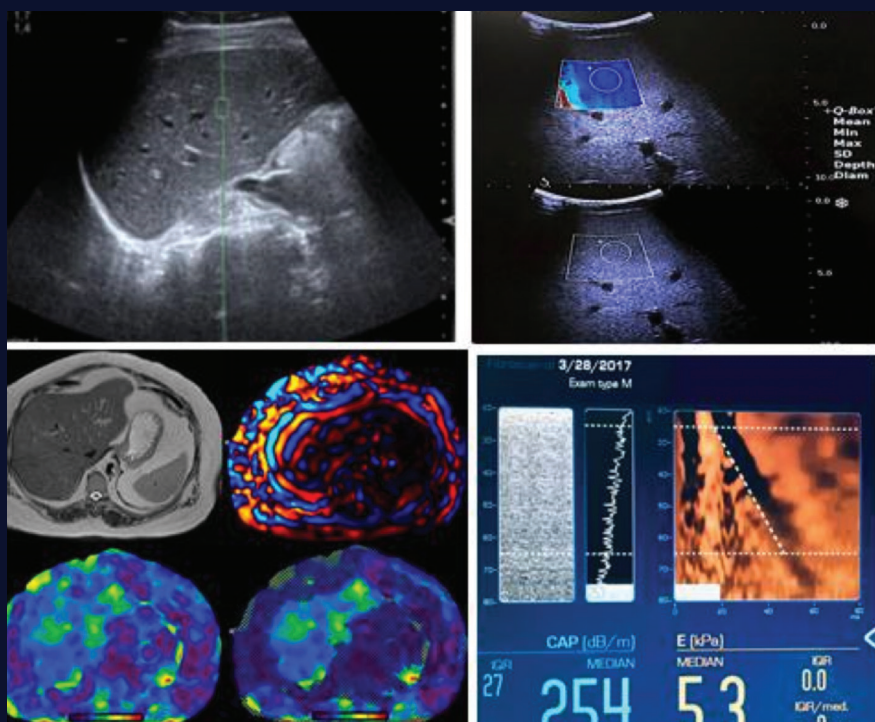


# ELASTOGRAFIA HEPÁTICA

Guia Prático



DIMAS CARNAÚBA JUNIOR  
PAULO ROBERTO ABRÃO FERREIRA  
SIMONE BARROS TENORE  
VERA CAVALCANTE MAGALHÃES

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**

1ª EDIÇÃO

SÃO PAULO  
2020

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Elastografia hepática : guia prático [livro eletrônico] / Dimas Carnaúba Junior ... [et al.]. -- 1. ed. -- São Paulo : CRT DST/Aids, 2020. 1 Mb ; PDF

Outros Autores: Paulo Roberto Abrão Ferreira, Simone Barros Tenore, Vera Cavalcante Magalhães  
Bibliografia  
ISBN 978-65-87964-00-3

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

20-38717

CDD-616.3623  
NLM-WI 703

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Hepatites virais : Medicina 616.3623

Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964

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

## 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 edição deste Guia Prático sobre Elastografia Hepática, foi motivada pelo desejo de 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 recentemente incorporada nas diretrizes nacionais e internacionais para a gestão das hepatites virais crônicas. Tem também aplicações noutras condições que envolvam o fígado, para além da hepatite crônica e mais recentemente na avaliação de outros órgãos.

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 Carnaúba Junior e Paulo Roberto Abrão Ferreira**

## EDITORES

### DIMAS CARNAÚBA JUNIOR

Médico Infectologista

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

Hospital de Transplantes “Euryclides de Jesus Zerbini” – São Paulo.

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

### 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

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

## COMISSÃO CIENTÍFICA

Dimas Carnaúba Junior

Patrícia Maria Bezerra Xavier

Paulo Roberto Abrão Ferreira

Simone Barros Tenore

Vera Cavalcante Magalhães

## 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 Emilio 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 FERNANDES SOUZA**

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

## **JOSÉ DAVID URBAEZ BRITO**

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

## **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.

## **MONICA 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

3

Apresentação

5

Prefácio

13

Capítulo 1 - Introdução à elastografia, princípios e técnicas de elastografia

25

Capítulo 2 - Biópsia hepática vantagens e desvantagens

31

Capítulo 3 - Escores de biomarcadores para estadiamento da fibrose hepática

39

Capítulo 4 - Como avaliar a qualidade do resultado da elastografia hepática

47

Capítulo 5 - Elastografia hepática na prática clínica

65

Capítulo 6 - Elastografia hepática em outras hepatopatias

73

Capítulo 7 - Elastografia hepática: prognóstico e complicações da cirrose

83

Capítulo 8 - Elastografia hepática para seguimento pós tratamento

97

Capítulo 9 - Elastografia Hepática por Ressonância Nuclear Magnética

113

Capítulo 10 - Elastografia além do fígado

137

Capítulo 11 - Elastografia do Sistema Musculoesquelético





# 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 dez anos, as técnicas de elastografia através de onda de cisalhamento (*shear wave*) têm sido amplamente aplicadas no estadiamento da fibrose em pacientes com doença hepática crônica. Essas técnicas são métodos não invasivos, seguros, reprodutíveis e com boa acurácia, na avaliação de fibrose hepática.

As alterações mecânicas que ocorrem no fígado como consequência da deposição de fibrose hepática levam a aumento da rigidez do órgão, que podem ser detectadas qualitativamente pelo exame físico. 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 (1, 2). 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 (1). O princípio físico quantificado na elastografia, geralmente, é a velocidade da onda de cisalhamento (2) 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) (1). 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  $1000 \text{ kg / m}^3$  (3).

## 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 (< 30 m/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)] (2, 4). 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 tradicionais. 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 (5). Deste modo, os métodos de elastografia por ultrassonografia, disponíveis até o momento, empregam técnicas para medir as deformações internas de cisalhamento do tecido, resultantes de uma força aplicada (1). 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 (6), 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 6,5 cm da pele, com um volume de 1 x 2 cm. Isto equivale a aproxi-

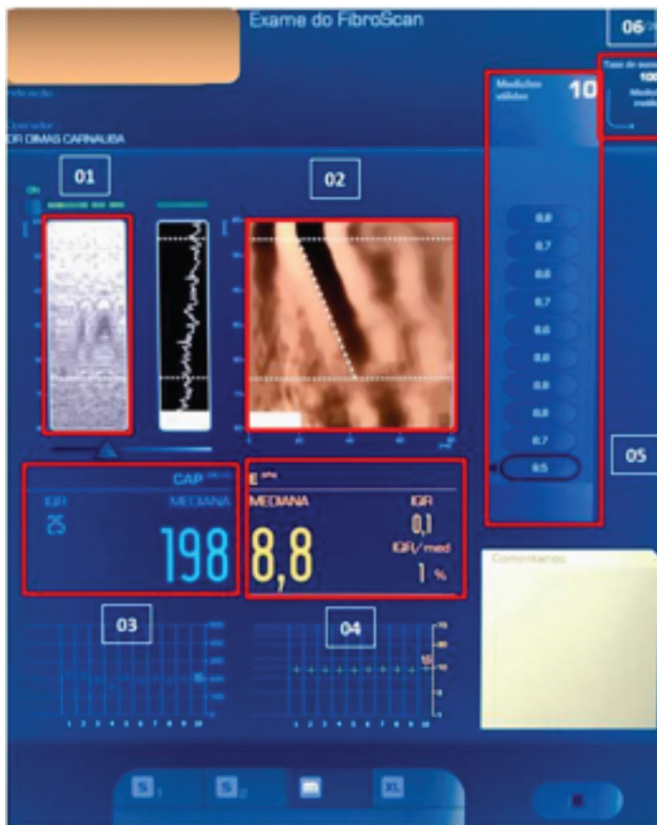
madamente 1/500 do volume hepático, extensão significativamente maior do que a de um fragmento obtido através da biópsia hepática (1/50.000). A sonda XL, possui frequência de ultrassom de 2,5 MHz para medição de 3,5 a 7,5 cm, e usada quando a distância da pele à capsula do fígado é  $> 2,5$ cm. O *software* 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 5,0 cm, é usualmente indicada para uso em crianças, quando o diâmetro torácico é menor que 75 cm. A versão mais recente da elastografia transitória, disponível no sistema FibroScan® 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 (7).

### 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 ( $9^{\circ}$  ao  $11^{\circ}$ ), no nível em que uma biópsia hepática seria executada. O operador, com auxílio da imagem ecográfica, localiza uma parte do fígado com, pelo menos, 6 cm 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 ( $IQR/LSM \leq 30\%$ ) (8), 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 75 KPa, 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.



01. Imagens ultrassônicas
02. Elastograma
03. Resultado do CAP
04. Resultado da dureza
05. Número e lista das medidas válidas (KPa)
06. Medições inválidas e índice de êxito

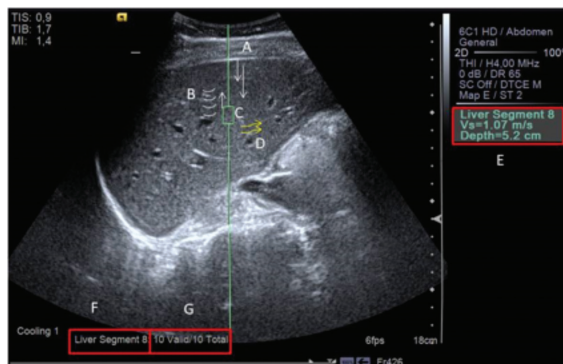
Trata-se de método com elevada concordância intra e interobservador, com coeficiente de correlação interclasse de 0,98 (IC95% 0,977 – 0,987). No entanto, a concordância interobservador foi significativamente menor em pacientes com IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$ , com esteatose em  $\geq 25\%$  dos hepatócitos,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

### 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. No mesmo, 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  $10 \times 6\text{mm}$ . 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 em m/s a rigidez dos tecidos, que é inversamente proporcional às características elásticas desse tecido. Como na ET, nenhum elastograma é criado. No entanto, as imagens ultrassonográficas são usadas para orientar a colocação do ROI, e a mensuração pode ser feita, quando necessário, em casos em que há presença de ascite (1), 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. Da mesma forma que na ET a confiabilidade do resultado é obtida com IQR/mediana menor 30%. 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.

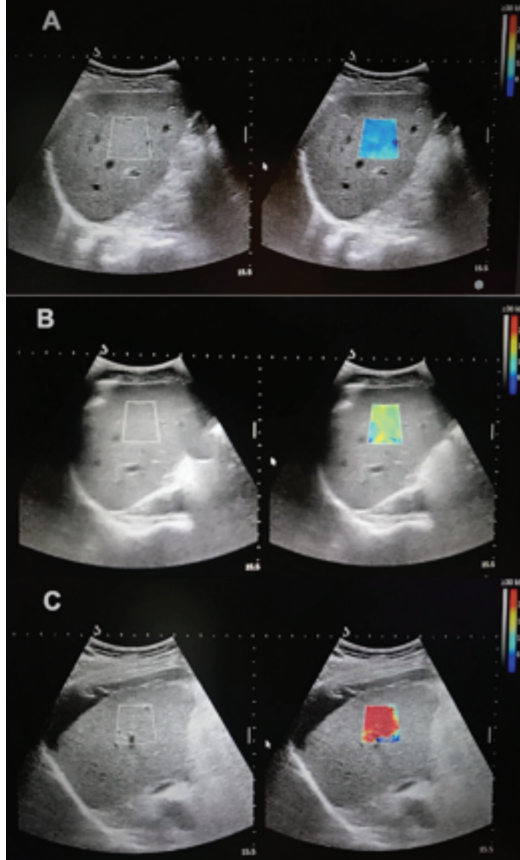
Nos últimos anos, vários equipamentos foram desenvolvidos, aplicando a pSWE. Assim, pequenos detalhes podem ser diferentes, em particular, na medida usada na aferição da velocidade de onda de cisalhamento e, dessa forma, os valores de referência devem ser validados para cada aparelho e para cada etiologia 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 (1). Trata-se de método em que as ondas são criadas em profundidades crescentes no tecido, a uma velocidade ultrarrápida. A propagação dessas ondas são 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 (1, 2, 10), conforme demonstrado na figura 3.

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 3. 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 e (C) Cirrose.*



### 1.3.2.3 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 (1, 11, 12):

- 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, 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 2 cm, e no máximo 6 cm abaixo da cápsula do fígado;
- a aquisição deve ser feita no final da expiração, 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.

#### **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. Embora 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. Também a hepatite tóxica aguda aumenta a velocidade de propagação da onda de cisalhamento. Para pacientes com medidas da elastografia hepática falsamente elevadas 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 (1, 12, 13). A esteatose hepática causa atenuação do pulso ARFI e pode levar a uma maior variabilidade nas medidas. Embora teoricamente não afete o SWS, com base nos métodos ARFI atuais em uso clínico, indicam que a esteatose aumenta a viscoelasticidade, que também pode afetar o SWS. Estudos publicados têm resultados conflitantes (1).

## 1.5 MENSAGENS FINAIS

### 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, 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 2,0 cm abaixo da cápsula do fígado para evitar artefatos de reverberação. A localização ideal para geração máxima de onda de cisalhamento é de 4,0 - 4,5 cm 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 para m / s, deve ser < 0,15 para um conjunto de dados precisos.

## 1.6 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. Petitsclerc 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.

# 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 [1]. 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 [2]. 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 [2].

## 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 [3, 4]. 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 [5].

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 [6-8].

## 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 ava-



liação 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 [9, 10]. O comprimento ideal da biópsia é um assunto de intenso debate, porque para algumas doenças um diagnóstico preciso não é possível com amostras pequenas. Não há tamanho de biópsia “ideal” uniformemente aceito mas, em geral, amostras entre 10 e 25 mm são consideradas aceitáveis. [11].

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 (2, 12). 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 (12).

