULTRASOUND ELASTOGRAPHY: PART 5. PROSTATE. (5)*

**Figura 2** - Em A, USTR mostrando nódulo hipocogênico na zona periférica do terço médio do lobo direito da próstata, com 1,7cm no maior eixo. Em B, SWE demonstrando em vermelho área de rigidez elevada na lesão (máxima 61,3kPa). Exame anátomo-patológico confirmou carcinoma de próstata. *Imagens cedidas pelo Dr. Antonio Carlos Matteoni de Athayde.*



**Figura 3** - Paciente com elevação do PSA (245 ng/mL). Em A, USTR mostrando área hipoeecogênica no terço médio do lobo direito da próstata (setas), estendendo-se pela zona central e periférica. Em B, SWE demonstrando em vermelho área de rigidez elevada na lesão (máxima 102,8kPa). Exame anátomo-patológico confirmou carcinoma de próstata. *Imagens cedidas pelo Dr. Antonio Carlos Matteoni de Athayde.*



Na próstata normal de paciente jovem, a ZP e a ZC tem padrão homogêneo macio (15 a 25kPa) e a ZT mostra rigidez abaixo de 30kPa. Na HPB, a ZP permanece inalterada, enquanto a ZT torna-se heterogênea e rígida, variando entre 30 a 180kPa. <sup>(5)</sup>

Ao caracterizar-se uma lesão, pode-se obter o valor médio da rigidez, posicionando o ROI para que inclua somente a lesão. A razão SWE é obtida comparando-se a rigidez média da lesão e do tecido prostático normal. Há excelente reprodutibilidade intraobservador, com mínimo impacto da posição do ROI, volume prostático e variáveis clínicas. É consenso que a curva de aprendizado da SWE é menor que da SE. <sup>(5)</sup>

Estudos mostram maiores valores da shear wave no CaP que em lesões benignas, com bons resultados nesta diferenciação e pontos de corte variando entre 35 e 50kPa (figura 2). Apesar de sensibilidade e especificidade variáveis, observa-se alto valor preditivo negativo, indicando que a SWE poderia ajudar a reduzir o número de biópsias <sup>(2)</sup>. O CaP agressivo mostra rigidez tecidual significativamente maior que CaP indolente <sup>(5)</sup>, provavelmente pela maior densidade celular das lesões de alto grau <sup>(3)</sup>. Foi relatado aumento da taxa de diagnósticos quando se associa a biópsia guiada por SWE (BSWE) à BTUS, tanto na primeira biópsia quanto na re-biópsia <sup>(5)</sup>. A SWE possibilita o desenvolvimento de elastografia 3-D da próstata com reconstrução multiplanar e fusão com ressonância magnética multiparamétrica (RMmp).

### 10.3.5. LIMITAÇÕES

SE e SWE são técnicas transretais, portanto a compressão excessiva pode causar um falso aumento da rigidez tecidual. O mesmo pode ocorrer em condições benignas (prostatite, HPB, calcificações, litíase, fibrose, atrofia e adenomiomatose) <sup>(2,5)</sup>. Há limitações intrínsecas em ambos métodos: nem todo CaP é rígido e nem toda lesão rígida é câncer <sup>(4,5)</sup>. SE e SWE tem melhor desempenho em lesões com escores de Gleason mais altos <sup>(3,5)</sup>. A correlação dos elastogramas com a histologia é desafiadora, já que o fragmento da biópsia é alongado e a área rígida no elastograma é arredondada <sup>(2)</sup>. É consenso que a BSE e a BSWE sejam sempre feitas em combinação com BTUS randômica e jamais como método isolado. <sup>(5)</sup>

Na SE, a compressão uniforme é difícil e pode ocorrer deslizamento do plano de compressão. Treinamento e uso de um balão cheio de água minimizam este problema. A detecção do CaP é mais difícil na ZT, na glândula anterior, em próstatas grandes e quando a lesão tem arquitetura esparsa <sup>(2,5)</sup>.

Na SWE, são fatores limitantes: ROI pequeno (é necessária avaliação separada dos lobos), frame rate lenta, tempo para estabilização do sinal e atenuação do sinal em próstatas grandes (penetração do pulso da shear wave é de somente 3 a 4cm). <sup>(2,5)</sup>

### 10.3.6. CONCLUSÃO

A associação entre EUS e USTR possibilita maior detecção de CaP, identificação de lesões adicionais e aumento da taxa de diagnóstico da BTUS. Novos estudos e aperfeiçoamentos tecnológicos são necessários para que a EUS passe a fazer parte do protocolo padrão do manejo do CaP, com potencial para reduzir o número de fragmentos da BTUS e minimizar a morbidade. As técnicas de fusão da USTR com RMmp, com possível associação à EUS, representam um terreno promissor para avanços no diagnóstico e tratamento do CaP.

### 10.3.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Correas JM, Hélénon O. Elastografia da Próstata. Em: Barr, RG. Elastografia – Uma Abordagem Prática. Thieme Revinter, 2018.
2. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammass MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *The-ranostics* 2017; 7(5): 1303-1329.
3. Woo S, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Shear Wave Elastography for Detection of Prostate Cancer: A Preliminary Study. *Korean J Radiol* 2014 May/ Jun 15 (3): 346-355.
4. Correas JM, Tissier AM, Khairoune A, Khoury G, Eiss D, Hélénon O. Ul- trasound elastography of the prostate: State of the art. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013; 94, 551-560.
5. Barr RG, Cosgrove D, Brock M, Cantisani V, Correas JM, Postema AW, et al. WFUMB Guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 5. Prostate. *Ultrasound in Med & Biol.* 2017; 43 (1): 27-48.
6. König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermer H, Senge T. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *The Journal of Urology.* 2005; 174 (1): 115-117.
7. Kamoi K, Okihara K, Ochiai A, Ukimura O, Mizutani Y, Kawachi A, Miki T. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34:1025-1032.
8. Zhang Y, Tang J, Li Y, Fei X, Lv F, Hea E, Li Q, Shi H. Differentiation of prostate cancer from benign lesions using strain index of transrectal real-time tissue elastography. *Eur J Radiol* 2012a; 81:857-862.
9. Săftoiu A, Gilja O, Sidhu P, Dietrich C, Cantisani V, Amy D, Bachmann-Nielsen M, Bob F, Bojunga J, Brock M, Calliada F, Clevert D, Correas J, D'Onofrio M, Ewertsen C, Farrokh A, Fodor D, Fusaroli P, Havre R, Hocke M, Ignee A, Jenssen C, Klauser A, Kollmann C, Radzina M, Ramnarine K, Sconfienza L, Solomon C, Sporea I, Ștefănescu H, Tanter M, Vilmann P. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018.
10. Ferraioli G, Barr R, Farrokh A, Radzina M, Cui X, Dong Y, Rocher L, Cantisani V, Polito E, D'Onofrio M, Roccarina D, Yamashita Y, Dighe M, Fodor D, Dietrich C. How to perform shear wave elastography. Part II. *Med Ultrason* 2022, Vol. 24, nº. 2, 196-210.



# Capítulo 11

---

## ELASTOGRAFIA DO SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

---

Antônio Luís Pimentel Neto  
Rafaela Cardoso Gil Pimentel  
Augusto César Garcia Saab Benedeti

## 11.1. INTRODUÇÃO

A ultrassonografia é um método não invasivo e inócuo capaz de avaliar diversos tecidos através das ondas mecânicas do som. A partir da década de 1990, passou a ter ampla aplicação no estudo músculo-esquelético, uma vez que é capaz de identificar em tempo real lesões estruturais agudas e crônicas, secundárias a degeneração, traumas, infecções, neoplasias, síndromes compartimentais, entre outras, cada qual com seu aspecto ultrasonográfico distinto. Porquanto, tornou-se técnica fundamental para compreensão das alterações morfofuncionais musculares, ligamentares e tendíneas, tendo boa sensibilidade na detecção de lesões, embora pouca especificidade para a determinação fisiopatológica.

A possibilidade de associação do ultrassom bidimensional com outras técnicas ultrasonográficas, como a Dopplerfluxometria e a elastografia, permite aumentar a acurácia diagnóstica das injúrias, bem como entendimento e identificação das transformações fisiopatológicas durante o processo de reparação destas.

Neste contexto, com o avanço dos estudos sonoelastográficos nos mais diversos tecidos orgânicos, a possibilidade de contribuição deste método na análise musculoesquelética tornou-se alvo de interesse, com número crescente de publicações científicas acerca do assunto. A compreensão elastográfica do padrão de normalidade, da biomecânica, morfofuncionalidade e fisiopatogenia das lesões músculo-tendíneas são os desafios que vêm sendo progressivamente superados.

## 11.2. ELASTOGRAFIA DO SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

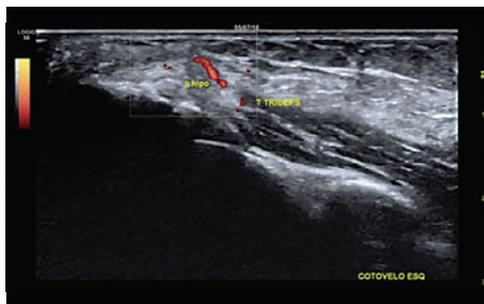
A elastografia músculo-esquelética tem como objetivo o estudo dos padrões fisiológicos e patológicos dos tecidos que compõe o sistema articular, podendo ser aplicada no estudo de tendões, ênteses tendíneas, bursas, ligamentos, ventres musculares, trajetos neurais e tumores de partes moles, a partir do mapeamento em diferentes gradientes de cores que traduzem as diferentes durezas inerentes a estes tecidos.

Monitorar o processo degenerativo, bem como, o regenerativo tecidual, tornou-se um dos principais focos de interesse. Para tanto, a compreensão dos padrões fisiológicos observáveis teve que ser previamente estabelecida, assim como suas variações com as alterações biomecânicas.

As vantagens da técnica logo se fizeram claras, uma vez que permite estudo em tempo real com execução de manobras ativas, além de não haver exposição do paciente à radiação ionizante ou testes invasivos.

As limitações encontradas são quase sempre as mesmas obtidas nas demais análises ultrasonográficas, como insonação de estruturas intra-articulares, profundidade excessiva, atenuação por tecido gorduroso ou ósseo, além de reconhecimento dos artefatos elastográficos pelo operador. Entretanto, os maiores desafios à expansão da técnica nesta





**Figura 4** - Tendão do tríceps braquial do paciente da figura 1.2 à avaliação do Doppler de Amplitude demonstrando polo vascular, confirmando patologia ativa

Muito embora o comportamento elastográfico músculo-tendíneo seja o mesmo por todo corpo, podemos encontrar diferenças importantes na rigidez demonstrada a depender de fatores como posicionamento do membro, manobras utilizadas e uso ou não de carga sobre durante a execução do exame. É, portanto, fundamental que sejam observadas as especificidades de estudo que cada grupamento tendíneo possa apresentar para que não haja má interpretação dos resultados. Além disso, outros requisitos técnicos devem ser respeitados a fim de obter resultados acurados, como ângulo de insonação perpendicular em relação à estrutura estudada, abertura da caixa de amostragem (ROI – região do objeto de interesse) ampla que contemple estruturas adjacentes para comparação da dureza e controle de qualidade, utilizar a imagem da avaliação apenas quando a barra de compressão estiver acima de 70% (quando método Strain), evitar excesso de compressão manual, compreender os artefatos elastográficos que podem ser formados por estruturas ósseas ou císticas, bem como os de campo proximal, além dos cuidados específicos com os ajustes para otimização da imagem bidimensional.

### 11.2.1. AVALIAÇÃO MUSCULAR

O comportamento e volume das fibras musculares sofre alterações conforme recebem estímulos de contração e relaxamento. Devido às estruturas que compõe um grupo muscular (feixes musculares envoltos por tecido conectivo denso), são comumente estruturas “rígidas” quando em seu estado fisiológico, mesmo em repouso, com mapeamento compatível à elastografia (“hard”).

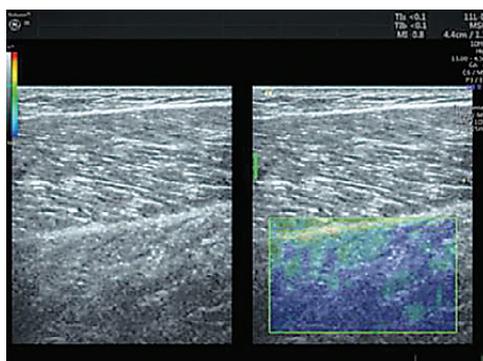
Lesões musculares podem se apresentar de formas distintas à ultrassonografia no decorrer de sua evolução, a depender do seu grau (estiramentos, rupturas de graus I, II ou III) e até etiologia. Portanto, a anamnese detalhada se faz necessária para compreender aspectos da vida do paciente, possível mecanismo lesivo e evolução clínica.