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 [9, 13]. 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% [10, 11, 14]. 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 [11]. 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 [2]. 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 e desvantagens da biópsia hepática

<b>VANTAGENS</b>	
<b>Geral</b>	<b>Transplante de fígado</b>
<b>Diagnósticos, graus e estágios:</b>	<b>Identifica rejeição celular aguda</b>
<b>Hepatite C</b>	<b>Define recorrência da doença original</b>
<b>Hepatite B</b>	<b>Identifica fibrose progressiva</b>
<b>Esteatohepatite</b>	<b>Diagnostica outros processos hepáticos</b>
<b>Hepatite autoimune</b>	
<b>Avalia testes anormais de função hepática</b>	
<b>Identifica hepatotoxicidade</b>	
<b>Esclarece diagnósticos incertos</b>	
<b>Confirma a etiologia das massas hepáticas</b>	
<b>Define o grau de atividade necroinflamatória</b>	
<b>Diferencia a fibrose da cirrose</b>	

<b>DESVANTAGENS</b>	
<b>Geral</b>	<b>Dor no ombro</b>
<b>Invasivo</b>	<b>Neuralgia</b>
<b>Acessibilidade ao procedimento</b>	<b>Hipotensão</b>
<b>Necessidade de treinamento</b>	<b>Sangramento</b>
<b>Testes repetidos</b>	<b>Pneumotórax</b>
<b>Custo</b>	<b>Hemotórax</b>
	<b>Hemobilia</b>
<b>Amostra</b>	<b>Lesão da árvore biliar / vesícula biliar</b>
<b>Erro de amostragem</b>	<b>Perfuração de órgão oco</b>
<b>Variações intra e interobservadores na interpretação</b>	<b>Bacteremia</b>
<b>Comprimento e largura do espécime</b>	<b>Abscesso</b>
	<b>Sepse</b>
<b>Paciente</b>	<b>Quebra da agulha de biópsia</b>
<b>Dor no local</b>	<b>Morte</b>

*Referências 2,9-14,15*

## 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, Bireddinc 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, Veitsman E, et al. Prevalence and characteristics of pain induced by percutaneous liver biopsy. *Anesth Analag*. 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 BARROS TENORE

PAULO ROBERTO ABRÃO FERREIRA



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 (1). 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 (2). 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 patentado, 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)* =  $AST (/LSN)/\text{plaquetas } (10^9/L) \times 100$

*FIB-4* = idade (anos) x  $AST \{U/L\}/(\text{plaquetas } [10^9/L] \times (ALT \{U/L\})^{1/2}$

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

Revisão sistemática, incluindo 172 estudos em hepatite C (3) observou uma acurácia considerada boa para o FibroTest® e APRI, considerando fibrose significativa e cirrose, respectivamente. Uma metanálise (4) 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 (5). Em um grande estudo comparativo, com 510 pacientes monoinfectados com hepatite B ou C, comparados para o

estadiamento de fibrose, o desempenho diagnóstico dos escores de biomarcadores (FibroTest<sup>®</sup>, FibroMeter<sup>®</sup>, and HepaScore<sup>®</sup>) foram similares entre hepatite B e C, ambos com boa acurácia (6).

Em pacientes coinfectados 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 (7). Testes patenteados, como FibroTest<sup>®</sup>, FibroMeter<sup>®</sup> e HepaScore<sup>®</sup>, superaram os testes patenteados na coinfeção 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<sup>®</sup> e HepaScore<sup>®</sup>, que utilizam a bilirrubina total em seus escores. O atazanavir pode elevar os níveis de bilirrubina, o que pode levar a resultados falso-positivos (8).

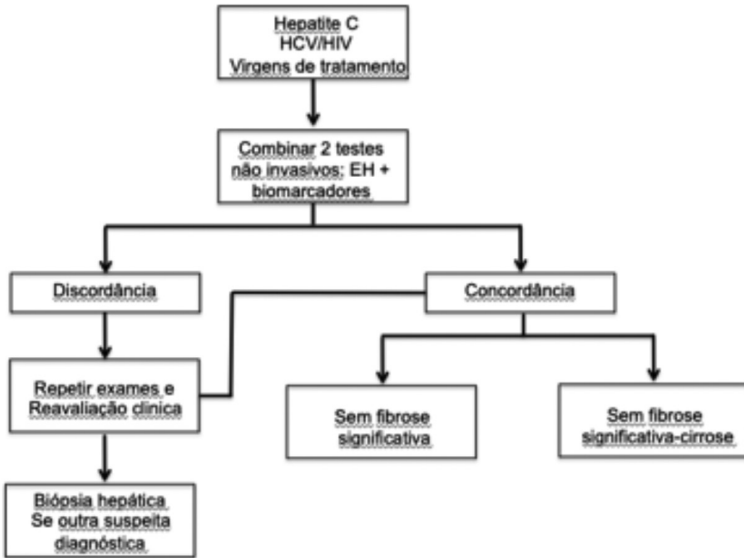
Em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), o *NAFLD fibrosis score* (NFS) é, atualmente, o escore de biomarcadores mais estudado e validado (9). O NFS parece ter desempenho melhor em caucasianos, quando comparados aos asiáticos, provavelmente relacionado a distribuição de gordura 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 (10). 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<sup>®</sup>, para aumentar a acurácia diagnóstica em pacientes com hepatite C (10). Há várias publicações analisando algoritmos com a combinação de elastografia e biomarcadores, (11) ou a combinação de biomarcadores (12). 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 (13). 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



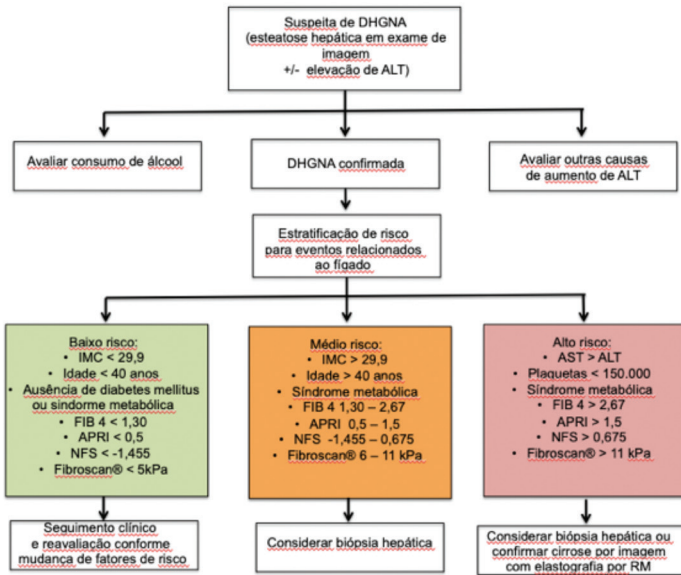
EH: elastografia hepática

Adaptado de Boursier J et al. (11)

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 significativa, 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 (14) 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*



Adaptado de Rinella ME et al (14)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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, Chevaillier A, et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008;41:10–18.
3. 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.
4. 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 fibrovic 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 Hgado. *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 BARROS 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 significativa. 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 (1).

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 (2). Para a elastografia transitória, 100 exames devem ser considerados como treinamento mínimo requerido para habilitação do operador (3). 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 (1,4).

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 45 cm, S2 para crianças com diâmetro torácico entre 45 e 75 cm, 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 grande 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 (5). 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 (6). 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 caféina e tabaco (7). O paciente deve ficar de 10 a 20 minutos em repouso, antes do exame, pois a atividade física aumenta a rigidez hepática (8).

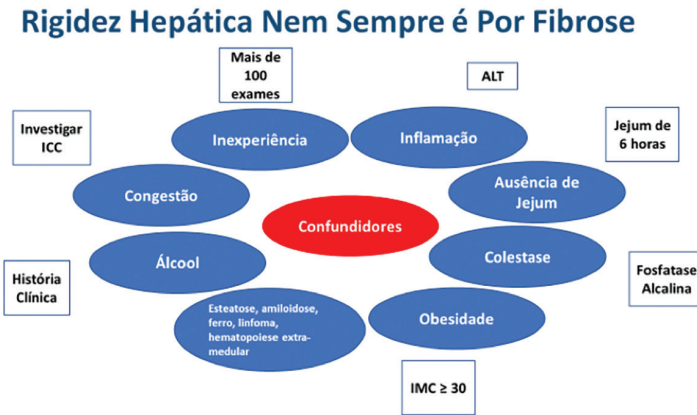
#### 4.3 QUEM DEVE INTERPRETAR OS RESULTADOS OBTIDOS?

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 (9). 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).

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 5,5 kPa (percentil 95 de 6,7 kPa). 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 (10). Para pSWE, na maioria dos estudos, os valores normais variam de 1,07 a 1,16 m/s. A distância da pele à cápsula hepática pode influenciar esse resultado (11). Resultados normais de 2D-SWE foram observados de 4,5 a 5,5 kPa (percentil 95 de 6,2 kPa) (12). 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 (13).

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 (14).

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% (15) ou o desvio padrão menor ou igual a 30% da média de, no mínimo, dez medidas válidas (16). 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% (17).

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 transiente 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, Zacheval 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 URBAEZ BRITO

ROSAMAR EULIRA FONTES REZENDE

CRISTIANE ALVES VILLELA-NOGUEIRA



## 5. ELASTOGRAFIA NA HEPATITE B

José David Urbaz Brito

### 5.1 INTRODUÇÃO

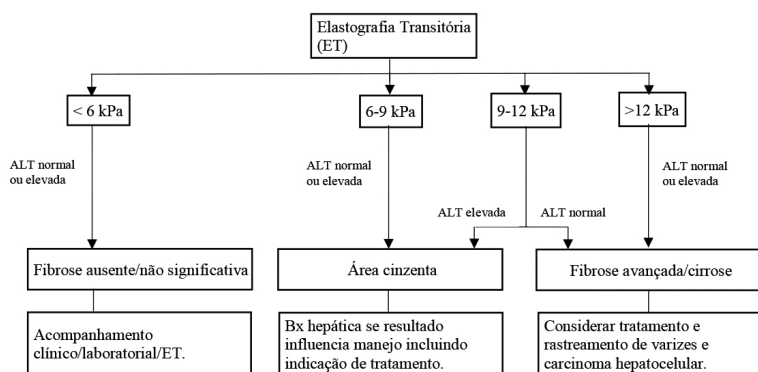
Para o manejo da infecção crônica pelo vírus da hepatite B (ICVHB) o estabelecimento da lesão hepática é indispensável. Nesse sentido, desde 2003, métodos elastográficos baseados em ultrassom (1), tais como a elastografia transitória (ET), a *point shear wave elastography* (pSWE) ou *acoustic radiation 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 (2,3,4,5).

#### 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 (6), constatou-se que para a fibrose F4 com ponto de corte de 13,01 kPa, 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) (7). Em duas meta-análises mais recentes (8,9) esses resultados foram confirmados para cirrose, com pontos de corte otimizados (média e mediana) de 12,2 e 12,4 kPa. 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 ( $\geq$  F2) o desempenho da ET teve menos acurácia com AUCS para pontos de corte otimizados de 7,2 a 7,25 kPa que oscilaram de 0,84 a 0,88 (6,8,9), SS de 78 e 80,6%, ES de 81 e 82,4%(8,9), 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 que 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 (10). Por este motivo, o conhecimento do nível de ALT deve ser considerada 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 (1, 2). ALT elevada se restringe a menos de 5 vezes o valor máximo normal (VMN para homem: 29-33/ mulheres:19-25 UI/L) (11).



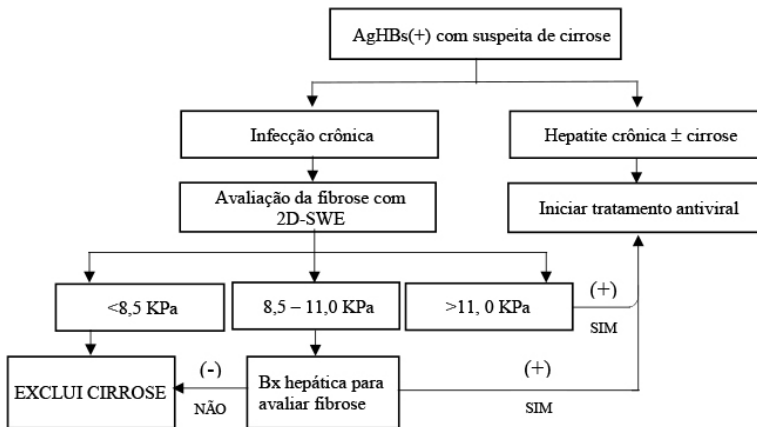
### 5.1.2 POINT SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY OU ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE QUANTIFICATION.

Vários estudos demonstraram que a ARFI tem acurácia semelhante à ET (5,12,13,14,15), 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 1,92 m/s (12,15), com sensibilidade de 85% e especificidade de 92,45%, em estudo mais recente (15). Para fibrose significativa ( $\geq F2$ ), há um declínio da acurácia para AUC de 0,79 e 0,861 com pontos de corte entre 1,34 e 1,59 m/s (12,15), com decréscimo da sensibilidade e especificidade para 67,57% e 85,71%, respectivamente (15). Assim pode-se recomendar este método como muito útil na exclusão de cirrose (5), 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) (16), verificou que, no caso da cirrose, para ponto de corte de 11,12 kPa a 2D-SWE possui uma sensibilidade de 88%, especificidade de 86% e AUC de 0,93, mostrando uma acurácia excelente, enquanto que para fibrose significativa, com ponto de corte de 8,04 kPa, o método tem uma sensibilidade de 84%, especificidade de 81% e AUC de 0,85. No entanto, houve grande heterogenicidade 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) (17,18). Assim sendo, a 2D-SWE deve ser considerado um método excelente para identificar pacientes com cirrose com ICVHB (5) e para tanto foi elaborado o algoritmo mostrado na Figura 2.

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



### 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. EASLALAH 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 Guidelines 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. Šimundić 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 Kneegt RJ, et al. Acoustic radiation force impulse 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 radiation 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 multicenter 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 considerada a principal causa de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), bem como a principal indicação de transplante (TX) hepático no mundo (1).

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 (2).

A disponibilidade de métodos não invasivos baseados em elastografia ultrassônica, nos últimos 15 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 Européia e Latino Americana para Estudo do Fígado (EASL/ ALEH), Associação Asiático-Pacífico para Estudo do Fígado, bem como pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, no Brasil (PCDT). (3,4,5).

### **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®, EchoSens) (Fig.1A), seguida, em 2008, por uma nova modalidade, denominada de impulso de força de radiação acústica (ARFI), introduzida pela Siemens; classificada pela Federação Européia de Ultrassom em Medicina e Biologia (EFUMB), como elastografia de onda de cisalhamento pontual (pSWE) (Fig.1B). Em 2012, surge a elastografia bidimensional de onda de cisalhamento em tempo real (2D-SWE), implementada no aparelho de ultrassom Aixplorer® pela SuperSonic Imagine (Fig.1C). Desde então, tem sido crescente o número de novos aparelhos de ultrassom, de diversos fabricantes, com a tecnologia de pSWE e 2D-SWE. Alguns modelos ainda são pouco validados, com menor número de publicações comparando esses novos equipamentos com a biópsia hepática, devido a limitação atual de menor número de biópsias hepáticas na HCC, bem como com a ET, que tem sido considerada metodologia referencial (6).

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:

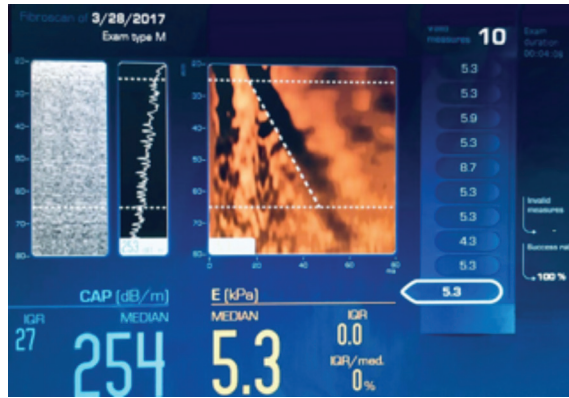


Figura 1B:

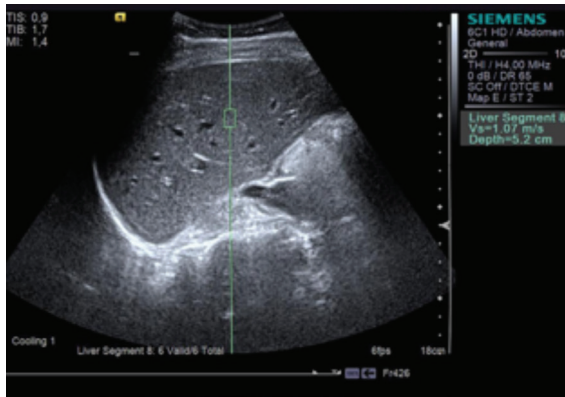
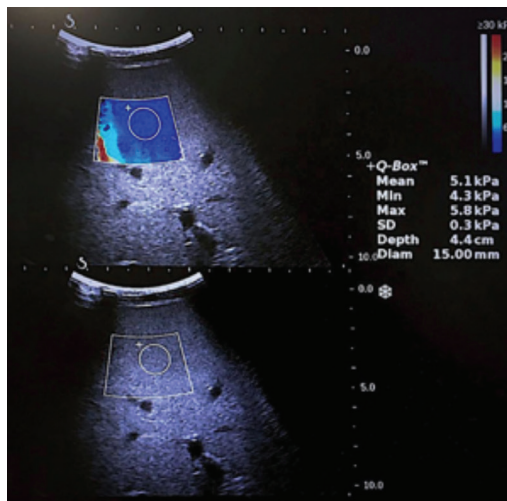


Figura 1C:



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 (7,8). Adicionalmente, tem sido recomendado, como parâmetro de qualidade dos exames de elastografia ultrassônica, que o intervalo interquartil sob a mediana das medidas (IQR/M) seja < 0,3 ou menor que 0,15 para medições realizadas em kPa ou m/seg, respectivamente. (8).

A EFSUMB recomenda a elastografia por onda de cisalhamento [ET Fibroscan®, pSWE/ARFI por VTQ® (Virtual Touch Quantification) e 2D-SWE por Supersonic Shear Imaging (SSI) como método preferencial para avaliação de primeira linha da gravidade da fibrose hepática, em pacientes com HCC, tendo maior acurácia para exclusão de cirrose hepática (AUROC>0,9) (7). Como visto na Tabela 1 evidências sobre pSWE/ElastPQ® (Philips) são limitadas. Os resultados em estudo piloto para o estadiamento da fibrose na hepatite crônica viral são semelhantes aos relatados por VTQ®, porém mais dados são necessários (9).

*Tabela 1: Desempenho dos métodos de elastografia ultrassônica para estadiamento da hepatite C crônica (CI- 95%).*

Escala Metavir	ET Fibroscan® (EchoSens) kPa		pSWE Acuson S2000® (Siemens) m/s		2D-Shear Wave Aixplorer® (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 2, sumariza os valores de cortes de estadiamento da fibrose hepática na HCC, obtidos por equipamentos de diferentes fabricantes.

*Tabela 2. Pontos de cortes para estadiamento da fibrose hepática, pré tratamento da hepatite C crônica, utilizando diferentes equipamentos de elastografia hepática ultrassônica*

Escala	ET	pSWE	2D-SWE	pSWE	2D-SWE
Metavir	Fibroscan®	VTQ®	Aixplorer®	ElastPQ®	LogiqE9®
	Echosens	Siemens	SSI	Philips	GE
	(kPA)	(m/seg)	(kPa)	(m/seg)	(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 (10); Friedrich-Rust M et al., 2012 (11); Ferraioli G et al., 2012 (12), PCDT 2018 (5).*

### 5.2.3 ESTADIAMENTO DA FIBROSE HEPÁTICA NA COINFECÇÃO HCV/HIV

Os pacientes com coinfeção HCV/HIV progridem para fibrose hepática e cirrose mais rapidamente em comparação com indivíduos mono-infectados com HCV. Estudo de metá-análise e revisão sistemática demonstrou eficácia semelhante da ET para estadiamento da fibrose na coinfeção HCV/HIV quando comparado a monoinfeção HCV, com acurácia maior para diagnóstico de cirrose (AUROC>0,9), independente do número de células CD4 (13).

### 5.2.4 ESTADIAMENTO DA FIBROSE HEPÁTICA NA RECORRÊNCIA DA HEPATITE C, NO PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Existem vários fatores no paciente pós TX hepático, como rejeição e infecções, que limitam o uso rotineiro da elastografia hepática ultrassônica nesta população. A biópsia hepática tem papel fundamental, sendo ainda considerada método de escolha para avaliação do diagnóstico e progressão da fibrose hepática nesta população. O estadiamento da fibrose na recidiva da hepatite C pós TX hepático, foi melhor avaliada por ET, com resultados mais fidedignos após 1 ano de TX, sendo valores > 8,7 kPa, relacionados com progressão mais rápida da doença hepática pela HCC (14).

### **5.2.5 PAPEL DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA APÓS TRATAMENTO DA HCC [SEGUIMENTO 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. Portanto, até o momento, nenhuma recomendação pode ser feita neste estágio sobre os pontos de cortes e o intervalo de tempo para identificar a regressão da cirrose por HCC (7,8). 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 (5).

### **5.2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O estadiamento da fibrose hepática 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.

Novos modelos de ultrassom com tecnologia pSWE e 2D-SWE tem surgido em grande velocidade no mercado, entretanto deve-se ter cautela, sendo importante aguardar maior número de publicações, com validação dos novos equipamentos, para utilização de rotina na prática clínica.

### **5.2.7 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 Int* 2017;11:1-30.
5. Ministério da Saúde. Brasil. Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. 2018. Disponível em <http://conitec.gov.br>.
6. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantinsani V, Colecchia A, Di Donato R, et al. Differences in liver stiffness values obtained with new ultrasound elastography machines and Fibroscan: A comparative study. *Dig Liver Dis* 2017. In press.
7. 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.
8. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44:2419-40.
9. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin 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.
10. Castéra 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. *Gastroenterol* 2005;128:343-50.
11. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor 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.
12. 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.



13. Njei B, McCarty TR, Luk J, Ewelukwa O, Ditah I, Lim JK. Use of Transient Elastography in Patients with HIV-HCV Coinfection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31:1684–93.
14. Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrión JA, Mariño Z, Londoño MC, et al. Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant*. 2014 Feb;14(2):375-83.

### **5.3 ELASTOGRAFIA NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA: ELASTOGRAFIA NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA.**

Cristiane Alves Villela-Nogueira

#### **5.3.1 INTRODUÇÃO**

A correta identificação dos pacientes com risco aumentado de esteato-hepatite não alcoólica (NASH) 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 marcadores de fibrose têm sido alternativas atraentes e acessíveis para triagem de indivíduos com maior risco de doença avançada na prática clínica (1,2).

Atualmente, biomarcadores e métodos de imagem baseados em elastografia e ultrassonografia são utilizados na avaliação desta população, seja de forma isolada ou combinados. Tais marcadores não invasivos têm como objetivo a estratificação da fibrose hepática, uma vez que o diagnóstico de esteato-hepatite só é possível, até o momento, através da realização de análise histopatológica. A adequada identificação da fibrose hepática avançada tem impacto prognóstico em pacientes com DHGNA, sendo importante a sua identificação para que medidas adequadas de intervenção sejam propostas para este grupo de indivíduos (3,4,5).

Desta forma, 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 ET foi a primeira a ser utilizada, realizada com o equipamento Fibroscan® (Echosens, Paris, France) e é o método mais validado até o momento. Em uma metanálise recente que incluiu 13046 pacientes

com DHGNA, a AUROC da ET para o diagnóstico de fibrose avançada/cirrose foi de 0.88 (6) e teve um melhor desempenho quando comparado ao NAFLD score ou FIB-4 no diagnóstico de cirrose (7). Nesta metanálise, com a sonda M, o ponto de corte para fibrose avançada variou de 7,6 kPa a 9 kPa com 83-89% de sensibilidade e 77-78% de especificidade. Para a sonda XL, o ponto de corte variou de 5,7kPa a 9,3kPa com sensibilidade de 75% e especificidade de 74%(6). Em geral, os métodos não invasivos têm melhor desempenho para afastar a presença de fibrose avançada/cirrose do que para confirmar o seu diagnóstico. 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 ET foi de 7,9 kPa (VPN 97%). Neste mesmo estudo, o melhor ponto de corte da ET para estágios iguais ou maiores que F2 foi de 7,0 kPa [VPN 84%(IC95% 78% -90%)], para F3 o ponto de corte de 8,7 kPa [VPN 95% (IC 95%, 91% -98%)] e para F4 10,3 kPa [VPN 99% (IC 95%, 98% -100%)] (8). Este mesmo autor observou que quando comparados aos valores obtidos com a sonda M com aqueles da sonda XL, estes últimos eram cerca de 1,5 a 2,0 kPa inferiores aos obtidos pela sonda M. Desta forma, foram propostos pontos de corte diferentes para a sonda XL. Para estágio de fibrose F3, o ponto de corte de 7,2 kPa possuía um VPN de 89% com a sonda XL. Na população de pacientes com DHGNA, 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> (9), porém um IMC superior a 35 foi associado a maior discordância entre a medida da rigidez hepática e a histologia (9).

Em resumo, na prática clínica, pacientes com DHGNA que apresentem à ET resultados de rigidez hepática inferior a 7,9 kPa com a sonda M ou inferior a 7,2kPa com a sonda XL podem ser seguidos com ET com medidas de mudança de estilo de vida e controle de comorbidades e serem reavaliados por ET a cada 12-24 meses.

A ET tem sido também descrito como um método de fácil utilização na definição de hipertensão porta clinicamente significativa em pacientes com cirrose hepática. Pacientes com valores de ET iguais ou inferiores a 20 kPa e com contagem de plaquetas iguais ou superiores a 150.000 uL tem elevado VPN para a presença de varizes de esôfago com indicação de tratamento endoscópico e, portanto, não necessitariam de realizar endoscopia digestiva alta (EDA) com este objetivo. A ET deve ser repetida anualmente bem como a contagem de plaquetas e qualquer modificação neste cenário requer a realização da EDA (16).

A vantagem adicional da ET é a possibilidade de quantificação da esteatose pelo *software Controlled Attenuation Parameter (CAP)* que também pode ser obtido pelas sondas M e XL. O CAP varia de 100 a 400 decibéis/metro e só pode ser registrado se a medida da elastografia for também válida, obedecendo, portanto, aos mesmos critérios de validade da elastografia transitória. Recentemente, metanálise de 2735 pacientes sendo 20% com NAFLD, 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 to 284) and 280 dB/m (268 to 294)(10). Petta e cols descreveram que pacientes com esteatose avançada definida pelo CAP poderiam ter superestimado seu estágio de fibrose pela ET e esses resultados deveriam ser interpretados com cautela (11).

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

Com o uso de metodologias de elastografia por ultrasonografia com *shear-wave*, a variabilidade inter observador foi maior diante de estágios mais avançados de fibrose e em pacientes obesos (12). O impacto da esteatose na medida da rigidez hepática pela metodologia *shear-wave* é ainda motivo de polêmica, da mesma forma que pela ET não é definido se maiores graus de esteatose podem superestimar a fibrose (11-12). 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 (13).

Com relação à metodologia 2D-SW, metanálise descrita por Hermann e cols descreve um ponto de corte para fibrose significativa ( $\geq$  F2) de 7,1kPA com uma AUROC de 0,85 (14).

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 (15). Porém, na metanálise de Xiao e cols, demonstrou-se melhor desempenho do 2D-SW no estadiamento da fibrose quando comparado à ET e a biomarcadores (6). A utilização do p-SW e do 2D-SW na avaliação não invasiva da DHGNA ainda necessita de um maior número de estudos para melhor definição dos pontos de corte a serem utilizados, sobretudo entre os diferentes equipamentos disponíveis na atualidade.