Com o envelhecimento há alterações degenerativas dos mais diversos tecidos orgânicos, não sendo exceção os músculo-tendíneos. Sabe-se que perda de massa muscular e força são ocorrências comuns com o avançar da idade, frequentemente associadas a

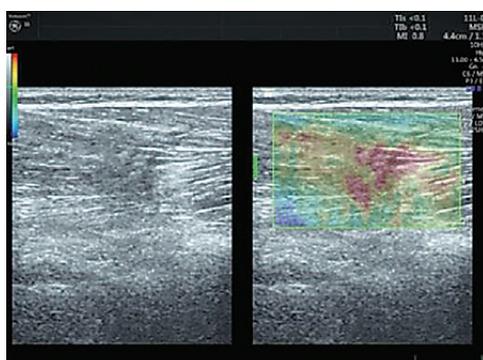
mioesteatose, miofibrose e disfunções das fibras elásticas extra-celulares, podendo estar associadas a modificações das propriedades biomecânicas que ocasionam mudanças na rigidez muscular.

O estudo da rigidez muscular, deve ser realizado com a musculatura em repouso, o que vem se provando mais reprodutível. A avaliação de diversos grupamentos musculares entre pacientes jovens, de meia idade e idosos tem demonstrado pouca diferença de rigidez nos primeiros dois grupos etários, enquanto em pacientes acima de 75 anos, a elastografia shear wave (SWE) demonstra redução média de 16,5% na rigidez muscular, comparada aos jovens. Em repouso, pacientes jovens, abaixo de 35 anos, mantém a elasticidade muscular geralmente acima de 1,80m/s, enquanto os pacientes idosos raramente alcançam valores acima de 1,45m/s. Sexo e índice de massa corporal não parecem causar variação significativa.

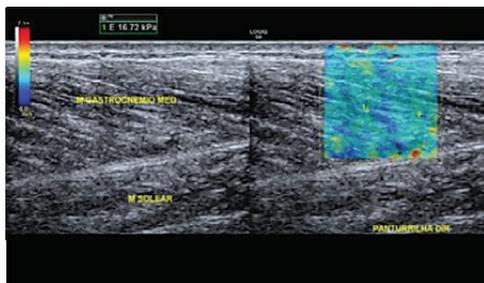
Outro fator que pode impactar a rigidez muscular é a lipossustituição que pode ocorrer com o avançar da idade, por obesidade ou sedentarismo. A avaliação da mioesteatose tem papel fundamental para determinação de conduta ortopédica, uma vez que sua presença pode prejudicar o sucesso de alguns tratamentos cirúrgicos, como



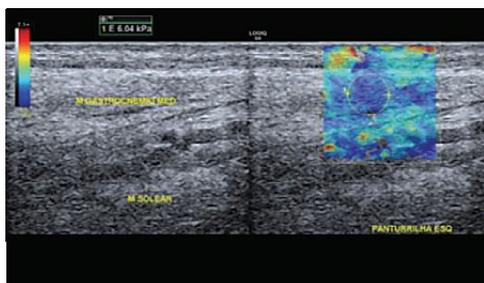
**Figura 5** - Músculo gastrocnêmio em repouso, com padrão fibrilar preservado ao modo bidimensional e elastográfico. Notar distribuição do padrão majoritário de rigidez (“hard” mapeado em azul)



**Figura 6** - Músculo gastrocnêmio contralateral apresentando perda do padrão fibrilar demonstrado ao modo B por área hipocogênica mal delimitada associada a aumento da ecogenicidade adjacente (seta). Elastograma evidenciando área extensa de amolecimento que se estende além da identificável ao modo bidimensional, com acentuação do mapeamento “soft” na área de coloração vermelha por provável edema devido à ruptura de fibras



**Figura 7** - Músculo gastrocnêmio preservado de paciente com 40 anos de idade. Avaliação com elastografia shear wave com valor de rigidez habitual (16,72kPa)



**Figura 8** - Músculo gastrocnêmio de paciente idoso (78 anos) evidenciando elastografia shear wave com valor de rigidez reduzido em relação ao paciente anterior

na reparação de lesões do manguito rotador. Um exemplo é quando ocorre a lesão do tendão supra-espinhoso, que gera retração da unidade músculo-tendínea, levando a degeneração do ventre muscular e posterior infiltração gordurosa, prejudicando suas propriedades biomecânicas. Estudos para detectar e quantificar a degeneração gordurosa muscular do supra-espinhoso através da elastografia foram realizados, demonstrando alta correlação com a escala de Goutalier da Ressonância Nuclear Magnética. Embora tanto a elastografia compressiva (SE) quanto a SWE possam ser utilizadas, a SWE se mostrou mais promissora por apresentar maior acurácia e proporcionar dados quantitativos, permitindo estabelecer como sendo uma velocidade habitual para o músculo supra-espinhoso o valor de 3,0m/s. Conforme a infiltração gordurosa avança, a rigidez muscular reduz progressivamente devido à menor elasticidade do tecido adiposo, até o estágio de Goutalier III. Uma vez alcançada uma mioesteatose máxima (Goutalier IV), a elastografia demonstra um padrão de aumento da rigidez devido à degeneração fibrótica desencadeada pelo excesso de componente adiposo, afetando a estrutura e capacidade mecânica muscular, informação fundamental para determinação de conduta ortopédica.

A tentativa de estabelecer a qualidade muscular também se evidenciou promissora em estudos para voltados para avaliação do músculo deltóide, que desempenha papel importante na biomecânica do ombro sujeito à técnica de artroplastia reversa, podendo ser realizada elastografia pré e pós operatória para qualificação muscular e controle do resultado cirúrgico. Após o procedimento nota-se que o deltoide apresenta maior rigidez à elastografia que o lado contralateral não operado.

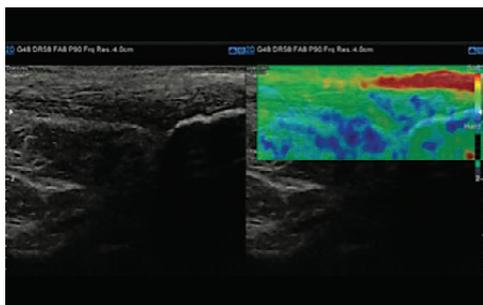
### 11.2.2. AVALIAÇÃO TENDÍNEA E LIGAMENTAR

Tendinopatias e lesões ligamentares são achados comuns que podem estar associados a alterações agudas e crônicas, sendo mais frequentes em pacientes que realizam movimentos repetitivos, esportistas e idosos. Tendões e ligamentos são estruturas fibrosas, compostas basicamente por tecido conectivo denso. Desta forma, em seu estado fisiológico se apresentam como tecidos rígidos à elastografia.

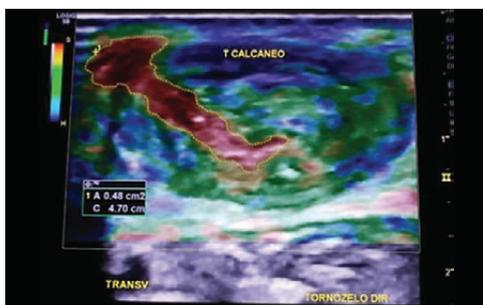
Na presença de roturas intra-tendíneas, a ocorrência de edema torna a área afetada amolecida à elastografia. Sua posterior resolução em fibrose pode ser identificada como área mais rígida que a região ao redor, o que auxilia na diferenciação de lesões agudas das crônicas, quando não houver fácil elucidação ao modo bidimensional.



**Figura 9** - Tendão calcâneo no eixo longitudinal apresentando perda do padrão fibrilar, heterogeneidade e hipocogenicidade (modo B)



**Figura 10** - Elastograma evidenciando aumento da elasticidade quase completo do tendão calcâneo (mapeamento verde), associado a bursopatia retrocalcânea (área vermelha)



**Figura 11** - Corte axial do tendão calcâneo apresentando lesão tendínea demonstrada mais acentuada na área de coloração vermelha (extrema elasticidade)

Além disso, a elastografia também contribui para distinção do tipo de calcificação intra-tendínea, uma vez que a avaliação ao modo bidimensional pode falhar ao tentar diferenciar as calcificações distróficas daquelas decorrentes do processo evolutivo das tendinoses, auxiliando na escolha do tratamento. Nas calcificações mais fluidas, conhecidas também por calcificações “em pasta de dente”, o conteúdo líquido destas se expressa por um padrão elastográfico amolecido, útil para seleção dos pacientes que podem ter sucesso no tratamento por “dry needling”.

Enquanto algumas lesões tendíneas e ligamentares podem se evidenciar em áreas de amolecimento, como por exemplo na epicondilite lateral do cotovelo, há casos especiais, como na capsulite adesiva, no qual o ligamento córaco-umeral passa a ter dureza superior em relação ao lado não afetado.

Outro objetivo é a identificação de lesões incipientes, algumas vezes não identificáveis à ultrassonografia convencional. O tendão calcâneo é um exemplo de estrutura vulnerável a injúrias com excelente avaliação à elastografia. Embora possua o mesmo padrão fisiológico de rigidez dos demais, exige especial atenção ao posicionamento do paciente, uma vez que a extensão da perna pode apresentar uma queda significativa da rigidez e consequentemente da velocidade, podendo causar interpretação equivocada. Idealmente, mantém-se o paciente em dorsoflexão para o exame, quando a rigidez média este fica em torno de 410kPa. Demonstração de amolecimento em qualquer ponto de sua extensão tem maior correlação com achados de tendinopatia do que exames que utilizem apenas ultrassom bidimensional, aumentando a acurácia em identificação de lesões para 90%. Sabe-se que a maioria das roturas deste tendão ocorrem entre 3 e 5cm da sua inserção, ponto chave para mapeamento precoce a fim de verificar possíveis áreas “soft” que indiquem tendinopatia, evitando roturas significativas no futuro.

### 11.2.3. APLICAÇÃO NA MEDICINA REGENERATIVA

A medicina regenerativa conta com arsenal de procedimentos minimamente invasivos guiados por ultrassom, fazendo uso agentes biológicos diversos, associando ainda a métodos eletrofísicos, promovendo a não só melhora da dor, mas reparando a morfofuncionalidade dos tecidos.

Demonstrando-se promissora no acompanhamento dos tratamentos ortopédicos convencionais e regenerativos, a elastografia vêm permitindo com êxito mapeamento de gatilhos de dor muscular (“trigger points”), identificação das lesões músculo-tendíneas e ligamentares com aumento da acurácia e sensibilidade, além de monitorar o processo de reparação tecidual, garantindo maior eficácia com a individualização da terapêutica adotada.

### 11.3. ELASTOGRAFIA DE NERVOS PERIFÉRICOS

A compreensão da constituição tecidual de cada estrutura avaliada é fundamental para que se construa um padrão de normalidade elastográfica. Muitas vezes o padrão tecidual ao modo de escala de cinzas e ao estudo Doppler revela um aspecto habitual, inclusive com padrões métricos pelas referências atuais preservados. Porém, o mapeamento e análise elastográfica demonstram de maneira precoce alterações incipientes que condizem com a história clínica do paciente ou mesmo concorda com os achados da ressonância magnética e eletroneuromiografia.

Portanto a associação, e não o raciocínio isolado entre as metodologias ecográficas ou outros métodos diagnósticos, radiológicos ou eletrofisiológicos, hoje deve nortear o estudo complementar da pesquisa neural periférica.

#### 11.3.1. ECOGRAFIA NOS NERVOS PERIFÉRICOS

A ecografia de nervos periféricos vem sendo utilizada de maneira qualitativa e quantitativa há anos, a partir do melhoramento técnico dos transdutores lineares de alta frequência. A possibilidade de excelência na interface acústica entre as estruturas que compõem os nervos periféricos e seu padrão de normalidade já estabelecidos fazem com que a metodologia seja validada para o diagnóstico e seguimento dos pacientes com clínica de neuropatia.