**REFERÊNCIAS:**

- 1 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
- 2 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73 - 84.
- 3 Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* . 2003;38:1449-1457
- 4 Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long- term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-397.
- 5 Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long- term follow- up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
- 6 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. *Hepatology* . 2017;66:1486-1501.
- 7 Boursier J, Vergniol J, Guillet A, e cols. 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):570-578.
- 8 Wong V, Vergniol J, Wong G, e cols. Diagnosis of Fibrosis and Cirrhosis Using Liver Stiffness Measurement in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2010;51:454-462.
- 9 Wong V, Vergniol J, Wong G, e cols. Liver Stiffness Measurement Using XL Probe in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1862–1871.
- 10 Karlas T, Petroff D, Sasso M e cols. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of Hepatology* 2017; 66:1022–1030.

- 11 Petta S, Wong V W, Camma C e cols. Improved non-invasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with non alcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology* 2017; 65:1145–1155.
- 12 Ferraioli G, Wong V, Castera L e cols. Liver ultrasound elastography: an update to the World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology guidelines recommendations. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2018 (In press).
- 13 Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic radiation force impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review & meta-analysis. *PloS One* 2015;10 (7): e0127782
- 14 Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C e cols. Assessment of Biopsy-Proven Liver Fibrosis by Two-Dimensional Shear Wave Elastography: An Individual Patient Data-Based Meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:260-272.
- 15 Cassinoto C, Boursier J, de Ledinghen V e cols. Liver stiffness in non-alcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear wave imaging , Fibroscan and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63:1817-1827.
- 16 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 Sep;63 (3):743-52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022

# Capítulo 6

Elastografia hepática em outras hepatopatias

SIMONE DE BARROS TENORE

PAULO ROBERTO ABRÃO FERREIRA



## 6.1 DOENÇA HEPÁTICA ALCÓOLICA

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). Outros estudos 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 (1).

### 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 (2) sumariza estes estudos e relata que, para o diagnóstico de fibrose clinicamente significativa, o valor de ponto de corte foi em torno de 7,5 kPa, com sensibilidade de 94% e especificidade de 89%. Para fibrose avançada, os valores foram em torno de 9,5 kPa (variação: 8-11 kPa), com sensibilidade de 92% e especificidade de 70%. Para cirrose, o valor ideal de ponto de corte foi 12,5 kPa, com sensibilidade de 95% e especificidade de 71% (3). 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 ( $r=0,71$ ) (4). 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 (5,6). Há apenas um estudo avaliando 2-D shear wave (7).



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 (8). 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 (9), para a elastografia transitória prever a presença de varizes esofágicas (10) e na avaliação de gradiente de pressão venosa hepática em cirróticos pelo uso de álcool.

### 6.1.2.5 RASTREAMENTO DA POPULAÇÃO GERAL OU DE 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 (11). 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 (7).

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 (12-14).

### 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 (15).

### 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 (12). Rigidez hepática foi investigada em 73 pacientes com CEP, regularmente submetidos ao seguimento elastográfico (16). 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 (16). 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 (17). No total, dois estudos observaram p-SWE em HAI e CBP. Em 15 pacientes tratados por HAI, p-SWE pode diferenciar entre ausência de fibrose e fibrose significativa (18). Outro estudo avaliou 61 pacientes com CBP e houve boa acurácia diagnóstica para detectar cirrose (AUROC 0.91) (19).

### 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, colestática ou genética.

## 6.3 REFERÊNCIAS

1. Stewart S, Day C. Alcohol and the liver. In: Dooley JS, Lok A, Burroughs AK, Heathcote 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 Gastroenterol* 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 Predictors 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 assessed 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.

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 (Fibroscan) in assessment of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2011; 19: 782–784.
15. Hart I J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, Hubener S, Pannicke N, Weiler Normann C, Quaas A, Lohse AW, Schramm C. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *JHepatol* 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. *Gastroenterology* 2014; 146: 970–979 quiz e915-e976.
17. Righi S, Fiorini E, De Molo C et al. ARFI elastography in patients with chronic 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. *Hepatogastroenterology* 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

MONICA VALVERDE VIANA



## 7.1 ELASTOGRAFIA HEPÁTICA, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES DA CIRROSE

A hipertensão portal (HP) é causada, inicialmente, por um aumento de resistência ao fluxo portal, 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 causa da HP é doença hepática crônica ou cirrose. Esta, causa dano estrutural a partir da fibrogênese, perda de parênquima e regeneração. Na cirrose a HP se desenvolve intra sinusóide. Outras causas de HP incluem doenças vasculares, como a trombose venosa portal extra-hepática, trombose de veias hepáticas (Síndrome de Budd-Chiari) e idiopática.

Quando a HP é maior que 10 mmHg, alterações vasculares extra-hepáticas geram angiogênese, desenvolvimento de colaterais porto-sistêmicas, e vasodilatação esplâncnica que, juntas, elevam a pressão portal.

A HP é assintomática por muitos anos, mas exames laboratoriais e de imagem podem detectar a sua presença. A esplenomegalia leva à plaquetopenia, devido ao hiperesplenismo, e essa é, geralmente, a primeira manifestação clínica da HP.

As complicações da HP, como o sangramento de varizes gastresofágicas, ascite com ou sem peritonite bacteriana espontânea (PBE), síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar e encefalopatia porto sistêmica são os marcadores prognósticos da doença hepática crônica ou cirrose. Os métodos considerados como padrão ouro (gold standard) para avaliar a HP e suas complicações são a Medida de Gradiente Venoso Portal (MGVP), e endoscopia digestiva alta. Mas estes são métodos invasivos, caros e não disponíveis em alguns centros. Nos últimos 20 anos os métodos alternativos, não invasivos, para avaliação de fibrose hepática vêm sendo estudados e validados. Existem 2 fases em relação ao prognóstico na doença hepática crônica: compensada e descompensada. A fase compensada é assintomática e precede, em anos, os eventos da descompensação (1). Antigamente o diagnóstico desta fase compensada era somente por biópsia hepática, mas hoje os métodos não invasivos, principalmente os ultrassonográficos, permitem o diagnóstico em pacientes assintomáticos. A HP pode evoluir para a HP clinicamente significativa ou sintomática (HPCS) (2), e suas complicações.

O gradiente venoso portal menor que 5 mmHg é considerado normal; e HP subclínica é definida quando a MGVP está entre 6–9 mmHg; e quando o MGVP é de 10 mmHg existe já HP significativa (3).

Quando a MGVP é  $\geq 10$  mmHg, a HP pode ser já sintomática, e os pacientes podem ter varizes gastroesofágicas além de circulação hiperdinâmica, e isto piora o risco de descompensação clínica.



Aqueles com cirrose compensada podem e devem ser monitorados para a Hipertensão Portal Compensada (HPC) (1) e os pacientes que já têm HPC constituem a população que deve ser rastreada ou monitorada para a presença de varizes, com risco de sangramento severo (MGVP 12 mmHg), e hipertensão portal severa (HVP 16 mmHg). Estes, têm maior risco de desenvolver sangramento varicoso e morte, respectivamente. (Figura 1).

Descompensação clínica é definida por início de ascite, sangramento varicoso e encefalopatia hepática. Nesta fase a mortalidade é maior.

A medida de gradiente venoso portal (MGVP) e a endoscopia são melhores métodos diagnósticos da HP no cirrótico. No entanto, estes são métodos invasivos e podem ter complicações. Costumam ter alto custo e pouca disponibilidade (1). O desenvolvimento destes testes não invasivos e mais simples, com boa acurácia, possibilitaram o diagnóstico rápido, naqueles com baixo risco de HP clinicamente significativa e que necessitam de tratamento das varizes esofágicas. Nestes pacientes devem ser evitados testes invasivos.

## 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. Deve ser detectada e analisada a resposta do tecido. 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 (ET, FibroScan). Um probe específico produz uma onda vibratória, disparada na pele, no espaço intercostal direito, e esta é transmitida ao fígado. A medida da onda disparada é medida em kilo Pascals (kPa). O operador tem pouco controle sob a área de interesse (visão monodimensional) (4).

Já os métodos mais novos têm pulsos acústicos de curta duração e alta intensidade que geram disparos generalizados em um único ponto (Point Shear Wave, pSWE), ou em porções maiores da área isolada (Elastografia Bidimensional Shear Wave, 2D-SWE) (5).

Todas estas técnicas permitem visualização em tempo real da área de interesse e a elasticidade pode ser medida através do acesso semi-quantitativo da elasticidade,

através de código colorido e acesso quantitativo, expresso em m/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 estadiamento de fibrose e o 2D SWE, supersonic shear wave (SSI; Aixplorer, Supersonic Imagine, France), vem sendo plenamente validado. A elastografia hepática transitória (ET), ainda é a mais validada das técnicas elastográficas; tem mais dados publicados e pontos de corte bem estabelecidos. Outros métodos disponíveis vem sendo cada vez mais utilizados, inclusive por serem mais baratos.

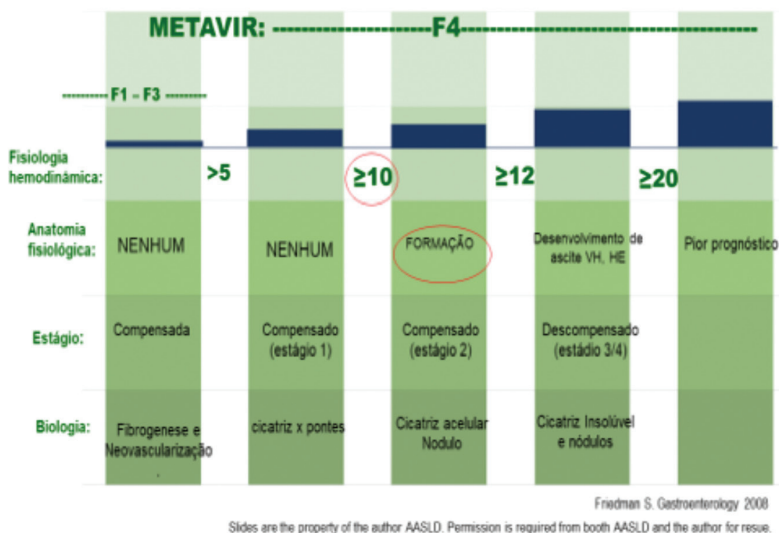
A medida de rigidez hepática (MRH) melhora a estratificação de risco na doença hepática crônica avançada; mais que 90% dos com MRH de 20-25 kPa (avaliados pela elastografia transitória), tem hipertensão portal clinicamente significativa. Um ponto de corte maior que 13 kPa tem alta sensibilidade (maior que 90%) (7,8). Um resultado de 21kPa tem alta especificidade (maior que 90%), e pode confirmar a presença de HP clinicamente significativa (8). Este ponto de corte tem alta especificidade em pacientes com Carcinoma hepatocelular potencialmente ressecável, que necessitem de estratificação de risco para escolha do tratamento a ser oferecido.

O primeiro estudo correlacionando a elastografia hepática e o MGVP em pacientes com doença hepática crônica (cirrose), foi publicado em 2006 em pacientes pós transplante ortotópico de fígado, após recidiva de hepatite C crônica (6). Desde então, estudos compararam as medidas de rigidez hepática (MRH) à MGVP, em pacientes cirróticos. Em estudo com pacientes com cirrose hepática por hepatite C crônica, Vizzutti e colaboradores observaram correlação importante entre MRH e MGVP > 10–12 mmHg. Pacientes com HP severa, em uso de beta bloqueadores não seletivos (NSBB), tem uma correlação maior entre a elastografia e a MGVP (10).

Em dados publicados, a área sob a curva (AUROC) variou entre 0.82–0.94 (10). Uma metanálise verificou os dados de 11 estudos e os classificou hierarquicamente, e as áreas sob a curva para HP clinicamente significativa 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%).

Em resumo, o coeficiente de correlação foi de 0.783 (95% CI: 0.737–0.823). Um ponto de corte de 13.6 kPa tem alta sensibilidade (maior que 90%) (7,8), enquanto no ponto de corte de 21 kPa teve maior especificidade (maior que 90%), e pode ser usado para confirmar a presença de HP clinicamente significativa (8). Este ponto é de alta especificidade no carcinoma hepatocelular ressecável. Estes pacientes requerem estratificação prévia para eleição do tratamento do tumor (11). Devido a quan-

tidade de dados de qualidade, publicados no consenso Baveno VI, em Hipertensão Portal (HP), valores por elastografia hepática transitória entre 20–25 kPa, podem ser usados para identificar HP clinicamente significativa (12) (FIGURA 1).



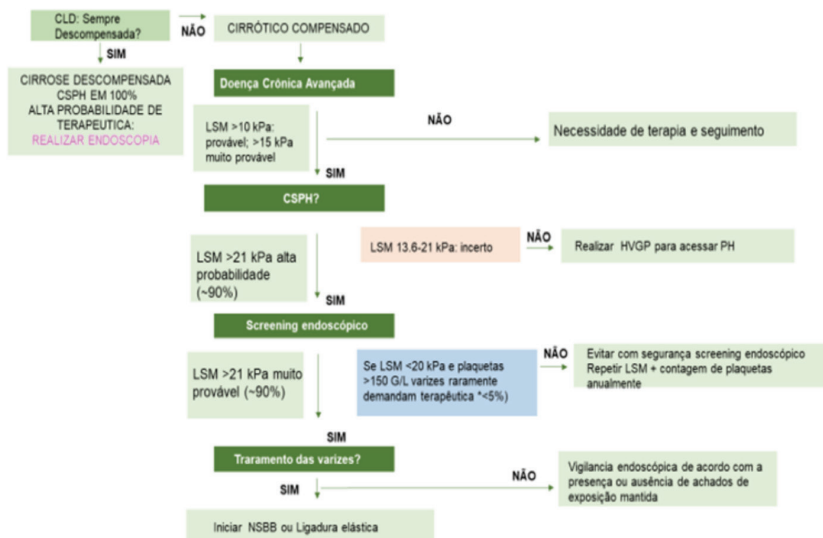
A rigidez hepática prediz varizes de esôfago, principalmente se associada a outros métodos. A acurácia da MRH em prever a presença e o calibre de varizes de esôfago foi avaliada em mais de 50 estudos. Valores de MRH são bem mais altos com varizes de esôfago (VE) e tendem a ser mais elevados ainda com varizes de grosso calibre. No entanto, a acurácia para detectar 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. A probabilidade de diagnóstico correto é cerca de 70%<sup>13</sup>. Na cirrose hepática ou doença hepática avançada, de etiologia não colestatística, a EDA pode seguramente ser evitada ou postergada, de acordo com a medida de MRH menor que 20kPa e plaquetas maior que 150.000. Nesta condição é pouco provável (5%), que as varizes demandem terapêutica endoscópica. A precisão da MRH para o diagnóstico de HPCS pode ser melhor associando a contagem de plaquetas e tamanho do baço (14). Já o pSWE (ARFI technology, VTQ, Siemens, Germany), tem sido usado em vários estudos, comparando medidas hemodinâmicas e tem aplicabilidade em quase 100% (15,16,17). A acurácia para HPCS foi muito boa (AUROC 0.82–0.90). Bem como o 2D-SWE (Aixplorer, Supersonic Imagine, France), foi

comparado também em vários estudos à MRH e ao MGVP (18). A acurácia deste método no diagnóstico de HP clinicamente significativa (AUROC 0.82–0.90), foi similar à obtida por pSWE e ET. 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 (18,19,20,21).

### 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. Estas situações devem ser sempre consideradas como fatores confundidores da relação entre a MRH e a pressão portal, qualquer que seja o método elastográfico usado.

A MRH 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 (22).



## REFERENCIAS

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.
- Piscaglia F, Marinelli S, Bota S, Serra C, Venerandi L, Leoni S, et al. *Eur J Radiol* 2014;83:450–455.
4. 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.
5. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. *Liver Transpl* 2006;12:1791–1798.
6. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. *Hepatology* 2007;45:1290–1297.
7. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261–1268.
8. Leung JC, Loong TC, Pang J, Wei JL, Wong VW.
9. *Hepatol Int.* 2018 Feb;12(Suppl 1):44-55.
10. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Homoncik M, Peck-Radosavljevic M, et al. *J Gastroenterol* 2012;47:561–568.
11. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. *J Hepatol* 2012;56:103–108.

12. 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.
13. Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, et al. *Liver Int* 2013;33:62–71.
14. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. *Gastroenterology* 2013;144:e101.
15. Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, Negm AA, Lenzen H, Lankisch TO, et al. *Ultraschall Med* 2015;36:603–610.
16. P, Reiberger T, Ferlitsch M, Payer BA, Schwengerer B, Trauner M, et al. *Ultraschall Med* 2014;35:528–533.
17. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Takabatake H, et al. *Radiology* 2016;279:609–619.
18. Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Möller P, Görtzen J, et al. *Gut* 2016.
19. Annalisa Berzigotti. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 399–411
20. Roccarina D1, Rosselli M1, Genesca J2, Tsochatzis EA. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;12(2):155-164
21. 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.



# 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 (1). 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 (2).

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 (2). 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 (3, 4). 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 (5).

## 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 (5).

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 (6). 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 au-

sência de trombose portal (7). Portanto, o ponto a partir do qual a cirrose se torna irreversível permanece desconhecido (8). *Wanless et al.*, realizando biópsias seriadas em um paciente com hepatite B, após tratamento com lamivudina, observaram regressão histológica aparente (9). *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 (10). 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 (11).

### 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 (12). *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, 10 mmHg, a cirrose compensada não seria mais reversível. Em pacientes com cirrose compensada e hipertensão portal leve (GPVH entre 5 e 10 mmHg), os septos fibrosos são frequentemente mais finos, enquanto naqueles com GPVH > 10 mmHg os septos fibrosos são mais espessos, com improvável regressão (13). 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 (14).

## 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 interferon, aumentam a possibilidade de erradicação viral em 90 a 95% dos casos, mesmo em pacientes com doença hepática grave. (15) 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)

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 (16).

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 (17-20). 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 durante o tratamento não parece clinicamente relevante (21). 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 (21). 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 yrs	67 %	73% (11)
Hadziyannis (2006)	HBV	45	ADF	5 yrs	71 %	75% (4)
Marcellin (2008)	HBV	171	ADF	5 yrs	60%	NA
Schiff (2011)	HBV	57	ETV	5 yrs	NA	96% (10)
Chang (2010)	HBV	57	ETV	3 yrs	88 %	100% (4)
Marcellin (2013)	HBV	348	TFV	5 yrs	51 %	74% (96)

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 (22). *Niederrau 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 (23).

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 (24). *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 (25). Do mesmo modo, *Marcellin et al.* demonstraram melhora histológica, incluindo regressão de fibrose, após o tratamento a longo prazo com lamivudina ou adefovir. (26)

## 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 (27,28,29)

*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 3,1 kPa, 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 (> 9,5 kPa), na avaliação pós-tratamento, aproximadamente 47% apresentam uma rigidez <9,5 kPa. 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 - 2.4 kPa, no final de tratamento para - 4.1 kPa, 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) (30).

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  $<9,5$  kPa), 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 (31). A eliminação do HCV foi acompanhada por uma redução significativa na rigidez hepática, consistente com os achados de estudos anteriores (32,33,34,35). 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  $1,55 \pm 0,48$  m / s,  $1,46 \pm 0,44$  m / s,  $1,33 \pm 0,44$  m / se  $1,27 \pm 0,39$  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 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 (28). 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 (36).

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 (37,38,39,40). A duração da vigilância para CHC em pacientes com fibrose avançada ou cirrose, que atingem uma RVS, é indefinida.

## 8.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weiskirchen R, Tacke F. Liver fibrosis: from pathogenesis to novel therapies. *Dig Dis* 2016;34:410-22.
2. Pinter M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open* 2016;1:e000042.
3. 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
4. Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S. Transient elastography: Applications and limitations. *Hepatology Research* 2008; 38: 1063–1068
5. Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012;56:1171-80.
6. 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
7. Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why? *Liver Int.* 2015; 35 (Suppl. 1): 78–81.
8. 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
9. Wanless 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)
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Mehinovic L, Mehmedovic A, Junuzovic D, Bjelogrljic 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
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Persico M, Rosato V, Aglitti A, Precone D, Corrado M et al. Sustained virological response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis. *Antiviral Therapy* 2017;10.3851/IMP3186.
20. 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.
21. 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.
22. Shamliyan TA, Johnson JR, MacDonald R, Shaukat 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.

23. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, 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.
24. 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.
25. 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.
26. Marcellin P, Chang TT, Lee Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Longterm 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-analyses, 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.

# Capítulo 9

Elastografia Hepática por Ressonância  
Nuclear Magnética

ALICE SCHUCH

RODRIGO H. CASTILHOS



O exame de ressonância magnética (RM) é reconhecido há décadas como um importante método de diagnóstico por imagem do fígado. Embora as imagens anatómicas convencionais forneçam informações diagnósticas úteis, elas possuem um papel limitado no diagnóstico da fibrose e da cirrose hepática, em estágios iniciais. As alterações morfológicas e parenquimatosas resultantes da fibrose precoce ou mesmo avançada, muitas vezes, não se manifestam ou são de difícil detecção nos exames de imagem, mesmo quando interpretados por radiologistas experientes [1]. Neste contexto, a elastografia por RM (ERM) tem ganhado papel de destaque na avaliação não-invasiva da fibrose hepática.

### 9.1 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, com excelente concordância intra e interobservador [2]. Comparativamente a outros métodos, ela é a única técnica não-invasiva capaz de diagnosticar fibrose hepática leve com acurácia razoável [3]. Park e colaboradores demonstraram a superioridade da ERM na detecção de fibrose

Na avaliação da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), vários trabalhos demonstram a superioridade da ERM em relação aos outros métodos. Imajo e colaboradores compararam a performance diagnóstica da ERM e da ET 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 ERM também foi superior à ET na quantificação da esteatose hepática, com AUROC de 0,90 e 0,73, respectivamente [5]. Uma meta-análise de 9 estudos com 232 pacientes com DHGNA demonstrou alta acurácia para a detecção de fibrose, independente do IMC e do grau de inflamação, com AUROCs de 0,86 ( $\geq F1$ ), 0,87 ( $\geq F2$ ), 0,90 ( $\geq F3$ ) e 0,91 (F4) [6].

Para o diagnóstico de cirrose em adultos com DHGNA, a Associação Americana de Gastroenterologia relatou que o uso da ERM é mais vantajoso que o da ET em um cenário de alta prevalência de cirrose, pois apresenta menos falsos positivos, reduzindo o número de pacientes submetidos a biópsias desnecessárias [7].

Em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HVC) ou da hepatite B (HBV), 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) [8]. Uma metanálise de dados de pacientes com infecção crônica pelo HCV e



HBV 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 HCV e 0,94 (F2-F4) e 0,97 (F3-F4) na infecção pelo HBV [9].

A ERM também pode ser usada para acompanhamento clínico e avaliação de resposta ao tratamento em pacientes com esteatohepatite não alcoólica (EHNA) ou com infecção crônica pelo HCV. Uma meta-análise avaliando a repetibilidade da ERM concluiu que uma mudança na rigidez em 20% ou mais representa uma verdadeira mudança na rigidez com confiança de 95% [10]. Em pacientes com HCV, vários estudos com elastografia por ultrassom já relataram redução na rigidez do fígado em até 35% após terapia antiviral de ação direta. Ainda não há estudo publicado de ERM avaliando as alterações na rigidez do fígado após terapia antiviral [8].

A ERM, eventualmente, pode detectar, precocemente, colangite esclerosante primária e congestão hepática passiva, pois estas patologias manifestam-se, frequentemente, com rigidez elevada na periferia do fígado [11].

Apesar de as lesões hepáticas malignas, geralmente, apresentarem rigidez maior em relação a lesões benignas, não é recomendado que se utilize a ERM como método isolado de avaliação de lesão hepática focal [11]. (Tabela 01).

*Tabela 9.1. Principais indicações clínicas da ERM.*

Principais indicações clínicas da ERM	
Detecção e estadiamento de fibrose hepática em diversas doenças	Diferentes etiologias de doenças hepáticas difusas [17]. Doença hepática gordurosa não alcoólica [5 e 6]. Doença hepática alcoólica [12 e 13]. Hepatites B e C [11]. Doenças de depósito, como por exemplo Gaucher [17].
Seguimento clínico e avaliação de resposta terapêutica	A ERM apresenta excelente concordância intra e interobservador [2 e 6], especialmente no mesmo local do fígado e no mesmo equipamento. Uma mudança verdadeira na rigidez hepática pode ser considerada com a variação de 20% ou mais do seu valor [10].

Principais indicações clínicas da ERM	
Doença hepática gordurosa não alcoólica vs. esteato-hepatite	<p>Superioridade em relação aos outros métodos não invasivos para detecção e estadiamento da fibrose hepática [5].</p> <p>Alta acurácia para a detecção de fibrose, independente do IMC e do grau de inflamação, com AUROCs de 0,86 (<math>\geq F1</math>), 0,87 (<math>\geq F2</math>), 0,90 (<math>\geq F3</math>) e 0,91 (F4) [6].</p> <p>Ainda é controverso se a ERM pode detectar apenas inflamação crônica sem fibrose, sendo os valores de rigidez entre 2,4 a 2,97 kPa com maior controvérsia na literatura [13].</p>
Doença hepática focal	<p>Lesões malignas apresentam maior rigidez que as lesões benignas. O valor <math>&gt; 5</math> kPa pode ser a referência para a correta diferenciação em lesões malignas [13];</p> <p>Não é recomendado que se utilize a ERM como método isolado de avaliação de lesão hepática focal [11].</p>
Colangite esclerosante primária e congestão hepática passiva	<p>Pode auxiliar na detecção precoce dessas patologias por frequentemente se manifestarem com rigidez elevada na periferia do fígado [11].</p>

## 9.2 COMPARAÇÃO COM A ELASTOGRAFIA POR ULTRASSONOGRAFIA

Os valores de rigidez da ERM são expressos em unidades de quilopascal (kPa). No entanto, devido a diferenças na técnica, eles não podem ser comparados diretamente com os valores da elastografia por ultrassonografia (EUS) [8].

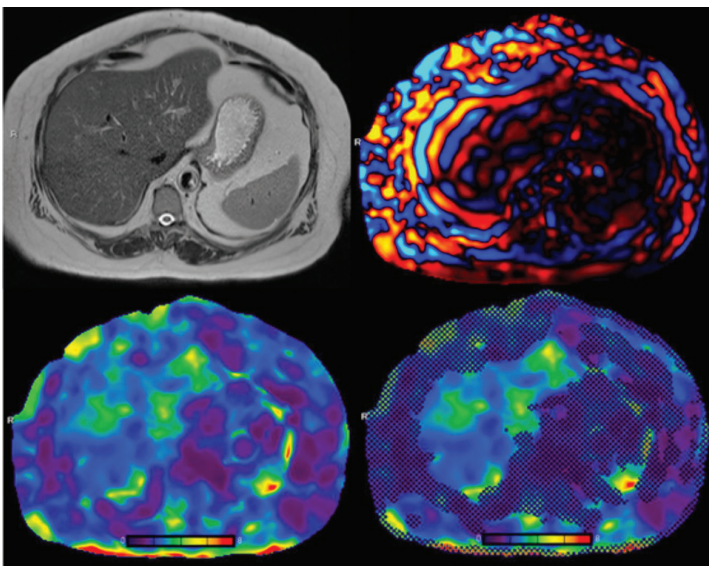
O grande volume de amostragem, com o potencial de avaliar todo o volume hepático, é reconhecido como uma das principais vantagens da ERM em comparação aos demais métodos de estadiamento de fibrose hepática. Esta característica é uma grande vantagem no estadiamento, visto que a fibrose, frequentemente, tem distribuição heterogênea (Fig 9.1). Comparativamente, a biópsia abrange cerca de 1/50.000 do volume hepático e a ET abrange cerca de 1/100.

Entre as demais vantagens da ERM em relação à EUS estão a alta taxa de sucesso em pacientes obesos e com ascite, assim como a possibilidade de ser combinada com exame dinâmico contrastado (permitindo a detecção e o diagnóstico de lesões hepá-

ticas focais, como o carcinoma hepatocelular) ou com uma sequência rápida para a quantificação de ferro e de gordura hepática. Além da elastografia, a RM tem como vantagem permitir a excelente avaliação por imagem do fígado e demais órgãos do abdômen superior, com uma avaliação mais precisa da morfologia hepática e do volume esplênico, assim como uma maior detecção de ascite e circulação colateral [2].