**Figura 12** - Corte ecográfico do eixo longitudinal do nervo mediano terço proximal do antebraço demonstrando padrão fascicular preservado



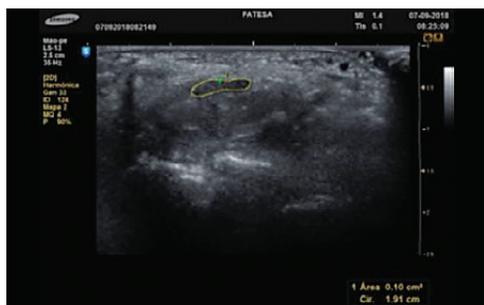
**Figura 13** - Corte ecográfico do eixo axial do nervo mediano e do nervo ulnar no terço proximal túnel do carpo e canal de Guyon (setas), respectivamente, demonstrando padrão fascicular preservado



**Figura 14** - Corte ecográfico do eixo axial do nervo radial no terço proximal do ante-braço (arcada de Frohse) demonstrando padrão fascicular preservado



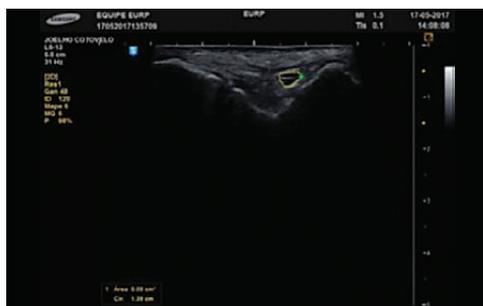
**Figura 15** - Corte ecográfico do eixo axial do nervo tibial posterior no túnel tarsal, demonstrando padrão fascicular preservado



**Figura 16** - Corte ecográfico do eixo axial do nervo mediano no terço proximal túnel do carpo, demonstrando área seccional preservada

A impedância acústica do epineuro demonstra ser maior do que a dos fascículos neurais, o que confere aos nervos periféricos um padrão ecográfico de hiperecogenicidade periférica e hipocogenicidade central em aspecto de “favo de mel”, permitindo não apenas uma análise métrica da área seccional em topografias específicas para cada nervo, assim como análise da simetria e ecogenicidade dos fascículos neurais e regularidade do epineuro.

Este é um ponto sensível da análise ecográfica neural, pois a literatura descrita revela padrões métricos para alguns nervos periféricos em topografias também já validadas, a exemplo do nervo mediano no nível da porção proximal do túnel do carpo, o que não é



**Figura 17** - Corte ecográfico do eixo axial do nervo ulnar no terço proximal do canal cubital, demonstrando morfologia preservada e área seccional aumentada



**Figura 18** - Corte ecográfico do eixo axial do nervo mediano no terço proximal túnel do carpo, demonstrando assimetria fascicular e aumento da área seccional

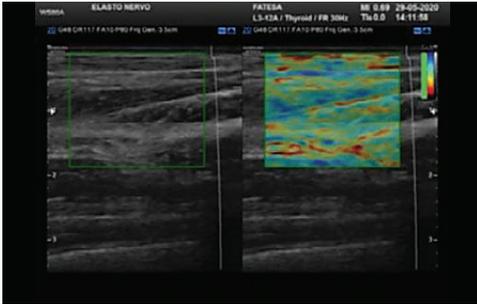
descrito para outros nervos periféricos. Neste exemplo citado, uma avaliação estrutural tem-se mostrado efetiva, reproduzível e concordante com a queixa clínica e outros métodos diagnósticos, porém nem sempre concordante com o tempo de início dos sintomas relatados pelos portadores de neuropatia.

### 11.3.2. ELASTOGRAFIA EM NERVOS PERIFÉRICOS NORMAIS

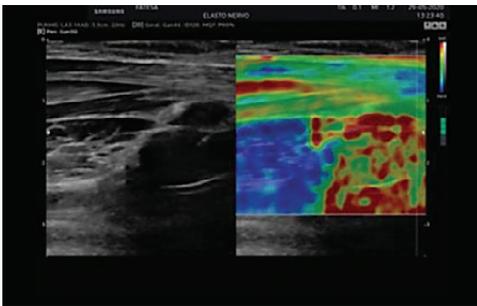
Para que haja a compreensão de qual é o padrão de normalidade elastográfica para os nervos periféricos há que se recordar que a elasticidade de seus componentes são sutilmente diferentes, já demonstrado pela diferença de ecogenicidade dos elementos que os compõem ao modo de escala de cinzas, porém pelo mapa de cores devem demonstrar um mapeamento elástico ou moderadamente elástico em toda sua extensão.

Na atualidade muitos trabalhos concordam com a correlação (ratio) ao longo do trajeto dos nervos, tal como se realiza de maneira já padronizada a análise do nervo mediano proximal e na projeção do túnel do carpo.

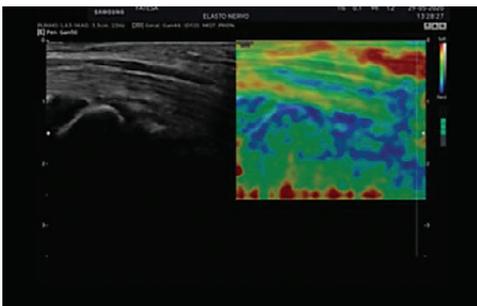
Sobre a aquisição para a técnica elastográfica recomenda-se a análise no eixo longitudinal do nervo para que a decisão do posicionamento da amostra (ROI) possa ser em locais de maior inelasticidade.



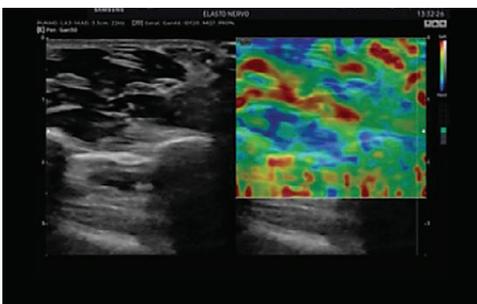
**Figura 19** - Imagem elastográfica do nervo mediano em seu eixo longitudinal no nível do músculo pronador quadrado, demonstrando padrão elástico e moderadamente elásticos habituais



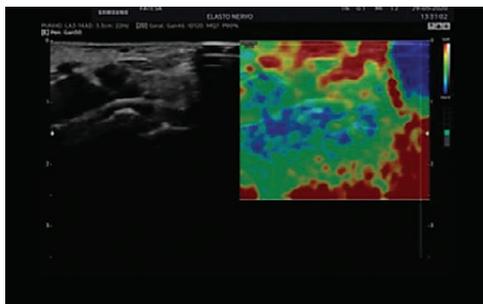
**Figura 20** - Imagem elastográfica do nervo mediano em seu eixo longitudinal no nível do túnel do carpo, demonstrando padrão elástico e moderadamente elásticos habituais.



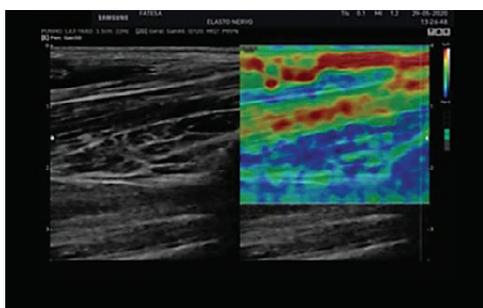
**Figura 21** - Imagem elastográfica do nervo mediano em seu eixo longitudinal no nível do túnel do carpo, demonstrando padrão elástico e moderadamente elásticos habituais



**Figura 22** - Imagem elastográfica do nervo mediano em seu eixo axial no nível do músculo pronador quadrado, demonstrando padrão elástico habitual



**Figura 23** - Imagem elastográfica do nervo mediano em seu eixo axial no nível do túnel do carpo, demonstrando padrão moderadamente elástico habitual



**Figura 24** - Imagem elastográfica do nervo mediano em seu eixo longitudinal no nível do músculo pronador quadrado, demonstrando padrão inelástico patológico

### 11.3.3. ELASTOGRAFIA EM NERVOS PERIFÉRICOS PATOLÓGICOS

Quando o examinador está diante de um paciente portador de neuropatia o conhecimento dos antecedentes pessoais e familiares, a provável etiologia caso seja conhecida, o tempo de evolução dos sintomas e eventuais tratamentos prévios e em vigência.

Todo o raciocínio clínico irá auxiliar o diagnóstico ecográfico e elastográfico, dada a possibilidade de se identificar ao modo de escala de cinzas as alterações métricas e estruturais do nervo ao longo de seu trajeto com o escaneamento dinâmico e a compreensão das alterações de elasticidade do tecido neural que poderá apresentar variações no decorrer do processo de neuropatia e degeneração neural, porém com o norte de que o tecido neural se tornará cada vez mais inelástico (hard).

Neste sentido a associação da elastografia para o controle evolutivo também se mostra útil quando demonstra a volta do padrão de normalidade e possíveis sinais de lesão permanente.

O conhecimento da etiologia da neuropatia auxiliará na compreensão da maneira que se espera da evolução e do padrão de melhora para cada terapêutica instituída.

Dada a reprodutibilidade, rapidez de execução e boa tolerância dos pacientes a técnica elastográfica é notório seu crescimento como método indispensável ao estudo de pacientes portadores de neuropatia.

A literatura atual demonstra que o estudo da elastografia em nervos periféricos está em crescimento exponencial com inúmeros trabalhos correlacionados com a clínica, exames de imagem e eletrofisiológicos, dentre eles está o estudo da síndrome do túnel do carpo e do canal cubital para a neuropatia do mediano e ulnar, respectivamente.

Seguindo o padrão do quadro fisiopatogênico inicial das neuropatias que cursam com edema fascicular e mais tardiamente com desorganização do epineuro, o mapeamento que se espera nas neuropatias é o de inelasticidade. No entanto, a análise comparativa com a elastografia ao longo do trajeto neural periférico e a correlação de áreas de maior inelasticidade demonstram ter maior acurácia diagnóstica.

Sugere-se, por exemplo, que correlações (ratio) maiores a 1,48 para o nervo mediano, quando comparados na projeção do músculo pronador quadrado e no túnel do carpo, estão relacionados com as alterações morfológicas incipientes e alterações eletrofisiológicas também incipientes da síndrome do túnel do carpo.

Ainda, a possibilidade de comparação entre o nervo e outras estruturas, tais como músculos e tecido celular subcutâneo já foram sugeridas, tal como entre o nervo mediano e o músculo flexor superficial dos dedos.

Portanto, definir uma técnica para diagnóstico traz ao examinador maior confiabilidade do método e maior reprodutibilidade para o seguimento destes pacientes.

#### 11.4. CONCLUSÃO

Embora ainda careça de protocolos validados, a elastografia vem se firmando como técnica auxiliar promissora na detecção e seguimento das lesões músculo-esqueléticas.

A associação de todo arsenal tecnológico ultrassonográfico permite cada vez mais a identificação de lesões incipientes, levando a aumento da acurácia diagnóstica e impedindo que danos maiores ocorram devido à inobservância destas.

Além disso, colabora para a diferenciação de lesões recentes das fibrocitríciais, desafio nem sempre bem-sucedido nas avaliações bidimensionais.

## 11.5. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Alfuraih, A.M., Tan, A.L., O'Connor, P. et al. The effect of ageing on shear wave elastography muscle stiffness in adults. *Aging Clin Exp Res* 31, 1755–1763 (2019).
2. Schmalzl J, Fenwick A, Boehm D, Gilbert F. The application of ultrasound elastography in the shoulder. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017;26(12):2236- 2246.
3. Hatta T, Giambini H, Sukegawa K, et al. Quantified Mechanical Properties of the Deltoid Muscle Using the Shear Wave Elastography: Potential Implications for Reverse Shoulder Arthroplasty. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155102.
4. Klauser, A. S., Miyamoto, H., Bellmann-Weiler, R., Feuchtner, G. M., Wick, M. C., & Jaschke, W. R. (2014). Sonoelastography: Musculoskeletal Applications. *Radiology*, 272(3), 622–633. doi:10.1148/radiol.14121765
5. Roskopf, A. B., Ehrmann, C., Buck, F. M., Gerber, C., Flück, M., & Pfirrmann, C. W. A. (2016). Quantitative Shear-Wave US Elastography of the Supraspinatus Muscle: Reliability of the Method and Relation to Tendon Integrity and Muscle Quality. *Radiology*, 278(2), 465–474. doi:10.1148/radiol.2015150908
6. Eby SF, Song P, Chen S, Chen Q, Greenleaf JF, An KN. Validation of shear wave elastography in skeletal muscle. *J Biomech.* 2013;46(14):2381-2387.
7. Wee, TC, Simon, NG. (2019). Ultrasound elastography for the evolution of nerves: A systematic review. *Muscle & Nerve*, 1-12.
8. 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.
9. Greening, J., & Dilley, A. (2016). Posture-induced changes in peripheral nerve stiffness measured by ultrasound shear-wave elastography. *Muscle & Nerve*, 55(2), 213–222.



# Capítulo 12

---

## QUANTIFICAÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA

---

Dimas Carnaúba Junior  
João Marcelo Netto  
Fernanda Branco

## 12.1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o campo da hepatologia mudou no que diz respeito à etiologia das doenças hepáticas predominantes. Novos tratamentos com agentes de ação direta (DAA) para a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC), ou análogos modernos para a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB), diminuirão a prevalência das doenças hepáticas avançadas de etiologia viral. Além disso, o número crescente de pacientes com obesidade, diabéticos tipo 2 ou hipertrigliceridemia no mundo desenvolvido, aumentou a prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e da esteatohepatite não alcoólica (EHNA), mudando o foco sobre essas doenças.

Falando sobre os fatores de risco para a DHGNA, o excesso de peso e a obesidade desempenham um papel central. Estimativas mundiais mostram que aproximadamente 1,9 bilhões de pessoas estão acima do peso e aproximadamente 650 milhões são obesas <sup>(1)</sup>. Em tais pacientes, a infiltração de gordura no fígado é bastante comum, indo da simples esteatose à EHNA. Por outro lado, na população adulta (e especialmente na população idosa), a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 pode chegar a 1/11 indivíduos <sup>(2)</sup>.

Neste capítulo, abordaremos apenas a quantificação da esteatose hepática por meio de métodos de ultrassom. Eles são bastante simples e podem ser realizados como métodos de avaliação de tratamento, por clínicos ou por radiologistas.

A infiltração de gordura no fígado pode ser avaliada por ultrassom modo B, por parâmetro de atenuação controlada (CAP) usando o dispositivo FibroScan (EchoSens, Paris), ou, mais recentemente, por sistemas de ultrassom que avaliam a atenuação sonora no fígado.

## 12.2. ULTRASSOM MODO B (US) PARA AVALIAÇÃO DA ESTEATOSE

O ultrassom modo B (US) para pesquisa da esteatose foi usado por muito tempo como um método semiquantitativo para avaliação da doença hepática gordurosa. Um fígado com aumento da ecogenicidade (fígado brilhante) e com acentuação da atenuação sonora posterior é o achado típico da esteatose hepática ao US modo B. Considerando a intensidade da atenuação, a esteatose é classificada subjetivamente como leve, moderada ou acentuada. Usando a comparação da ecogenicidade entre o fígado e o parênquima renal, uma avaliação mais precisa pode ser feita (sabendo que em condições normais, o fígado tem ecogenicidade igual ou levemente maior do que o rim. A mesma comparação também pode ser feita com o baço (figura 1).

Além da avaliação da ecogenicidade hepática e da atenuação sonora posterior, outros achados ultrassonográficos são indicativos de esteatose. A presença de esteatose pode limitar parcialmente ou totalmente a visualização das veias hepáticas, da veia porta e dos seus ramos (figura 2). O mesmo fenômeno pode acontecer com a parede da vesícula que pode assumir padrão de visualização “borrada” (figura 3).

**Figura 1** - Nas imagens A e B observa-se o fígado com ecogenicidade igual (figura 1A) ou discretamente superior (figura 1B) àquela do rim direito e com mesma ecogenicidade do baço (figura 1A e 1B). Já na figura 1C, observa-se fígado com ecogenicidade maior do que o rim e baço. Veja na figura C que há acentuada atenuação sonora hepática, tornando limitada a visualização das regiões posteriores do fígado.

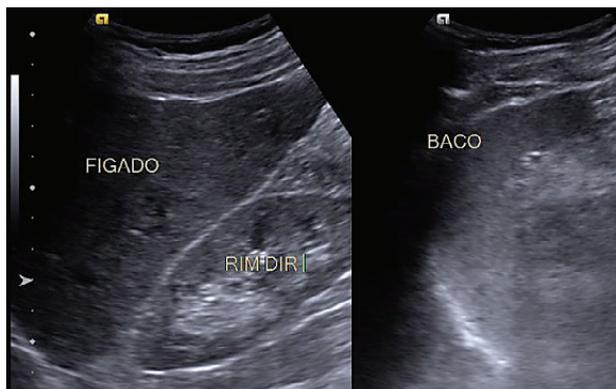


Figura 1A

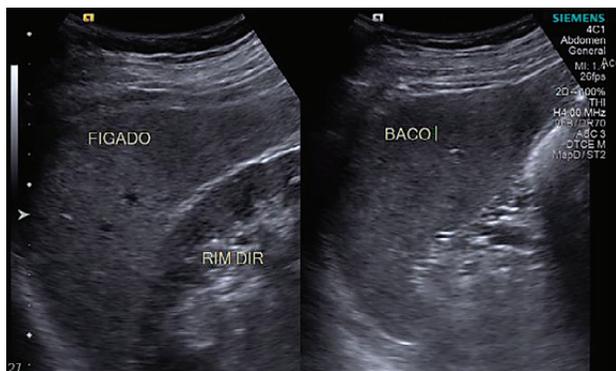


Figura 1B

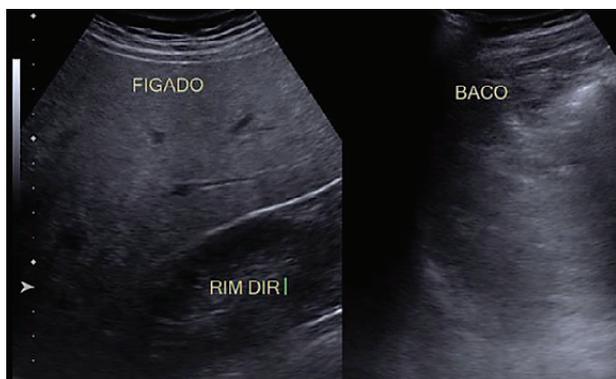


Figura 1C

Vale destacar que, na maioria dos casos, a doença hepática gordurosa tem um padrão de distribuição difusa. Contudo, ocasionalmente, podemos encontrar esteatose com padrão de distribuição heterogênea (ou geográfica), ou então, regiões únicas ou esparsas de esteatose (focal). Nos pacientes com esteatose difusa, é frequente encontrarmos áreas poupadas de gordura que se localizam preferencialmente na região periportal, perivesicular e adjacente ao ligamento falciforme (figura 3).

**Figura 2** - A **figura 2A** evidencia visualização normal das veias hepáticas e dos ramos portais em paciente sem esteatose. As **figuras 2B e 2C** representam, respectivamente, limitação parcial e total da identificação das veias hepáticas e portais devido à esteatose moderada e severa



**Figura 2A**

**Figura 2B**



**Figura 2C**





Figura 3A

Figura 3B



Figura 3C



**Figura 3** - A **figura 3A** evidencia nítida visualização da parede da vesícula biliar em paciente sem esteatose. Nas **figuras 3B e 3C** é possível identificar, respectivamente, limitação leve e severa da visualização da parede da vesícula em paciente com esteatose moderada e acentuada. Na **figura 3B**, é possível identificar ainda áreas hipocogênicas ao restante do parênquima localizadas na adjacência da parede da vesícula que tem formato geométrico e não causam efeito de massa, correspondendo a áreas poupadas de esteatose

O **quadro 1** resume os principais achados ultrassonográficos ao modo B da doença hepática gordurosa.

**Quadro 1** - Achados ultrassonográficos ao modo B sugestivos de esteatose.

#### Achados ultrassonográficos associados à esteatose hepática difusa ao US modo B

- Aumento da ecogenicidade hepática
- Acentuação da atenuação do feixe sonoro
- Redução da visualização das veias hepáticas e portais
- Redução da visualização da parede da vesícula
- Presença de áreas poupada

Desta forma, ao modo B, a esteatose hepática em seu padrão difuso pode ser quantificada em 3 graus: leve (I), moderada (II) e acentuada (III). O **quadro 2** reúne os principais achados ultrassonográficos associados aos diferentes graus de esteatose.

**Quadro 2** - Quantificação da esteatose hepática pelo US modo B.

Quantificação ultrassonográfica da esteatose	Achado ao US modo B
Leve	Pequeno aumento da ecogenicidade hepática, mantendo visualização preservada das veias hepáticas e do diafragma.
Moderada	Aumento moderado da ecogenicidade hepática com pequena dificuldade para visualização dos vasos hepáticos e do diafragma.
Acentuada	Importante aumento da ecogenicidade hepática com dificuldade de penetração do feixe sonoro nas regiões posteriores do lobo direito, causando prejuízo à visualização ou impossibilidade de visualização dos vasos hepáticos e do diafragma.

De forma análoga, a quantificação de esteatose pela histologia também subdivide a avaliação de gordura hepática em ausente (<5% dos hepatócitos), leve (5 a 33% dos hepatócitos), moderada (34 a 66% dos hepatócitos) e acentuada (>66% dos hepatócitos). Com isto, muitos estudos foram publicados avaliando o desempenho da ultrassonografia abdominal para a quantificação da esteatose, considerando a biópsia hepática como o “padrão ouro”. Em um estudo realizado por Palmentieri et al. <sup>(3)</sup>, o padrão de eco “fígado brilhante” do ultrassom foi comparado à biópsia hepática em uma coorte de 235 pacientes. O “fígado brilhante” foi encontrado em 67% dos pacientes com esteatose de

qualquer grau e em 89% dos pacientes com esteatose histológica  $\geq 30\%$ . A sensibilidade (Se), especificidade (Ep), valor preditivo positivo (PPV) e valor preditivo negativo (NPV) do padrão de eco “fígado brilhante” e “acentuação da atenuação posterior” para a presença de qualquer esteatose foram 64, 97, 96 e 65%, respectivamente. Entretanto, quando apenas esteatose severa foi levada em consideração (um subgrupo de pacientes que tiveram esteatose  $\geq 30\%$ ) a Se, Ep, PPV e NPV foram 91, 93, 89 e 94%, respectivamente.

Em outro estudo realizado por Mathiesen et al. <sup>(4)</sup>, o ultrassom hepático foi comparado com a histologia para avaliação da esteatose em uma série de 165 pacientes. A esteatose foi classificada como ausente, leve, moderada ou acentuada. Em pacientes com aumento da ecogenicidade, 86,7% apresentaram esteatose hepática pelo menos moderada. Este estudo revelou que, para a detecção da esteatose, o ultrassom padrão tinha 90% Se, 82% Sp, 87% PPV e 87% NPV.

Alguns estudos tentaram usar o diagnóstico assistido por computador (DAC) para aumentar a acurácia do ultrassom para a detecção e avaliação da gravidade da esteatose <sup>(5)</sup>. Em um estudo realizado em 120 sujeitos, o DAC foi capaz de fazer uma classificação correta da gravidade da esteatose com precisão de 82,2%. <sup>(6)</sup>

Resultados semelhantes foram obtidos pelo grupo de Xia <sup>(7)</sup> em um estudo com 127 sujeitos. Neste estudo, o DAC foi usado para comparar a atenuação hepática e o índice fígado/rins pelo ultrassom com espectroscopia por ressonância magnética considerada como o “padrão ouro”. Foi observada uma correlação muito boa dos resultados do ultrassom com a quantificação da esteatose por ressonância magnética ( $r = 0,884$ ).

A relação ultrassonográfica fígado/rim em conjunto com a acentuação da atenuação sonora posterior pode aumentar a precisão da quantificação da gordura hepática <sup>(8)</sup>. Em um estudo realizado por Zhang, em uma coorte de 170 sujeitos, onde o ultrassom foi comparado com espectroscopia de ressonância magnética, foi avaliada uma equação de modelo quantitativo para predição de gordura hepática, usando a relação ultrassom fígado/rim e a taxa de atenuação da ecogenicidade hepática. Neste modelo quantitativo de ultrassom, a sensibilidade e especificidade para fígado gorduroso foram de 94,7 e 100%. Em um estudo de revisão de Castera et al. <sup>(9)</sup>, concluiu-se que o ultrassom hepático tem 60-94% de sensibilidade e 84-95% de especificidade para detectar esteatose hepática e que a sensibilidade aumenta com a gravidade da infiltração de gordura.

Provavelmente o estudo mais relevante sobre o desempenho do ultrassom no diagnóstico da esteatose hepática é uma grande meta-análise que incluiu 49 estudos e 4720 pacientes <sup>(10)</sup>. Neste estudo, a sensibilidade do ultrassom para esteatose moderada e acentuada foi de 84,8%, com 93,6% de especificidade comparado à biópsia hepática, com a AUROC de 0,93. Considerando este estudo como referência, podemos dizer que o US trans abdominal em modo B pode ser utilizado na prática clínica para realizar uma avaliação semiquantitativa da esteatose com boa precisão. Entretanto, se pretendemos acompanhar este tipo de pacientes, talvez seja necessário um método mais objetivo, com

resultados expressos como valores numéricos. Por outro lado, a experiência do operador em ultrassom é importante para a quantificação da esteatose e, talvez, a qualidade da máquina de ultrassom deva ser levada em consideração.

Escores quantitativos de esteatose e risco de esteatohepatite foram desenvolvidos levando em consideração achados ultrassonográficos ao modo B. Dentre os escores que tem publicações pareadas com biópsia hepática, cabe destacar o Hamaguchi score e o US-FLI score, que necessitam do ajuste do ganho total e setorial da imagem no momento do exame.

### 12.3. PARÂMETRO DE ATENUAÇÃO CONTROLADA (CAP)

O parâmetro de atenuação controlada (CAP) foi desenvolvido pela EchoSens, França, e implementado no dispositivo FibroScan. Inicialmente o algoritmo CAP estava disponível apenas na sonda M (para pacientes não obesos), contudo mais recentemente também está disponível na sonda XL (para obesos).