As principais limitações da ERM incluem a baixa disponibilidade, o custo elevado, as falhas por sobrecarga de ferro hepático e a presença de contraindicações (Marca-passo cardíaco, Desfibrilador cardíaco implantável, Implante coclear, Clipes vasculares metálicos, Prótese vascular, Stent vascular, DIU, Próteses ortopédicas, Fragmentos de metais no corpo (como projéteis de arma de fogo). Além disso, a ERM possui menos estudos em relação à EUS e os pontos de corte de rigidez, para as diferentes etiologias ainda não estão estabelecidos.

**Figura 9.1** ERM para investigação de EHNA em mulher de 63 anos com diabetes mellitus, sobrepeso (IMC = 29 kg/m<sup>2</sup>) e esteatose de grau acentuado (PDFF=23%). Imagem ponderada em T2 (*superior à esquerda*) apresentando o fígado com dimensões aumentadas. A imagem de ondas (*superior à direita*) demonstra propagação adequada e uniforme pelo fígado. O elastograma (*inferior à esquerda*) e o mapa de confiança (*inferior à direita*) demonstram o fígado com rigidez de distribuição heterogênea, predominantemente na cor azul (dentro da normalidade), porém com áreas focais com rigidez aumentada na cor verde (até 4 kPa). A rigidez média calculada foi de 3,0 kPa, sendo equivalente a fibrose estágio 1-2. Este caso demonstra a vantagem da maior amostragem, 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.



### 9.3 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 [8].

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.

### 9.4 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.

### 9.5 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 [12]. O equipamento consiste em um sistema de dois transmissores acústicos, que ficam conectados entre si através de um tubo conector. O transmissor ativo gera as ondas mecânicas (com frequência de 60 Hz) e fica localizado fora da sala da RM. O transmissor passivo é uma estrutura não-metálica que fica posicionada no paciente sobre a região do lobo hepático direito, recebendo as pulsações do transmissor ativo e vibrando na mesma frequência, gerando microdeslocamentos teciduais no fígado. O exame é bem tolerado pelo paciente, que sente leves vibrações e escuta o som do equipamento em funcionamento, durante a aquisição.

## 9.6 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

Na ERM convencional, uma sequência de pulso gradiente-eco bidimensional (GRE-2D) é usada para se obter quatro aquisições de imagens axiais no nível da porção mais larga do fígado (terço médio). Cada aquisição é realizada em apneia com duração de 8 a 16 segundos, variando de acordo com o tipo de sequência usada e o tamanho do paciente. A apneia é realizada em expiração, pois a inspiração possui menor reprodutibilidade da posição hepática e o efeito de compressão do fígado contra o diafragma pode aumentar a rigidez hepática [13].

## 9.7 IMAGENS GERADAS

Cada aquisição gera duas séries de imagens brutas, que, a seguir, 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) contêm as informações da propagação das ondas e as de magnitude (M) contêm as informações anatômicas, estas últimas sendo também úteis para avaliar a presença de sobrecarga de ferro.

*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, com espessura de 1,0 cm, que representam a rigidez do fígado, em escala de cores padronizada, refletindo uma escala numérica de 0 a 8 kPa. 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 e 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 [10].

## 9.8 CONTROLE DE QUALIDADE

As imagens adquiridas da ERM devem sempre ser avaliadas por um médico ou técnico 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.

Entre os fatores que podem comprometer a qualidade diagnóstica, incluem-se sobrecarga de ferro, posicionamento incorreto ou ausência de contato do transmissor passivo, erro do operador (não lembrar de ligar o transmissor ativo), apneia inadequada e desconexão da tubulação do equipamento. Em pacientes obesos, pode ser necessário modificar a posição do transmissor passivo para se obter uma melhor transmissão de onda.

## 9.9 CÁLCULO DA RIGIDEZ

O cálculo da rigidez hepática é feito nas imagens do mapa de confiança. O radiologista treinado desenha uma ou mais regiões de interesse (ROI) sobre o lobo hepático direito em cada uma das quatro imagens axiais, com o cuidado de excluir áreas sombreadas (com baixa confiança estatística), bordas, fissuras e vasos hepáticos calibrosos, lobo esquerdo do fígado, artefatos e áreas com interferência de onda. A seguir calcula-se o valor médio das quatro mensurações, que corresponde à rigidez hepática média [2].

## 9.10 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 tenham uma noção visual do estado da rigidez hepática. As imagens coloridas do fígado são úteis para apresentar aos pacientes os resultados obtidos com a terapia empregada, contribuindo para uma maior adesão ao tratamento proposto.

## 9.11 INTERPRETAÇÃO

Vários estudos já demonstraram excelente correlação entre a rigidez da ERM e o grau patológico de fibrose obtido em amostras de biópsia hepática [2].

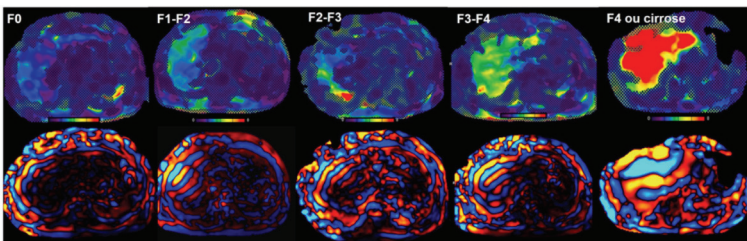
Como a rigidez hepática da MRE é um parâmetro quantitativo em uma escala contínua, e o estágio histológico no sistema METAVIR é um parâmetro qualitativo (categórico), não é viável estatisticamente comparar diretamente os dois escores. Porém, a fim de facilitar a decisão clínica, agrupam-se os estágios de fibrose da MRE 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 9.2 demonstra os pontos de corte estabelecidos até o momento e a Figura 9.2 mostra imagens da rigidez hepática equivalentes aos estágios de fibrose demonstradas por elastogramas coloridos e mapas de deslocamento (ondas) assim como a Figura 9.3 ilustra a utilização em um caso clínico. É importante ressaltar que estes pontos de corte serão futuramente revisados conforme novos estudos forem sendo publicados. Um estudo recente demonstrou pontos de corte menores para os estágios 3-4 e 4 (3,77 kPa e 4,09 kPa, respectivamente), porém mais estudos são necessários para sua validação [6].

*Tabela 9.2 Correlação entre rigidez na ERM e Estágios de Fibrose\**

Rigidez hepática (kPa)	Estágio da fibrose
<2.5	Normal
2.5 - 2.9	Normal ou inflamação crônica
2.9 - 3.5	F1-F2
4.0 - 5.0	F3-F4
> 5.0	F4 ou cirrose

*\*Adaptada de Babu AS et al. (2).*

**Figura 9.2.** Imagens da rigidez hepática equivalentes aos estágios de fibrose demonstradas por elastogramas coloridos e mapas de deslocamento (ondas). As imagens demonstram a diferenças das cores nos elastogramas com a progressão da fibrose, quanto mais próximo de 0 kPa os tons são mais próximos do roxo (menos rígido), passado por azul, verde, amarelo, laranja e vermelho, correspondendo ao valor máximo da escala de 8 kPa (mais rígido). Em correspondência com os elastogramas, quanto maior o comprimento de onda, mais rígido o parênquima.



Sabe-se que a etiologia subjacente da doença hepática influencia no estabelecimento de pontos de corte e nos valores para o estadiamento da fibrose [8]. Ao contrário da EUS, 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.

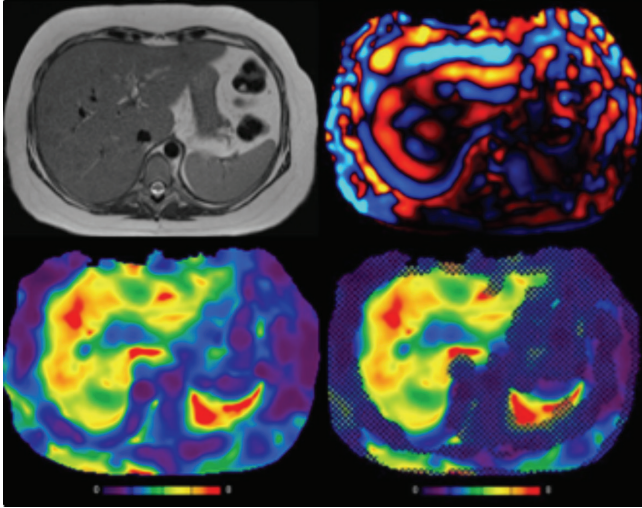
Como regra geral, pode-se considerar que as medidas elevadas da rigidez do fígado, geralmente, são resultado de fibrose. No entanto, deve-se sempre ter em mente que nem todo aumento de rigidez representa fibrose. Além da fibrose hepática, outras condições patológicas (em especial condições inflamatórias) 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 [2].

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 [2].

**Figura 9.3** ERM para investigação de EHNA em mulher de 31 anos com sobrepeso (IMC=28 kg/m<sup>2</sup>) e esteatose de grau moderado (PDFF=18%). Imagem ponderada em T2 (*superior à esquerda*) apresentando o fígado com dimensões aumentadas. Imagem de ondas (*superior à direita*) demonstrando propagação adequada e uniforme pelo fígado. Note como as ondas possuem comprimento maior do que as da paciente da Figura 9.1. O elastograma (*inferior à esquerda*) e o mapa de confiança (*inferior à direita*) demonstram o fígado predominantemente nas cores amarelo, laranja e vermelho, indicando valores aumentados de rigidez (rigidez média de 5,2 kPa), que correspondem a fibrose estágio 4.





### 9.12 LIMITAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

Por exigir equipamento específico e de alto custo, a ERM ainda é pouco disponível. A taxa de falha é baixa e estimada em 5,6%, podendo chegar a 15,3% em equipamento 3T [8]. A principal causa destas falhas (71%) é a presença de acen-tuada 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 [14].

### 9.13 FATORES DE CONFUSÃO

Alguns fatores fisiológicos podem aumentar a rigidez hepática, incluindo-se 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 [8].

Entre os fatores patológicos, incluem-se a inflamação hepática aguda, a obstrução biliar aguda, a congestão hepática passiva e os processos neoplásicos. A esteatose hepática isolada não afeta a rigidez.

### 9.14 AVANÇOS TÉCNICOS

Diversos estudos estão sendo conduzidos para aprimorar a técnica e superar as limitações atuais. Resultados promissores têm sido observados em sequências com

menor suscetibilidade ao ferro (sequência SE-EPI), com realização em respiração livre [15] e com a capacidade de distinguir os componentes fibrótico e inflamatório da rigidez [16], esta última sendo útil na detecção da EHNA em estágios iniciais, antes mesmo do surgimento de fibrose. Algoritmos de mensuração automatizada da rigidez média hepática também têm apresentado bons resultados [2].

### 9.15 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, em pacientes obesos e com ascite. 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.

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

### 9.16 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Venkatesh SK, Yin M, Takahashi N, Glockner JF, Talwalkar JA, Ehman RL. Non-invasive detection of liver fibrosis: MR imaging features vs. MR elastography. *Abdom Imaging* 2015 Apr;40(4):766-775.
2. Babu AS, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, et al. Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions. *Radiographics* 2016 Nov-Dec;36(7):1987-2006.
3. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol* 2009;50(1):17-35.
4. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. 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 Feb;152(3):598-607.

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* 2016;150(3):626-637.
6. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirlin C, Chen J, et al. Magnetic Resonance Elastography for Staging Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Diagnostic Accuracy Systematic Review and Individual Participant Data Pooled Analysis. *Eur Radiol* 2016 May;26(5):1431-1440.
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* 2017 May;152(6):1536-1543.
8. 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 Mar;286(3):738-763.
9. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, 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* 2015;13(3):440-451.
10. Serai SD, Obuchowski NA, Venkatesh SK, Sirlin CB, Miller FH, Ashton E, et al. Repeatability of MR Elastography of Liver: A Meta-Analysis. *Radiology* 2017 Oct;285(1):92-100.
11. Venkatesh SK, Wells ML, Miller FH, Jhaveri KS, Silva AC, et al. Magnetic resonance elastography: beyond liver fibrosis—a case-based pictorial review. *Abdom Radiol* 2018 Jul;43(7):1590-1611.
12. Venkatesh SK, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of abdomen. *Abdom Imaging* 2015 Apr;40(4):745-759.

13. Hoodeshenas S, Yin M, Venkatesh SK. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Current Update. *Top Magn Reson Imaging* 2018;27:319-333.
14. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Clinical Applications. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37(6):887-896.
15. 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* 2018 Dec;211(6):W279-W287.
16. Yin M, Glaser KJ, Manduca A, Mounajjed T, Malhi H, Simonetto DA, et al. (2017) Distinguishing between Hepatic Inflammation and Fibrosis with MR Elastography. *Radiology* 2017 Sep;284:694-705.



# Capítulo 10

Elastografia além do fígado

CLÁUDIA LEMOS DA SILVA

FABIOLA PRADO DE MORAIS

ANA CRISTINA ARAUJO LEMOS DA SILVA

LOURENÇO SEHBE DE CARLI

CAETANO SEHBE DE CARLI



## 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 (1).

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 (2), 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) (3).

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 (4) e modificada por Kwak et al. em 2011 (5), 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 (6). 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 Asso-



ciação Americana de Tireoide (ATA) (3) e ACR TI-RADS (6).

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 (7).

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 reproduzível da consistência dos tecidos (associação visão / tato), sendo considerada um método sonopalpatório (8).

## 10.2. ELASTOGRAFIA DA TIREOIDE

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 (9).