Muitos estudos foram publicados mostrando o valor do CAP para avaliação da esteatose hepática, a maioria deles usando a biópsia hepática como método de referência. O CAP mede a atenuação total por ultrassom, usando a Elastografia Transitória Controlada por Vibração (ET). Os resultados das medições são expressos em dB/m, com valores que variam entre 100 e 400 dB/m. A primeira avaliação do CAP foi realizada em uma coorte de 115 pacientes e comparado com a histologia hepática <sup>(11)</sup>. O CAP foi muito bem correlacionado com esteatose (Spearman  $\rho = 0,81$ ,  $p < 0,00001$ ) e as AUROCs para a detecção de  $>10$  e  $>33\%$  de esteatose foram 91 e 95% respectivamente. O CAP foi avaliado também com a sonda XL pelo mesmo autor em uma coorte de 59 pacientes <sup>(12)</sup>. Neste estudo, as AUROCs para a detecção de  $>2$  e  $>16\%$  de gordura hepática foram 83/84% e 92/91% para as sondas M/XL, respectivamente.

Outro estudo realizado em 440 pacientes que fizeram biópsia hepática como método de referência mostrou que as AUROCs do CAP para o diagnóstico de esteatose  $>10$ ,  $>33$  e  $>66\%$  foram 79, 84, e 84%, respectivamente <sup>(13)</sup>. Na análise multivariada, os fatores significativamente associados ao CAP elevado foram IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, síndrome metabólica, ingestão de álcool (mais de 40g de álcool por dia) e rigidez hepática  $>6$ kPa.

Em um estudo sobre 201 pacientes que também haviam sido submetidos a biópsia hepática, a esteatose histológica foi o único fator que influenciou independentemente os valores do CAP <sup>(14)</sup>. Para esteatose moderada e acentuada, os valores de corte do CAP de 285 e 294 dB/m tinham uma precisão de 82,0 e 81,5%, respectivamente. Entretanto, para a esteatose leve, a precisão foi de apenas 76,1% com um corte de 260 dB/m. Estes dois últimos estudos mostraram talvez um valor mais realista do CAP para avaliação da esteatose hepática, sendo a precisão em torno de 80-85% (exceto para a esteatose leve).

Em outro estudo em uma coorte de 101 pacientes com DHGNA e biópsia hepática, o CAP foi associado em uma análise multivariada com grau de esteatose (odds ratio [OR] =

29,16,  $p < 0,001$ ), triglicérides séricos (OR = 13,59,  $p = 0,037$ ) e índice de massa corporal (IMC; OR = 4,34,  $p < 0,001$ )<sup>(15)</sup>. Neste estudo, os cortes ideais do CAP para a estimativa dos graus de esteatose S1 (5-33% dos hepatócitos), S2 (>33-66% dos hepatócitos) e S3 (>66% dos hepatócitos) foram 263dB/m, 281dB/m, e 283dB/m, respectivamente, e os AUROC para S1, S2 e S3 foram 0,97, 0,86, e 0,75, respectivamente.

Em diferentes estudos, foram propostos diferentes valores de corte para diferentes graus de esteatose, sendo o primeiro proposto pelo fabricante: 230 dB/m para esteatose leve, 275 dB/m para esteatose moderada e 300 dB/m para esteatose severa.

A primeira meta-análise avaliando a precisão da quantificação da esteatose do CAP mostrou que os valores ótimos de corte do CAP para esteatose leve, moderada e acentuada foram de 232,5, 255 e 290 dB/m respectivamente<sup>(17)</sup>. Neste estudo, os valores resumidos de sensibilidade e especificidade foram 78 e 79% para a esteatose leve, 85 e 79% para a moderada, e 83 e 79% para a acentuada.

Entretanto, esta meta-análise calculou uma especificidade bastante baixa para o CAP, sendo aproximadamente 80%.

Outra meta-análise, comparando o CAP com a biópsia hepática, foi realizada por Karlas em uma coorte de 2735 pacientes: 37% com hepatite B crônica, 36% com hepatite C crônica, 20% com DHGNA/EHNA, 7% com outras hepatites crônicas. A distribuição da esteatose histológica foi a seguinte: 51/27/16/6% para S0/S1/S2/S3. Nesta meta-análise, os cortes ideais calculados foram de 248 dB/m para S0 vs. S1-S3, 268 dB/m para S0-S1 vs. S2-S3 e 280 dB/m para S0-S2 vs. S3, com AUROCs de 0,82, 0,86 e 0,88 respectivamente<sup>(18)</sup>.

Outros estudos compararam a quantificação da esteatose no CAP com a MRI. A fração de gordura com densidade de prótons (PDFF) por RM foi recentemente proposta como uma modalidade sensível de avaliação da gordura hepática. Em uma coorte de 104 pacientes consecutivos, todos com biópsia hepática, a MRI-PDFF foi comparada com a CAP para diagnóstico de esteatose (graus 1-3 vs. 0)<sup>(19)</sup>. Neste estudo, MRI-PDFF detectou qualquer esteatose com um AUROC de 0,99, significativamente maior que o CAP (AUROC 0,85). Ao mesmo tempo, o MRI-PDFF identificou S2 ou S3 com valores AUROC de 0,90 e 0,92, enquanto o CAP identificou S2 ou S3 com valores AUROC de 0,70 e 0,73.

Em outro estudo comparativo entre CAP e PDFF, realizado no Japão em uma coorte de 142 pacientes com DHGNA e biópsia hepática, as medidas CAP identificaram pacientes com  $S \geq 2$  com um AUROC de 0,73 e os métodos PDFF os identificaram com um AUROC de 0,90<sup>(20)</sup>.

Um estudo comparativo entre CAP e PDFF foi realizado em 119 adultos com biópsia hepática, avaliando o desempenho para diagnosticar 5 e 10% de infiltração de gordura em PDFF<sup>(21)</sup>. Neste estudo, utilizando CAP com sondas M ou XL, a AUROC do CAP para a detecção de MRI-PDFF  $\geq 5\%$  foi 0,80 (no ponto de corte de 288 dB/m) e de MRI-

PDFF  $\geq 10\%$  foi 0,87 (no ponto de corte de 306 dB/m). Quando os autores consideraram o IQR (intervalo interquartil).

Como um parâmetro qualitativo, foi mostrado que as medidas do CAP com um IQR (intervalo interquartil) abaixo de 30 dB/m tinham um AUROC mais robusto em comparação com aqueles com um IQR superior a este (0,92 versus 0,70),  $p = 0.0117$ ).

No estudo realizado por Wong et al. [22] em um estudo multicêntrico prospectivo, incluindo 754 pacientes, eles descobriram que o IQR do CAP estava associado à precisão deste método e que o AUROC do CAP era 0,90 em pacientes com IQR  $<40$  (e 0,77 se  $\geq 40$  dB/m, respectivamente,  $p = 0,004$ ). Finalmente, eles propuseram como um critério qualitativo para que o CAP usasse IQR  $<40\%$ .

Estes estudos comparativos mostraram claramente um melhor desempenho do MRI-PDFF vs. CAP para diagnosticar. Entretanto, é importante salientar que a aferição do CAP é mais simples e menos dispendiosa do que a realização do MRI-PDFF, com fácil aplicação a grandes populações. Desta forma, é plausível que o CAP seja utilizado como ferramenta “point of care” em primeira escolha,

No contexto de saúde pública, e a aferição do MRI-PDFF seja reservada a casos selecionados. A maioria dos artigos publicados sobre a precisão do CAP para quantificação de gordura calculou precisões que variam de 0,75 a 0,85, aumentando com a severidade da esteatose.

Recentemente, a Echosens, empresa fabricante do Fibroscan, lançou em seu aparelho mais moderno, o CAP contínuo (SmartExame with continuous CAP) que altera a forma de quantificar o CAP. Ainda há necessidade de maior validação deste método em grandes coortes para se compreender as vantagens em relação a tecnologia atualmente validada.

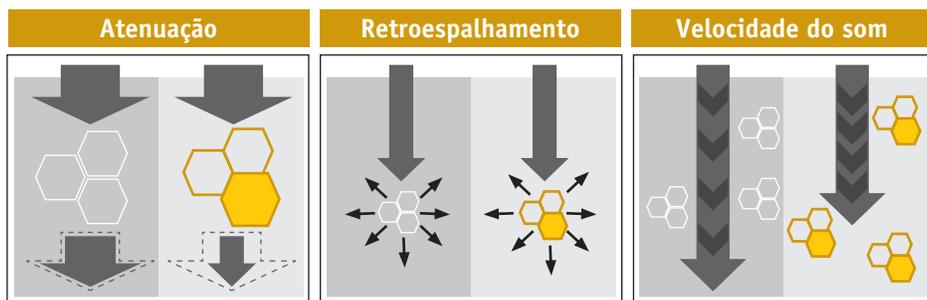
## 12.4. SISTEMAS DE QUANTIFICAÇÃO DE GORDURA HEPÁTICA POR ULTRASSONOGRAFIA

Durante muito tempo, a quantificação da atenuação posterior dos feixes de ultrassom na avaliação hepática padrão foi usada como parâmetro subjetivo para a avaliação da esteatose. Mais recentemente, empresas de equipamentos de ultrassom, implementaram em seus algoritmos de sistema que permitem uma avaliação objetiva da esteatose hepática, utilizando a atenuação dos feixes de ultrassom e/ou seu retroespalhamento (backscatter) (figura 4).

### Coefficiente de Atenuação (CA)

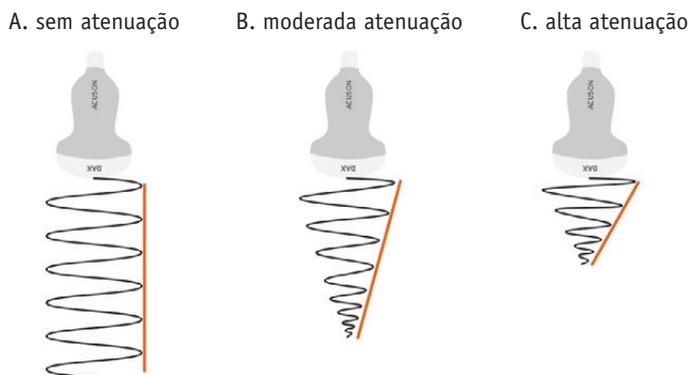
Como o som se propaga através do corpo, ele é absorvido pelo tecido reduzindo a amplitude e intensidade da onda de ultrassom (figura 5). A taxa de absorção depende da frequência, tipo de tecido e profundidade. As ondas sonoras de maior frequência são absorvidas pelo corpo mais rapidamente do que as de menor frequência, o que muitas

**Figura 4** - Princípios físicos associados à quantificação de esteatose por ultrassonografia. A quantificação da atenuação se relaciona com o fato de que o fígado com esteatose apresenta maior atenuação sonora posterior. Nas medidas de retroespalhamento (backscatter), observa-se que o fígado com esteatose promove maior espalhamento do feixe sonoro. A quantificação numérica da velocidade do som se baseia no fato de que esta velocidade é menor no fígado com esteatose



*Adaptado de Park et al. Korean J Radiol 2022;23(1):13*

**Figura 5** - A atenuação do tecido pode ser determinada estimando o conteúdo de frequência do som em diferentes profundidades e depois comparando-os com valores obtidos a partir de uma referência conhecida. Este método nos permite isolar a atenuação do tecido e estimar seu coeficiente de atenuação. A inclinação da linha laranja está relacionada com a atenuação dentro do tecido; as maiores inclinações indicam maiores valores do coeficiente de atenuação. Nenhuma atenuação ou quase nenhuma atenuação seria vista quando a imagem em água (A) enquanto a atenuação moderada a alta (B, C) seria vista em tecidos moles (fígado, rim, gordura, etc.).



vezes é um fator na seleção do transdutor. A taxa de atenuação também é influenciada pelo tipo de tecido, já que nem todos os tecidos atenuam as ondas sonoras na mesma taxa. A propagação do som através do tecido gorduroso tenderá a ser absorvida mais prontamente do que através do tecido não gordo. Experimentamos o fenômeno da absorção sonora constantemente durante um exame de ultrassom e tentamos acomodá-lo mudando para um transdutor de frequência mais baixa ou ajuste de frequência de exame para ajudar a visualizar estruturas mais profundas.

O Coeficiente de Atenuação descreve a taxa de decaimento da energia do ultrassom à medida que se propaga através de um tecido e é uma medida quantitativa para a obscurecimento do tecido como avaliado visualmente a partir de uma imagem do modo B. A atenuação por si só não é suficiente para estimar o teor de gordura no fígado. As propriedades microscópicas do tecido, tais como o tamanho de uma célula adiposa, afetam os sinais de eco retrodifusão. A adição do coeficiente de dispersão inversa (retrodifusão) fornece outra informação que nos permite estimar o percentual de gordura no fígado com maior precisão.

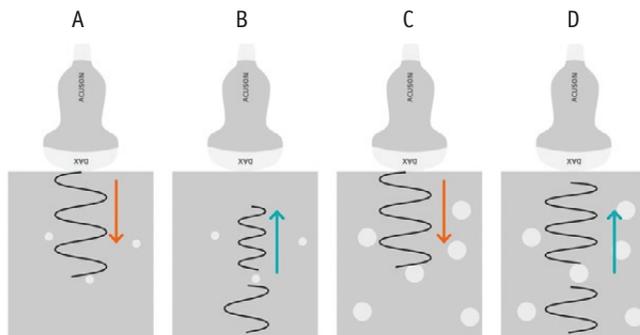
### **Coeficiente de Retrodispersão (Backscatter)**

O Coeficiente de retrodispersão (BSC) descreve as propriedades de dispersão do tecido subjacente e pode ser medido a partir da força do sinal de ultrassom disperso (brilho) a uma determinada frequência. O BSC contém informações relativas à microestrutura do tecido subjacente, em particular, os glóbulos de gordura. Embora seja normal ter uma pequena quantidade de gordura no fígado, a deposição contínua faz com que as células adiposas aumentem de tamanho. À medida que as células adiposas se expandem, elas começam a refletir e a espalhar um som diferente do tamanho normal do fígado e das células adiposas. Células de gordura menores têm pouca interferência na onda sonora quando comparadas com tecido hepático saudável. Isto resulta em uma pequena quantidade de dispersão (figura 6A-B). As maiores células “obstrutivas” de gordura interferem com a onda sonora de forma mais intensa. Isto resulta em uma maior quantidade de reflexão e dispersão do som de volta para o transdutor (figura 6C-D). Na varredura 2D vemos a intensidade da dispersão retratada como uma imagem brilhante do fígado “gorduroso”. Usamos o coeficiente de retrodifusão qualitativamente quando comparamos visualmente o brilho do fígado com o do rim. Esta avaliação do brilho visual baseada na percepção do BSC se transformou na medida do índice hepatorenal semiquantitativo (HRI). O HRI compara indiretamente o BSC do fígado com o BSC do rim com um valor maior indicativo de maior teor de gordura hepática.

#### **12.4.1. ATTENUATION COEFFICIENT (ATT)**

O coeficiente de atenuação (TCA) de Hitachi foi avaliado numa coorte multicêntrica prospectiva de 351 pacientes<sup>(23)</sup>, onde foram feitas biopsia hepática e medição do ATT

**Figura 6** - O tamanho da célula tem uma influência direta sobre a quantidade de retrodispersão que ocorre. Quanto maior a célula, maior o grau de reflexão e dispersão do som que ocorre. A figura (A) representa uma pequena partícula de gordura interagindo com a onda sonora propagadora (seta laranja). Quando a onda sonora interage com a pequena célula de gordura, ocorre apenas uma pequena quantidade de reflexão e/ou dispersão (B, flecha verde). As figuras (C) e (D) retratam a mesma interação da onda sonora, mas com uma célula de gordura maior. A célula maior produz uma maior quantidade de reflexão e/ou dispersão devido à maior superfície com a qual a onda sonora interage.



**Figura 7** - Coeficiente de Atenuação (ATT)



**Figura 8** - Coeficiente de Atenuação (ATT) com 10 medidas



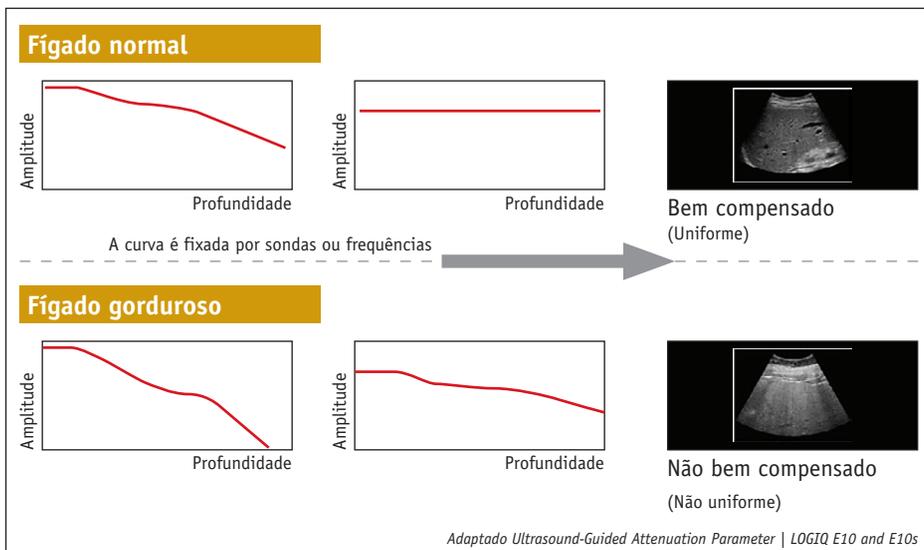
no mesmo dia. Neste estudo, os valores medianos do ATT para graus de esteatose S0, S1, S2, e S3 foram de 0,55, 0,63, 0,69 e 0,85 dB/cm/MHz, respectivamente, aumentando com a gravidade da esteatose ( $p < 0,001$ ). Ao mesmo tempo, os AUROCs para  $S \geq 1$ ,  $S \geq 2$ , e  $S \geq 3$  foram 0,79, 0,87, e 0,96, respectivamente.

O algoritmo Combi-Elasto de Hitachi quantifica a esteatose (ATT), mas ao mesmo tempo a velocidade das ondas de cisalhamento é usada para estimar a rigidez ou elasticidade (E) do fígado expressa em kPa e para produzir alguns índices, tais como o Índice de Fibrose Hepática (LFI) e o Índice de Atividade (AI) (figuras 7-8).

### 12.4.2. ULTRASOUND-GUIDE ATTENUATION PARAMETER (UGAP)

O Parâmetro de Atenuação Guiado por Ultrassom (UGAP) da General Electric (GE), é um método de medição da atenuação da onda sonora guiado por imagem em tempo real. Quando a onda de ultrassom se propaga em um órgão, como o fígado, ela é gradualmente atenuada devido à difusão, dispersão e absorção. Conhecida como atenuação sonora, isto resulta em menor reflexão do eco que retorna ao transdutor de ultrassom, fazendo com que a imagem fique mais escura com a maior profundidade. A imagem do fígado saudável tem ecogenicidade semelhante em todo o parênquima, desde os segmentos mais anteriores até os mais posteriores. Isso é possível porque há uma maneira de compensar a atenuação normal do parênquima nas porções mais posteriores através do ajuste do ganho setorial ou TGC (compensação do percurso da onda de ultrassom) (figura 9).

Figura 9 - Compensação da atenuação por ultrassom por CGT



#### 12.4.2.1. Princípio de Medição

A amplitude da onda  $u$  de ultrassom propagada na direção  $x$  é expressa como  $u = u_0 e^{-\alpha x}$ , onde  $u_0$  é a amplitude em  $x=0$  e  $\alpha$  é a taxa de atenuação. Como a atenuação sonora aumenta quase proporcionalmente à frequência (variando entre 1MHz e 10MHz), a taxa de atenuação pode ser aproximada por  $\alpha = \alpha_0 f$ , onde  $\alpha_0$  é o coeficiente de atenuação (dB/cm/MHz) e  $f$  é a frequência em [MHz] <sup>(5)</sup>. A taxa de atenuação e o coeficiente de atenuação são usados principalmente para avaliar a atenuação de ultrassom em tecidos humanos.

Medir a inclinação da atenuação proporcionaria uma visão da atenuação hepática. Entretanto, o perfil de som no sinal real não é tão simples, pois é curvo. Esta complexidade é causada por um feixe de som focalizado a partir das condições de transmissão e recepção. Para cancelar ou compensar esta complexidade, vários métodos foram relatados <sup>(6)</sup>. O UGAP executa a compensação com base no Método de Referência-Phantom (RPM) <sup>(7)</sup>.

#### 12.4.2.2. Algoritmo de Medição

Embora o perfil de som dependente do sistema seja compensado, ainda há problemas em realizar uma medição bem-sucedida. Por exemplo, estruturas tais como grandes vasos e diafragma podem deformar o perfil de inclinação. Além disso, a multi-reverberação na gordura subcutânea pode gerar artefatos dentro do parênquima hepático. Por fim, as informações necessárias para determinar a inclinação podem ser diminuídas se a atenuação for muito grande. Para evitar estes problemas, o UGAP inclui um algoritmo de medição automatizado para encontrar e depois analisar a faixa ótima de medição. O ponto inicial da faixa é determinado pela análise da linearidade e descontinuidade do perfil do eco próximo à superfície do fígado, evitando assim os artefatos de multi-reverberação. Além disso, o algoritmo detecta e evita automaticamente profundidades onde a relação sinal/ruído (SNR) é insuficiente. Isto permite que o algoritmo utilize o ponto final mais profundo e utilizável. O diafragma também é automaticamente excluído. Finalmente, o ângulo da inclinação é medido através desta faixa ótima para fornecer um coeficiente de atenuação representativo. Como esta medição é feita com base nos dados brutos de uma imagem congelada ou recuperada, ela não depende do ganho ou de outros ajustes pós-processamento. O objetivo destas automatizações é tornar a medição UGAP menos dependente da posição ROI e mais robusta em vários tamanhos e condições de fígado.

#### 12.4.2.3. Mapeamento de cores para orientação da medição

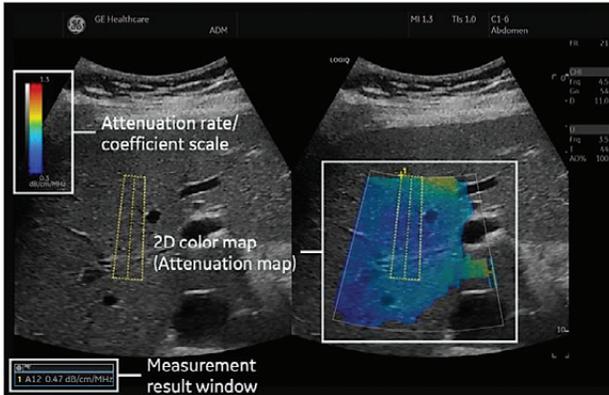
Para encontrar o plano de varredura e o ROI corretos para medição, o modo B e dois tipos de novas imagens mapeadas por cores estão disponíveis no modo UGAP (figura 10).

Para auxiliar na aquisição e medição do UGAP, vários formatos de exibição são selecionáveis: Somente modo B, modo B com sobreposição de mapa de cores e um display duplo que mostra ambas as imagens lado a lado. O parâmetro de atenuação guiada por ultrassons (UGAP) da GE foi recentemente proposto para a quantificação da esteatose.

Exemplos da atenuação codificada por cores para diferentes graus de esteatose são mostrados na figura 11.

Em um estudo realizado por Fujiwara et al em 2018, o UGAP foi comparado com a biópsia hepática e o CAP em uma coorte de 163 pacientes <sup>(24)</sup>. Neste estudo, o valor mediano do UGAP em pacientes com esteatose de grau S0, S1, S2 e S3 foi de 0,485,

**Figura 10** - exemplo de display duplo de mapa B-Mode/Color.



(a) Mapa de atenuação: Exibe valores de atenuação local codificados por cores para cada pixel. Quando a área de medição (denotada por um trapézio com uma linha central na **figura 10**) tem uma cor uniforme, ela é adequada para medir. A cor se tornará não homogênea se a área incluir uma estrutura disruptiva, como um grande recipiente.

(b) Mapa de qualidade: Exibe uma cor em pixels onde a qualidade do sinal é suficientemente alta para realizar uma medição. Mesmo que a textura do modo B possa parecer homogênea, a falta de cor pode ser o resultado de artefatos invisíveis.

**Figura 11** - Exemplos da atenuação codificada por cores para diferentes graus de esteatose.

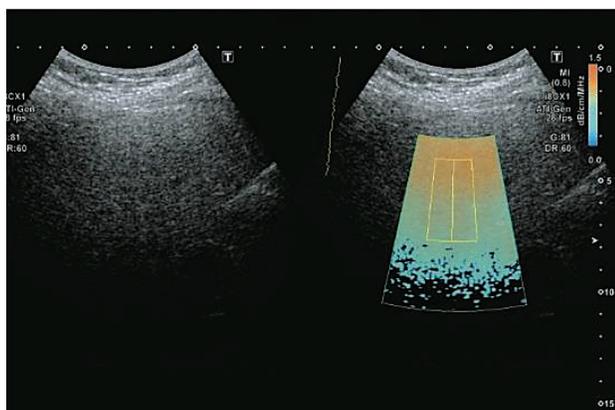
	Fígado normal	Esteatose leve	Esteatose moderada	Esteatose severa
Modo - B				
Mapa atenuação				
Mapa qualidade				

0,560, 0,660 e 0,720 respectivamente (aumentando com a gravidade da esteatose), e ao mesmo tempo, os AUROCs do UGAP para identificar >S1, >S2 e S3 foram 0,900, 0,953 e 0,959, respectivamente, significativamente melhores do que os resultados obtidos com o CAP.