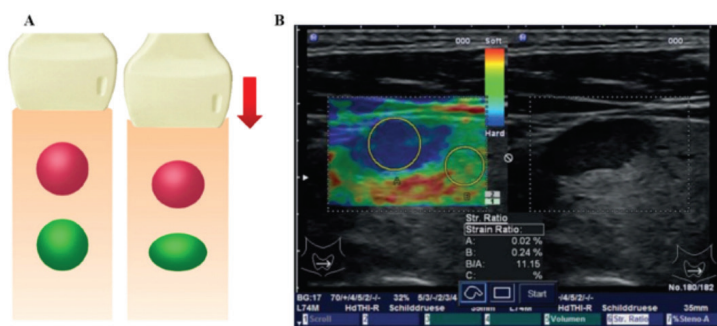
#### 10.2.1.1. TÉCNICA

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 (Fig. 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



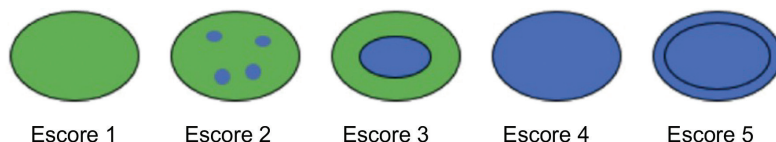
(A) Ilustração esquemática do uso da elastografia por compressão em um nódulo rígido (vermelho) e um nódulo macio (verde). (B) Nódulos rígidos são marcados em cinza escuro (direita) e representados pela cor azul (score 4), enquanto tecidos macios são representados em verde. A elasticidade do nódulo tireoidiano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

### 10.2.1.2- AVALIAÇÃO QUALITATIVA:

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

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 (11) (Fig. 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.

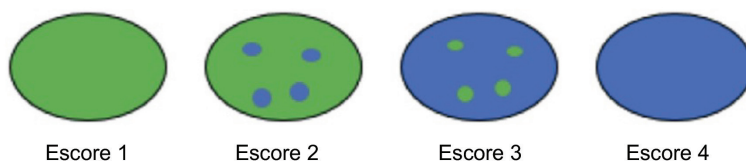
*Figura 2 – Escore de cinco padrões para elastografia por compressão de nódulos tireoidianos (11).*



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% (12).

O escore de Asteria et al. (13), também tem sido amplamente utilizado na avaliação tireoidiana, com escala de 4 pontos (Fig. 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 (13).*



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 (13).

### 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 (14) (Fig. 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) (15).

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, localizados 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 carotídeas, 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 (14), 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 (16).

#### 10.2.1.5 ESTUDOS CLÍNICOS:

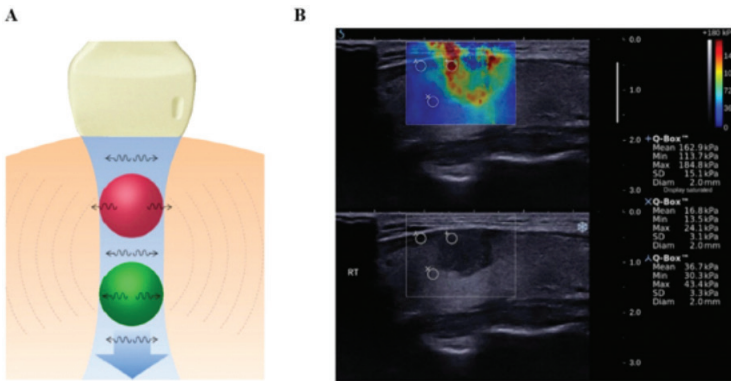
Diversos estudos correlacionaram os achados da elastografia e os resultados citológicos e/ou histológicos de nódulos tireoidianos, sugerindo que a elastografia pode reduzir a necessidade de procedimentos invasivos. Friedrich-Rust et al. (10) realizaram elastografia por compressão em 657 nódulos tireoidianos, definindo um “cut-off” do *strain ratio* de 2,66 para predizer malignidade e a acurácia da elastografia para o diagnóstico de nódulos tireoidianos malignos foi de 71%. Yang et al. (17) avaliaram 150 nódulos tireoidianos com elastografia por compressão, estabelecendo um “cut-off” do *strain ratio* de 3,68 para predizer 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 ( $c_s$ ) e a elasticidade do tecido ( $E$ ) pode ser calculada em quilopascal (kPa) de acordo com a fórmula:  $E = 3c_s^2(18)$ .

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 (19).

### 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.

### 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 DE 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 (20).

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 (20). Outro grupo de pesquisa obteve bons resultados com cinco medidas (21).

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 usam m / 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 9 m/s podem ser medidas; velocidades mais altas são exibidas como “X.XX m/s” (20).

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

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

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 28,83 kPa para predizer malignidade, enquanto os que utilizaram a marca SuperSonic os “cut-offs” variaram de 22,3 a 85,2 kPa (23).

Apenas um estudo com o aparelho 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 predizer malignidade de 49,09 kPa, com sensibilidade de 95,45% e especificidade de 86,61% (24).

### 10.3 DOENÇAS DIFUSAS DA TIREOIDE

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 (14).

### 10.4 GUIDELINES PUBLICADOS

Até o momento temos três guidelines publicados:

1 – Diretrizes e Recomendações da Federação Europeia de Sociedades de Ultrassonografia em Medicina e Biologia (EFSUMB). Parte 2: Aplicações Clínicas – 2013 (25)

2- Diretrizes e Recomendações da Federação Mundial de Ultrassonografia em Medicina e Biologia (WFUMB) Sobre o Uso Clínico de Elastografia Ultrassônica: Parte 4. Tireoide – 2016 (14).

3 – Diretrizes e Recomendações da Federação Europeia de Sociedades de Ultrassonografia em Medicina e Biologia (EFSUMB) para a Prática Clínica da Elastografia em Aplicações Não Hepáticas. Atualização 2018 (26).

### 10.5 CONCLUSÕES

Embora a elastografia pareça ser uma boa ferramenta para avaliação de nódulos tireoidianos, há controvérsias quanto à sua utilidade diagnóstica, sendo necessários novos estudos para amenizar tais divergências. Se comprovada a eficácia da elastografia, pode-se diminuir a necessidade de procedimentos invasivos no diagnóstico dos nódulos tireoidianos (tireoidectomias e PAAF's).

### 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 JI, 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, Teefey 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, Sch€afer 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 MET 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 elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* 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. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

## ELASTOGRAFIA ULTRASSÔNICA DE MAMA

Lourenço Sehbe De Carli

### 10.2. 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>.

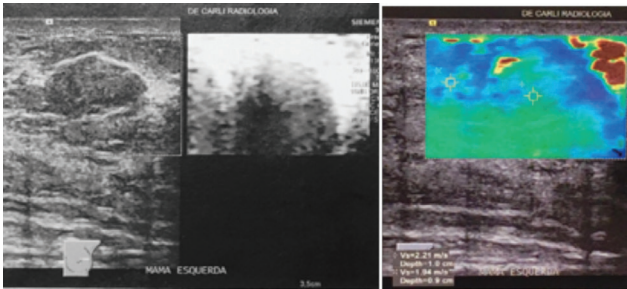
### 10.2.1. STRAIN ELASTOGRAPHY

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%.

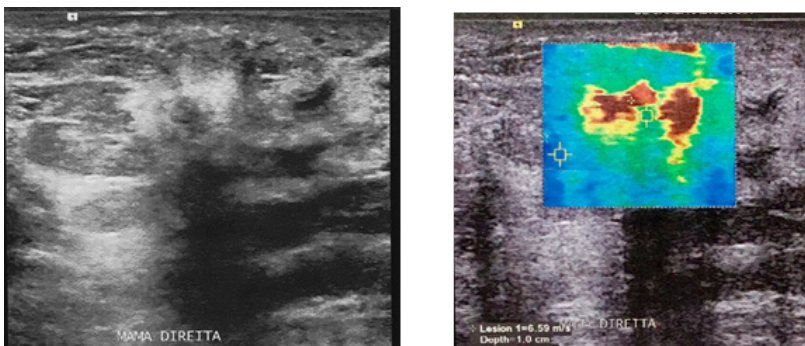
### 10.2.2. SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY

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*)<sup>(5)</sup>. 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 80 KPa (5,2 m/s) para diferenciar lesões benignas de malignas, com boa especificidade (figuras 1 e 2).

Figuras 1a e 1b



Figuras 2a e 2b



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>.

### 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 interpre-

tada 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 80-100 KPa, mas esses valores numéricos devem ser avaliados com cuidado. Berg e colaboradores relataram 28 cânceres em 396 nódulos com rigidez abaixo de 80 KPa. <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 2 cm. 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 Art1. Radiology 2013; 268(3):642-59.
- 4 Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh 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 BE1 Multinational Study of 939 Masses. Radiology 2012; 262(2):435-49.

## 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 (1). Quando há suspeita de CaP (TR anormal ou PSA elevado), geralmente procede-se com biópsia transretal guiada por ultrassonografia (BTUS) (1,2,3,4). 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 (2,4), além disso, a BTUS é invasiva, com risco de sangramento retal e infecção (2,3).

### 10.3.2 ULTRASSONOGRAFIA (US) E ELASTOGRAFIA

Na US transretal (USTR), o CaP pode ser hipoeecóico (maioria), isoeecóico ou hipereecóico. Sua sensibilidade e especificidade para detecção de CaP variam entre 40 a 50% (2). 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 (2,4). 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 seminiais. O estudo Doppler pode identificar áreas/nódulos hipervasculares. Para descrição e localização das lesões, recomenda-se o uso do léxico PI-RADS (5).

### 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 (1,4,5). A análise da deformação tecidual gera o elastograma (mapa colorido geralmente com tecidos rígidos em vermelho e macios em azul). O *quality index* 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. SE é um método qualitativo, onde a rigidez tecidual é estimada pela diferença de deformação entre regiões adjacentes (2). 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 (5).

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) (5).

A SE mostra boa acurácia na detecção de CaP, a qual aumenta em próstatas menores e em casos de tumores maiores (2,4,5). Na aplicação clínica da biópsia guiada

por SE (BSE), áreas rígidas com diâmetro maior ou igual a 0,5cm são consideradas malignas. Deve-se ressaltar que SE não pode ser usada para excluir CaP sem biópsia (5). Em pacientes submetidos a BSE, nota-se aumento da taxa de detecção do CaP e de detecção por fragmento, em comparação com BTUS (2,4). Em re-biópsias, foi relatado aumento de 24,8% na detecção de CaP, quando adicionados 4 fragmentos guiados por SE ao esquema randômico da BTUS (5). A associação da SE com a técnica de fusão de ressonância magnética/USTR aumenta a taxa de detecção das biópsias em CaPs clinicamente significantes (5).

### 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 90 kPa) (4). 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 hipocóicas em vermelho (rígidas) são consideradas altamente suspeitas (5) (figura 1).

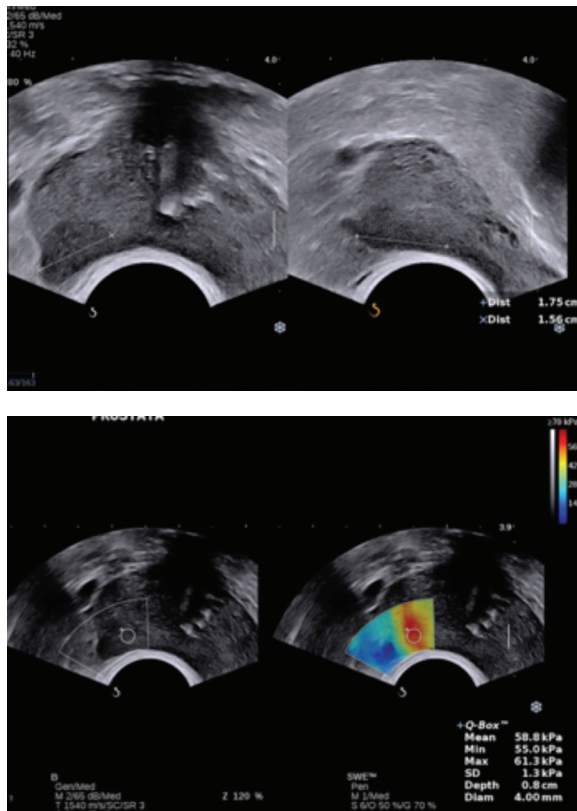


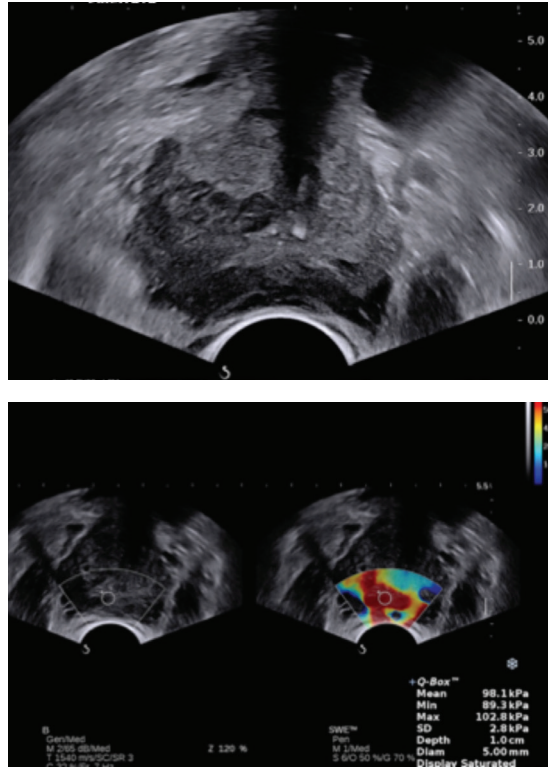
Figura 1. Em A, USTR mostrando nódulo hipocogênico na zona periférica do terço médio do lobo direito da próstata, com 1,7 cm no maior eixo. Em B, SWE demonstrando em vermelho área de rigidez elevada na lesão (máxima 61,3 kPa). Exame anátomo-patológico confirmou carcinoma de próstata. Imagens cedidas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

Na próstata normal de paciente jovem, a ZP e a ZC tem padrão homogêneo macio (15 a 25 kPa) 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 180 kPa (5).

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 (5).

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 50 kPa (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 (2). O CaP agressivo mostra rigidez tecidual significativamente maior que CaP indolente (5), provavelmente pela maior densidade celular das lesões de alto grau (3). 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 (5). A SWE possibilita o desenvolvimento de elastografia 3-D da próstata com reconstrução multiplanar e fusão com ressonância magnética multiparamétrica (RMmp).

**Figura 2.** Paciente com elevação do PSA (245 ng/mL). Em A, USTR mostrando área hipocogênica 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.



### 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) (2,5). Há limitações intrínsecas em ambos métodos: nem todo CaP é rígido e nem toda lesão rígida é câncer (4,5). SE e SWE tem melhor desempenho em lesões com escores de Gleason mais altos (3,5). 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 (2). É consenso que a BSE e a BSWE sejam sempre feitas em combinação com BTUS randômica e jamais como método isolado (5).

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 (2,5).

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 4 cm) (2,5).

### 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, Liao J, Kaffas AE, Chammass MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics* 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/June 15(3): 346-355.
4. Correas JM, Tissier AM, Khairoune A, Khoury G, Eiss D, Hélénon O. Ultrasound 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.

# Capítulo 11

Elastografia do Sistema Musculoesquelético

ANTÔNIO LUÍS PIMENTEL NETO

RAFAELA CARDOSO GIL PIMENTEL

AUGUSTO CÉSAR GARCIA SAAB BENEDETI



## 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 ultrassonográfico 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 ultrassonográficas, 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 ultrassonográficas, 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 área permanecem sendo a falta de consensos e protocolos estabelecidos para as diferentes articulações e patologias detectáveis.

O raciocínio básico empregado para análises elastográficas em tecidos como da mama, tireóide e fígado, tende a identificar padrões de mapeamento endurecido como sendo provenientes de lesões ou alterações estruturais destes. Entretanto, devido às características morfofuncionais distintas do tecido músculo-esquelético, composto em grande parte por fibras musculares, tendíneas e ligamentares, seu estado fisiológico se traduz em elastogramas de maior rigidez, enquanto as lesões podem variar entre áreas de amolecimento ou extremo endurecimento em relação ao tecido sadio, a depender da fase de reparação (figuras 1, 2 e 3).

Figura 1 – Tendão supra-espinal apresentando área de rotura parcial superficial em fase avançada de reparação - notar padrão “hard” cicatricial pouco mais claro que o restante do tendão preservado (seta).

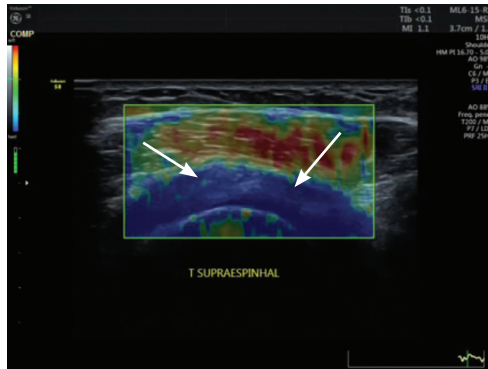


Figura 2 – Tendão supra-espinal apresentando área de rotura parcial superficial em fase avançada de reparação - notar padrão “hard” cicatricial pouco mais claro que o restante do tendão preservado.

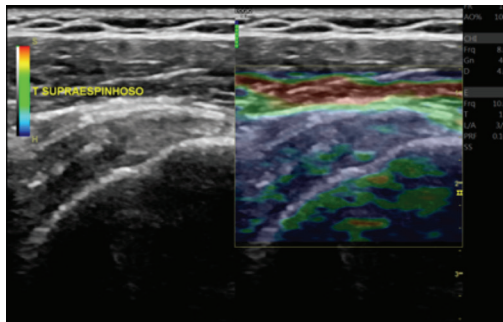


Figura 3 – Tendão do tríceps braquial apresentando perda do padrão fibrilar associado a hipocogenicidade ao estudo bidimensional. Mapeamento elastográfico demonstra áreas de amolecimento (demarcadas pelo tracejado) compatíveis com tendinopatia em fase aguda.

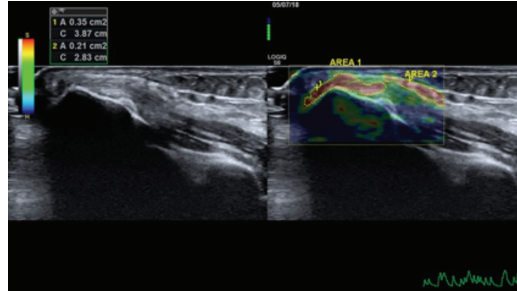
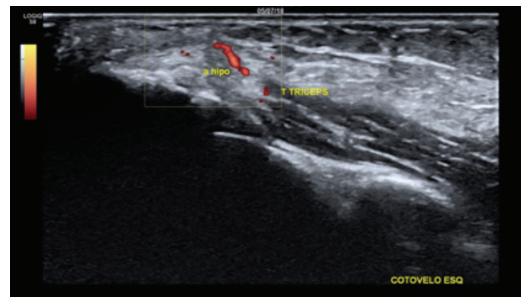


Figura 4 – Tendão do tríceps braquial do paciente da figura 1.2 à avaliação do Doppler de Amplitude demonstrando polo vascular, confirmando patologia ativa.



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.

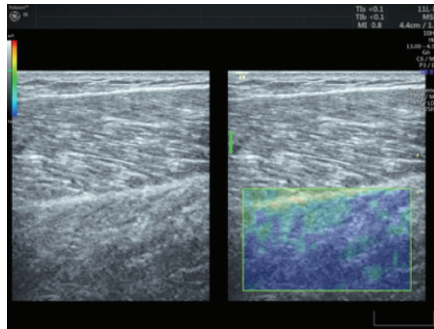


Figura 5 – Músculo gastrocnêmio em repouso, com padrão fibrilar preservado ao modo bidimensional e elastográfico. Notar distribuição do padrão majoritário de rigidez (“hard” mapeado em azul).

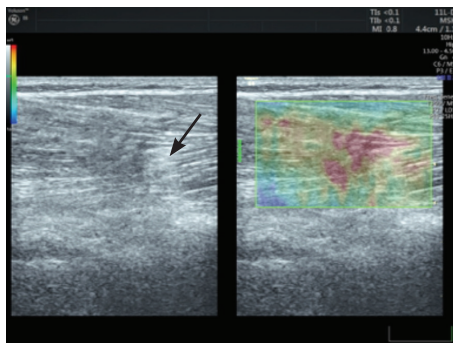


Figura 6 – Músculo gastrocnêmio contralateral apresentando perda do padrão fibrilar demonstrado ao modo B por área hipocogênica mal delimitada associada a aumento da ecogenicidade adjacente (seta). Elastograma evidenciando área extensa de amolecimento que se estende além da identificável ao modo bidimensional,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

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 1,80 m/s, enquanto os pacientes idosos raramente alcançam valores acima de 1,45 m/s. Sexo e índice de massa corporal não parecem causar variação significativa.

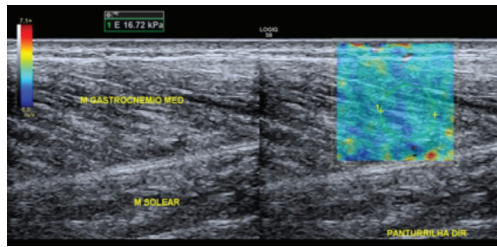


Figura 7 – Músculo gastrocnêmio preservado de paciente com 40 anos de idade. Avaliação com elastografia shear wave com valor de rigidez habitual (16,72 kPa).

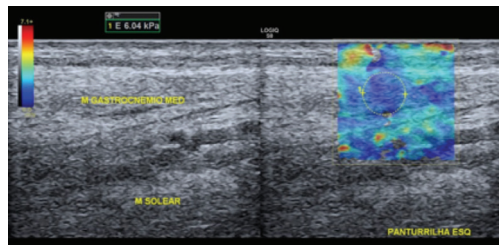


Figura 8 – Músculo gastrocnêmio de paciente idoso (78 anos) evidenciando elastografia shear wave com valor de rigidez reduzido em relação ao paciente anterior.

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 cirúrgi-

cos, como 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 de 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 3,0 m/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.

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 conseqüentemente 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 410 kPa. 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 5 cm da sua inserção, ponto chave para mapeamento precoce a fim de verificar possíveis áreas “*soft*” que indiquem tendinopatia, evitando roturas significativas no futuro.



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).

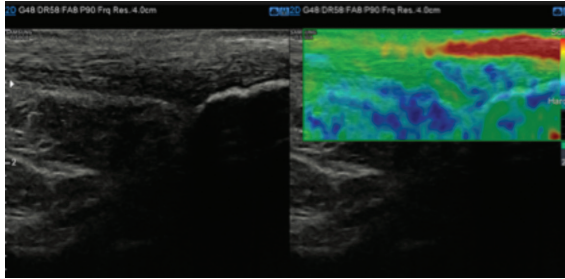
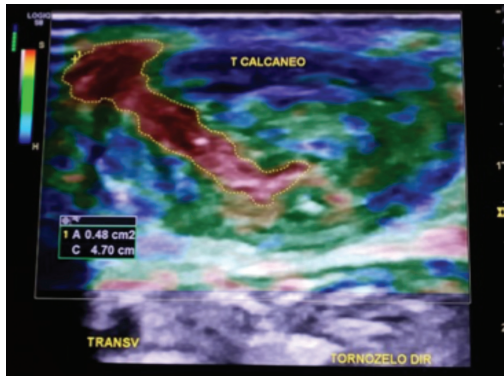


Figura 11 – Corte axial do tendão calcâneo apresentando lesão tendínea demonstrada mais acentuada na área de coloração vermelha (extrema elasticidade).



### 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.

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 descrito para outros nervos periféricos. Neste exemplo citado, uma avaliação estrutural tem-se mostrado efetiva, reprodutível 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.



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.

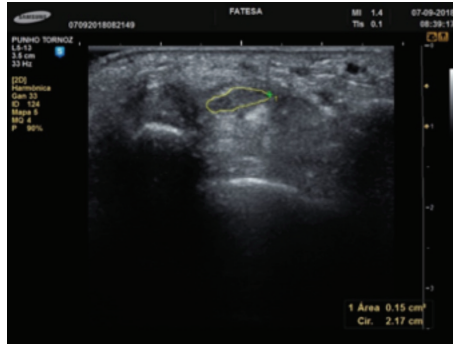


Figura 14: Corte ecográfico do eixo axial do nervo radial no terço proximal do antebraço (arcada de Frohse) demonstrando padrão fascicular preservado.





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



### 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.

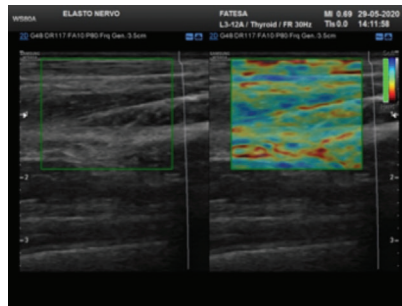


Figura 20: Imagem elastográfica do nervo mediano em seu eixo longitudinal no nível do túnel do carpo, demonstrando padrão elástico e moderadamente elásticos habituais.

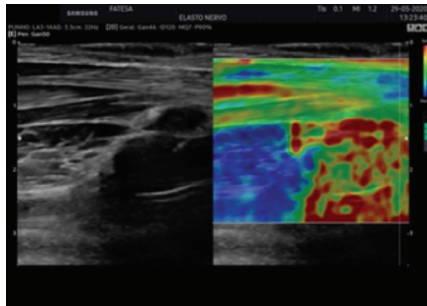


Figura 21: Imagem elastográfica do nervo mediano em seu eixo longitudinal no nível do túnel do carpo, demonstrando padrão elástico e moderadamente elásticos habituais.

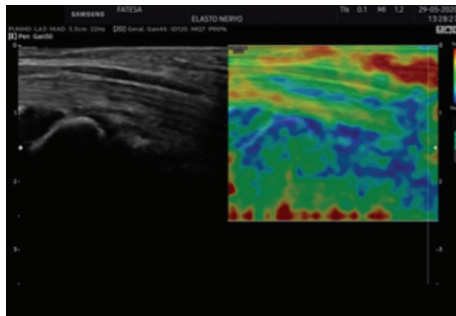


Figura 22: Imagem elastográfica do nervo mediano em seu eixo axial no nível do músculo pronador quadrado, demonstrando padrão elástico habitual.

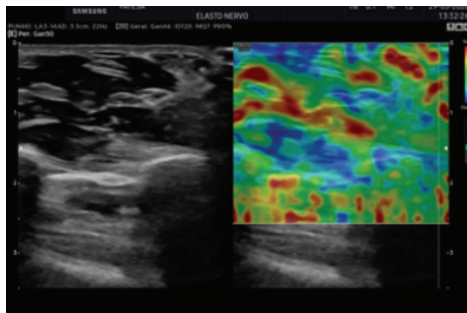
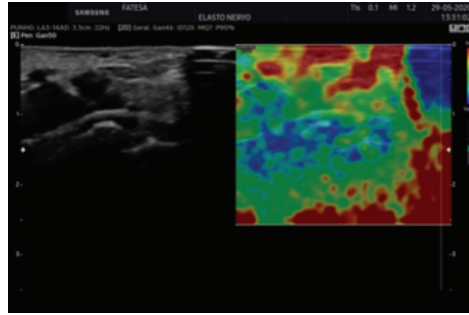


Figura 23: Imagem elastográfica do nervo mediano em seu eixo axial no nível do túnel do carpo, demonstrando padrão moderadamente elástico habitual.



### 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*).

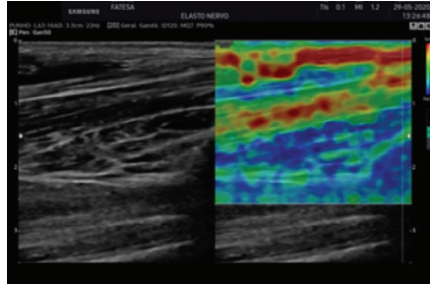
Neste sentido a associação da elastografia para o controle evolutivo também se mostra útil quando demonstra a volta do padrão de normalidade e possíveis sinais de lesão permanente.

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.

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



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 fibrocicatríciais, desafio nem sempre bem sucedido nas avaliações bidimensionais.

## 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.