### 12.4.3. ATTENUATION IMAGE (ATI)

Imagem de atenuação (ATI) da Canon foi introduzida para quantificação da esteatose do fígado. Este método permite uma quantificação simples da esteatose hepática, utilizando uma região de interesse aplicada na imagem padrão de ultrassom, onde a atenuação é avaliada - com um valor de atenuação. Os valores deste parâmetro são expressos em dB/cm/MHz e tem também um parâmetro da qualidade de aquisição, que deve ser superior a R2 >0,90 (figura 12).

**Figura 12** - Exemplo de display duplo de mapa B-Mode/Color.



Num estudo preliminar em que a ATI foi comparada com o CAP (FibroScan, EchoSens), numa coorte de 113 sujeitos consecutivos<sup>(25)</sup>, foi encontrada uma forte correlação positiva entre os coeficientes de atenuação da esteatose obtidos pelos dois métodos,  $r = 0,81$ ,  $p < 0,001$ . Usando o CAP como referência, os AUROCs da ATI para  $\geq S1$ ,  $\geq S2$  e  $\geq S3$  foram excelentes (0,89, 0,88, respectivamente 0,95,  $p < 0,001$ ) e os valores de corte propostos para foram: S1 = 0,64 dB/cm/mHz, S2 = 0,79 dB/cm/mHz e S3 = 0,86 dB/cm/mHz.

O sistema Canon também pode avaliar a dispersão, considerando as propriedades viscoelásticas do tecido hepático (figura 13). Alguns estudos preliminares sugerem que análise de dispersão pode se correlacionar com o grau de inflamação hepática. Na [tabela 13A](#) encontramos os coeficientes de atenuação por grau de esteatose de alguns sistemas de quantificação adaptada por Park J et al. (26).

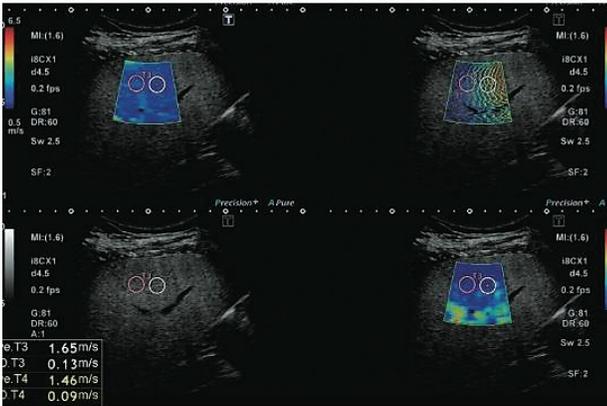
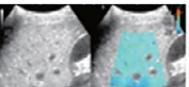
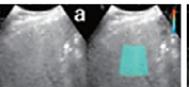
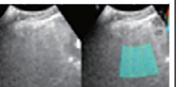
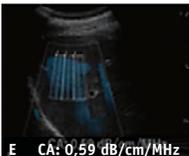
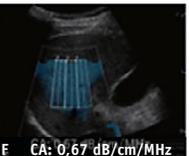
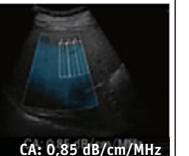
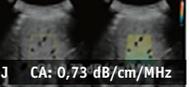
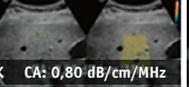
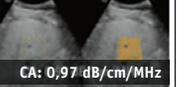


Figura 13 - Avaliação da dispersão.

### 12.4.4. SPEED OF SOUND ESTIMATION (SSE)

O parâmetro de atenuação da Aixplorer quantifica a velocidade do som no fígado para estimar a presença e gradação da esteatose. Esta técnica se baseia no princípio de que a velocidade de uma onda de ultrassom é menor no fígado com esteatose do que naquele normal. Pequenos estudos sugerem que é um método com boa reprodutibilidade. Foi sugerido um ponto de corte de 1.537mm/μs.

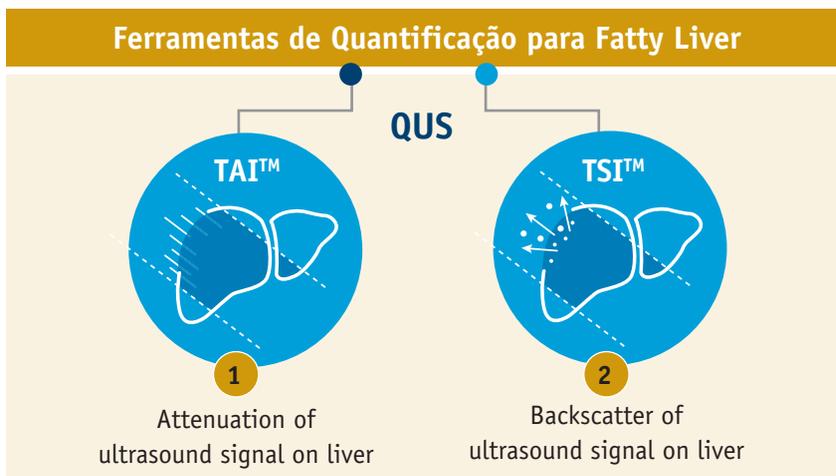
Tabela 13A - IMAGENS DE ATENUAÇÃO GUIADAS POR ULTRASSOM COM COEFICIENTES DE ATENUAÇÃO

	Normal	Leve	Moderada	Acentuada
ATI (Canon Medical Systems)	 A CA: 0,56 dB/cm/MHz	 B CA: 0,67 dB/cm/MHz	 C CA: 0,76 dB/cm/MHz	 D CA: 0,86 dB/cm/MHz
UGAP (GE Healthcare)	 E CA: 0,59 dB/cm/MHz	 F CA: 0,67 dB/cm/MHz	 G CA: 0,77 dB/cm/MHz	 H CA: 0,85 dB/cm/MHz
TAI (Samsung Medison)	 I CA: 0,62 dB/cm/MHz	 J CA: 0,73 dB/cm/MHz	 K CA: 0,80 dB/cm/MHz	 L CA: 0,97 dB/cm/MHz

CA: Coeficiente de Atenuação

### 12.4.5. QUS (QUANTIFICAÇÃO POR US) DA SAMSUNG MEDISON (TAI™ E TSI™)

As duas ferramentas de quantificação da Samsung, Tissue Attenuation Imaging (TAI™) e Tissue Scatter distribution Imaging (TSI™), medem a atenuação ou a retrodifusão



dos sinais de ultrassom para avaliar o grau de esteatose hepática, respectivamente. As características mostradas por cada um desses princípios de medição ultrassonográfica mudam à medida que a esteatose hepática avança.

### O que é TAI™ (Tissue Attenuation Imaging)?

É uma medida quantitativa da atenuação tecidual para avaliar o grau de esteatose hepática:

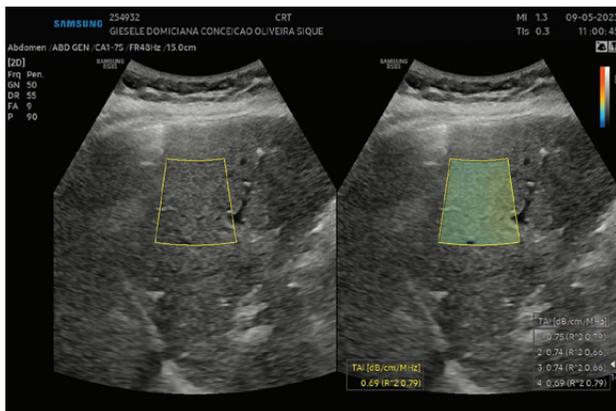
- TAI™ quantifica a atenuação do tecido por US dentro de um grande ROI, usando um mapeamento colorido em tempo real e uma medição numérica. (figura 14)
- Unidade do CA (Coeficiente de Atenuação): dB/cm/MHz (quanto os sinais dos US são atenuados por dB por cm e por 1MHz transmitido por feixe dos US).
- Ao filtrar os vasos e artefatos fortes, a confiabilidade das medições é aumentada.

### O que é TSI™ (Tissue Scatter Distribution Imaging)?

É a análise quantitativa da distribuição de sinais dispersos da imagem de ultrassom. (figura 15)

- Coeficiente de retrodifusão: nenhuma unidade (obtido pela estimativa do desvio relativo entre o fígado gorduroso e o fígado normal)
  - Uma grande quantidade de ruído de dispersão → alta TSI
  - Uma pequena quantidade de ruído de dispersão → baixa TSI
- Fígado adiposo: Uma quantidade relativamente maior de ruído de dispersão do que o fígado normal → alta TSI
- Analisa quantitativamente o desvio dos sinais dos ultrassons na esteatose hepática em comparação com o fígado normal.

**Figura 14 - TAI™ (Tissue Attenuation Imaging)**



**Figura 15 - TSI™ (Tissue Attenuation Imaging)**



### 12.4.6. ULTRASOUND DERIVED FAT FRACTION (UDFF)

O Ultrasound Derived Fat Fraction (UDFF) é uma nova tecnologia disponível no sistema de ultrassom ACUSON Sequoia (Siemens) para quantificar a gordura no fígado. A Fração de Gordura Derivada de Ultrassom fornece um índice de gordura hepática em uma região de interesse (ROI) posicionada dentro do fígado pelo usuário.

O índice UDFF é estimado a partir do Coeficiente de Atenuação (AC) e do Coeficiente de Dispersão (BSC). O índice UDFF resultante é exibido em porcentagem (%) e tem um intervalo de 0 100%. O índice UDFF exibe uma relação linear com o conteúdo de gordura de tal forma que quanto maior o valor do índice UDFF, maior é o nível de gordura dentro do fígado.

O UDFF fornece uma utilidade clínica semelhante à Fração de Gordura de Prótons de Ressonância Magnética (MRI-PDFF) para determinar a esteatose hepática.

Com um tempo total de exame inferior a 1 minuto, a Fração de Gordura Derivada de Ultrassom é uma ferramenta de medição para auxiliar os médicos no gerenciamento de pacientes adultos como parte de uma avaliação geral da esteatose hepática.

#### 12.4.6.1. Cálculo da UDFF

O valor do índice UDFF é calculado a partir dos valores CA e BSC. Estes valores são determinados comparando o conteúdo de frequência dos sinais de eco retrodifusão em diferentes profundidades dentro do tecido com o conteúdo de frequência de um tecido que imita o phantom de referência. Os valores CA e BSC do phantom de referência são pré-determinados. Esta comparação nos permite isolar a atenuação do tecido e estimar seu CA. Da mesma forma, a relação dos dois espectros de frequência, juntamente com o CA estimado desse phantom, pode ser usada para estimar o BSC da amostra do tecido. Após a estimativa do BSC, o valor para o índice UDFF é finalmente calculado a partir do BSC da amostra de tecido a 3 MHz usando um algoritmo matemático proprietário único. Este procedimento matemático (P) converte BSC no índice UDFF em unidades de porcentagem (BSC a 3 MHz é linearizado para fornecer o índice UDFF).

$$\text{BSC (3MHz)} \xrightarrow{\text{P}} \text{UDFF}$$

Ao contrário dos valores AC e BSC, o índice UDFF exibe uma relação linear com o conteúdo de gordura - à medida que o valor do índice UDFF aumenta, o mesmo ocorre com o nível de conteúdo de gordura. O índice UDFF demonstra utilidade clínica semelhante ao MRI-PDFF.

#### 12.4.6.2. Validando o UDFF

O índice UDFF é calculado a partir do CA e do BSC do fígado, usando um método de phantom de referência. Este método é repetível e reprodutível entre transdutores em adultos com DHGNA conhecido ou suspeito. Usando graus de esteatose histológica como referência, a precisão diagnóstica do índice UDFF na detecção da presença de esteatose (>5% hepatócitos) foi de 0,94 (0,85-0,98), o que é comparável à precisão diagnóstica do MRI-PDFF: 0,94 (0,81-0,98). A sensibilidade e especificidade da UDFF foram 0,84 (0,76-0,92) e 1,0 (1,0-1,0), respectivamente, em comparação com 0,80 (0,71-0,87) e 1,0 (1,0-1,0) para MRI-PDFF. Usando MRI-PDFF como referência, a precisão diagnóstica do índice UDFF na detecção da presença de esteatose (MRI-PDFF >5%) foi de 0,97 (0,93-0,99) com sensibilidade de 0,94 (0,87-0,97) e especificidade de 1,0 (1,0-1,0). O viés médio entre MRI-PDFF e o índice UDFF foi próximo a zero indicando boa concordância entre UDFF e MRI-PDFF; os limites de concordância foram de  $\pm 8,5\%$ . O coeficiente de correlação de Pearson foi de 0,87, indicando boa correlação entre UDFF e MRI-PDFF.

### 12.4.6.3. Comparando o UDFF com outras tecnologias de quantificação de gordura

Atualmente, a modalidade de imagem não invasiva mais amplamente aceita para caracterizar o conteúdo de gordura no fígado é a MRI-PDFF. MRI-PDFF é um biomarcador de imagem quantitativa que permite uma avaliação quantitativa precisa, repetível e reprodutível da gordura hepática em todo o fígado. MRI-PDFF fornece um número específico de teor de gordura, em porcentagem, entre 1-100%. O custo, o tempo de exame e a facilidade de disponibilidade tornam o uso rotineiro do MRI-PDFF um desafio, assim outras ferramentas de quantificação de gordura mais econômicas e amplamente disponíveis foram desenvolvidas - mas como elas se comparam?

O parâmetro de atenuação controlada, ou CAP, estima o decaimento da energia de ultrassom e, em seguida, a analogia com a estimativa do coeficiente de atenuação. O valor obtido do CAP (exibido em decibéis por metro [dB/m]) junto com a etiologia proposta pelo paciente, é então traçado para determinar um estágio de esteatose correspondente ao da histologia. Por exemplo, um paciente com um valor CAP de 305 dB/m com uma etiologia DHGNA/EHNA é classificado como sendo um grau de esteatose S1 com uma faixa de teor de gordura correspondente de 5-33%.

Surgem técnicas de imagem por ultrassom que se baseiam na medição do nível de atenuação para determinar o teor de gordura hepática. Assim como no Fibroscan e ao contrário do MRI-PDFF, não determinam um percentual de gordura, mas sim o coeficiente de atenuação resultante, que é graduado em relação ao teor de gordura - quanto mais alto o coeficiente de atenuação, maior o grau de gordura contido no fígado. Estas técnicas fornecem um resultado semelhante ao CAP, na medida em que o valor do coeficiente de atenuação é então atribuído a uma classificação (S0, S1, etc.) com uma faixa de gordura associada.

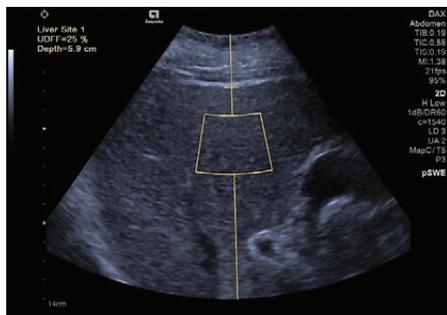
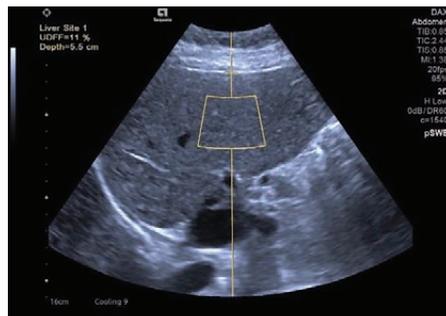
O UDFF é único na medida em que mede tanto a atenuação quanto a retrodispersão e depois utiliza esses resultados para calcular um índice UDFF. O índice UDFF é exibido em porcentagem e demonstra uma utilidade clínica semelhante à do MRI-PDFF. Como o UDFF utiliza a mesma unidade e critérios de classificação >5% que o MRI-PDFF, não há necessidade de converter o resultado ou consultar um gráfico para determinar o teor de gordura hepática.

Um nível normal de gordura hepática índice UDFF é menor ou igual a 5% (figura 16) enquanto um valor anormal do índice UDFF está acima desse limite (figura 17, figura 18).

**Figura 16** - Um fígado normal contém uma pequena quantidade de gordura - menor ou igual a 5%. Um valor normal do índice UDFF utiliza o mesmo limiar.



**Figura 17** - A medição anormal do índice UDFI está acima do limite de 5%.



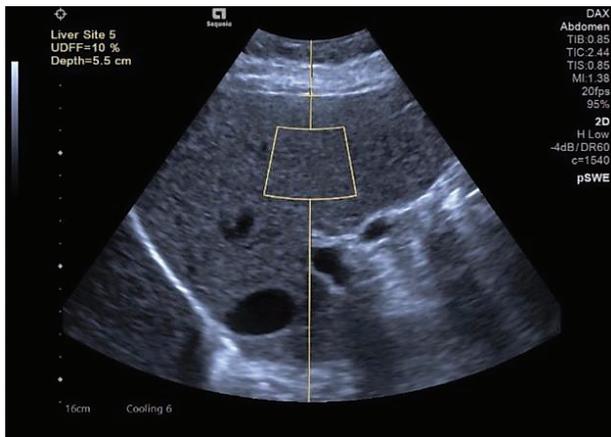
**Figura 18** - Como a doença hepática gordurosa não alcoólica é geralmente vista em pessoas com sobrepeso ou obesas, o transdutor abdominal profundo (DAX) é uma ferramenta útil para ajudar a penetrar no fígado. Uma medida anormal do índice UDFI de 25% é observada neste paciente com IMC elevado.

## 12.5. PROTOCOLO DE ESCANEAMENTO DOS SISTEMAS DE QUANTIFICAÇÃO DE GORDURA HEPÁTICA

Para realizar uma medição, o paciente deve jejuar por pelo menos 4 horas antes do exame. Posicionar o paciente em decúbito dorsal ou lateral esquerdo leve (30°) com o braço direito levantado acima da cabeça. Este é o posicionamento ideal para melhorar o acesso intercostal. Colocar o transdutor perpendicular (90°) à superfície da pele usando uma boa quantidade de gel. Os transdutores que não são perpendiculares terão um ângulo de transdutor inadequado e podem resultar em valores de medição artificialmente baixos. Selecione uma área livre de artefatos dentro do lóbulo direito do fígado para colocar a região de interesse (ROI). Uma área livre de artefatos é definida como uma área livre de vasos, grandes dutos hepáticos, refletos brilhantes e sombras de costelas. Assegure-se de que a cápsula hepática esteja alinhada plano/paralelo com a interface ecogênica da cápsula hepática ao colocar o ROI e de que a amostra seja colhida pelo menos 1,5 a 2cm abaixo da cápsula hepática (figura 19). Faça o paciente respirar normalmente até que você esteja pronto para adquirir sua medida. Quando desejar ativar a medição, peça ao

paciente para suspender/parar a respiração. O paciente pode retomar a respiração normal assim que o tom audível for ouvido, indicando que a aquisição está completa (figura 19).

**Figura 19** - Para garantir o posicionamento adequado do ROI, alinhe o marcador "+" da linha de amostra paralela à cápsula hepática. O alinhamento do marcador de amostra coloca o ROI na profundidade recomendada de 1,5-2cm abaixo da cápsula hepática, bem como garante que a amostra seja colocada na posição perpendicular adequada ideal para a aquisição.



Recomenda-se a aquisição de 5-10 amostras de medição (de acordo com o fabricante) para um estudo de exame completo. Uma vez obtidas todas as medições, o relatório do paciente exibirá cada medição individual com a profundidade associada, bem como a Média, Mediana, Desvio Padrão, Faixa Interquartil (IQR), e Razão IQR/Mediana para todas as medições adquiridas (figura 20).

**Figura 20** - O número total de aquisições e dados associados será exibido no relatório do paciente. A Siemens Healthineers recomenda 5 aquisições separadas para um exame UDFF completo.

	Liver Site 1	
	UDFF	Depth
	%	cm
1	7	5,7
2	11	5,5
3	10	5,5
4	8	5,5
5	8	5,5
Mean	8,8	
Std Dev	1,6	
Median	8,0	
IQR	3,0	
IQR/Median	0,4	
<b>Overall Statistics</b>		
Mean	8.8 %	
Std Dev	1.6 %	
Median	8.0 %	
IQR	3.0 %	
IQR/Median	0.4	

## 12.6. CONCLUSÃO

Muitos dos novos sistemas de ultrassons são capazes de estimar com a mesma máquina a rigidez do fígado (elastografia) e a quantificação da esteatose. Quando estes achados são combinados à avaliação morfológica pelo modo B e à avaliação do fluxo sanguíneo pelo Doppler, temos a avaliação multiparamétrica do fígado. Trata-se de uma ferramenta poderosa para estudo não invasivo das doenças hepáticas.

Futuramente, ferramentas para avaliação de inflamação hepática estarão validadas na prática clínica e irão se juntar à avaliação multiparamétrica hepática.

Em conclusão, a quantificação da esteatose hepática utilizando ultrassons é um bom método para a prática diária. O custo mais baixo que o da RM e a acurácia maior que a do US modo-B isolado tornam estes métodos úteis para o grande número de pacientes com esteatose hepática.

## 12.7. REFERÊNCIAS

1. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 10:686-690
2. International Diabetes Federation. *Diabetes: Facts and Figures*. 2019. Available online: <http://www.idf.org/> [Accessed: 30 June 2019]
3. Palmentieri B, de Sio L, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern onultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Digestive and Liver Disease*. 2006;38:485-489
3. Mathiesen UL, Franzen LE, Aselius H, et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Digestive and Liver Disease*. 2002;34:516-522
5. Gaitini D, Baruch Y, Ghersi E, et al. Feasibility study of ultrasonic fatty liver biopsy: Texture vs. attenuation and backscatter. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2004;30:1321-1327
6. Mihăilescu DM, Gui V, Toma CI, et al. Computer aided diagnosis method for steatosis rating in ultrasound images using random forests. *Medical Ultrasonography*. 2013;15:184-190
7. Xia MF, Yan HM, He WY, et al. Standardized ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate to quantify liver fat content: An improvement method. *Obesity*. 2012;20: 444-452
8. Zhang B, Ding F, Chen T, et al. Ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate for quantifying liver fat content. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20:17985-17992
9. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2013;10:666-675
10. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082-1090
11. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): A novel VCTETM guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: Preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2010;36:1825-1835
12. Sasso M, Audièrè S, Kemgang A, et al. Liver steatosis assessed by controlled attenuation parameter (CAP) measured with the XL probe of the FibroScan: A pilot study assessing diagnostic accuracy. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016;42:92-103
13. de Lédighen V, Vergnol J, Capdepon M, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. *Journal of Hepatology*. 2014;60:1026-1031
14. Lupşor-Platon M, Feier D, Stăfănescu H, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter measured by transient elastography for the non-invasive assessment of liver steatosis: A prospective study. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2015;24:35-42
15. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;29:1470-1476
16. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1717-1730

17. Shi KQ, Tang JZ, Zhu XL, et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 29:1149-1158
18. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of Hepatology*. 2017;66: 1022-1030
19. Park CC, Nguyen P, Hernandez C. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy- proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017;152:598-607
20. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology*. 2016; 150:626-637
21. Caussy C, Alqiraish MH, Nguyen P, et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology*. 2018;67: 1348-1359
22. Wong VWS, Petta S, Hiriart JB, et al. Validity criteria for the diagnosis of fatty liver by M probe-based controlled attenuation parameter. *Journal of Hepatology*. 2017;67:577-584
23. Tamaki N, Koizumi Y, Hirooka M, et al. Novel quantitative assessment system of liver steatosis using a newly developed attenuation measurement method. *Hepatology Research*. 2018;48: 821-828
24. Fujiwara Y, Kuroda H, Abe T, et al. The B-mode image-guided US attenuation parameter accurately detect hepatic steatosis in chronic liver disease. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2018;44(11):2223-2232
25. Sporea I, Băldea V, Lupuşoru R, et al. Value of Viscosity, Viscoelasticity and Attenuation Measurement Using Shear Wave Ultrasound Elastography. Oral Presentation. Granada, Spain: Euroson; 2019
26. Park J, et al. *Korean J Radiol* 2022;23(1):13-29 <https://doi.org/10.3348/kjr.2021.0112>



**“Estas técnicas têm a vantagem de detectar alterações da elasticidade dos tecidos que ocorrem em várias condições patológicas e são capazes de fornecer informações qualitativas e quantitativas que servem para fins de diagnóstico e prognóstico.”**

As técnicas de elastografia baseadas em ultrassom têm recebido uma atenção especial nos últimos anos para a avaliação não invasiva das propriedades mecânicas dos tecidos. Estas técnicas têm a vantagem de detectar alterações da elasticidade dos tecidos que ocorrem em várias condições patológicas e são capazes de fornecer informações qualitativas e quantitativas que servem para fins de diagnóstico e prognóstico.

Para aplicações hepáticas e especialmente para a avaliação não invasiva da fibrose hepática, a elastografia baseada em ultrassom tem mostrado resultados promissores. Recentemente foram desenvolvidos novos métodos de ultrassom capazes de avaliar quantitativamente o teor de gordura hepática. Com isso um exame ultrassonográfico que conceitualmente é o exame inicial, de triagem, se transforma em uma avaliação de alta qualidade com informações que vão direcionar o seguimento e o raciocínio clínico, muitas vezes encurtando caminhos para o diagnóstico e tratamento.

Dr. Dimas Carnaúba