

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Amanda Moreira Magalhães

**DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NA DETECÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA
HIPERPLASIA NODULAR FOCAL: UMA COMPARAÇÃO ENTRE ULTRASSOM
COM CONTRASTE POR MICROBOLHAS E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

São Paulo
2019

Amanda Moreira Magalhães – RA: 005024

**DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NA DETECÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA
HIPERPLASIA NODULAR FOCAL: UMA COMPARAÇÃO ENTRE ULTRASSOM
COM CONTRASTE POR MICROBOLHAS E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Biomedicina do
Centro Universitário São Camilo, orientada
pela Profª Drª Cristiane Regina Ruiz, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Magalhães, Amanda Moreira

Diagnóstico por imagem na detecção e caracterização da hiperplasia nodular focal: uma comparação entre ultrassom com contraste por microbolhas e ressonância magnética / Amanda Moreira Magalhães. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.

52 p.

Orientação de Cristiane Regina Ruiz.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Diagnóstico por imagem 2. Hiperplasia nodular focal do fígado 3. Meios de contrastes 4. Microbolhas 5. Ultrassonografia I. Ruiz, Cristiane Regina II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.07548

Amanda Moreira Magalhães

**DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NA DETECÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA
HIPERPLASIA NODULAR FOCAL: UMA COMPARAÇÃO ENTRE ULTRASSOM
COM CONTRASTE POR MICROBOLHAS E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

São Paulo, 18 de novembro de 2019

Professora Orientadora: Dra. Cristiane Regina Ruiz

Professor Examinador: Dr. Lucio Leonardo

**São Paulo
2019**

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, meu eterno agradecimento por todas as oportunidades concedidas e pela criação que me proporcionaram. Guardarei sempre comigo todo o amor, ensinamento e valores ofertados durante esses anos. Obrigada por me apoiarem sempre e me incentivarem a ir em busca dos meus sonhos.

Agradeço à minha família, em especial ao meu avô Érico, pelo incentivo financeiro e por acreditar fielmente no meu potencial independentemente da circunstância. Junto a eles, agradeço a minha avó Asta, que infelizmente não está mais presente nesse mundo. Espero que a senhora esteja feliz com essa conquista, vovó.

À minha madrinha, que demonstrou ser minha segunda mãe em um dos momentos mais difíceis da minha vida. Me deu colo, carinho e me mostrou que a vida é muito mais simples do que se imagina.

Ao meu namorado, Felipe, que teve a paciência de me aguentar durante esses 4 anos de faculdade. Agradeço pelo amor, incentivo, apoio, por ter me acalmado durante as provas e apresentações e por ter acreditado em mim (até quando nem eu mesma acreditava). Te devo Ferrero Rocher eternamente pelas notas baixas e substitutivas que nunca chegaram.

Às minhas amigas de faculdade, em especial Ana, Sophia, Nadine, Luiza e Aline, agradeço os momentos incríveis que compartilhamos juntas. Obrigada por serem parceiras em qualquer circunstância, levarei sempre comigo as lembranças de ir no Mc às 08h da manhã, comer *croissant* de Nutella no Fran's Café e dos nossos desentendimentos por causa de trabalho ou porque a Luiza não parava de espirrar durante a aula. Vocês serão a minha maior saudade, pois segundo a Nadine, daqui em diante não poderemos mais ser amigas.

À todo corpo docente do Centro Universitário São Camilo, pelo amor, carinho e profissionalismo transmitidos em cada ensinamento. A preocupação em formar profissionais humanizados, comprometidos e envolvidos em suas funções é a maior qualidade, sem sombra de dúvidas, dessa instituição. O orgulho de ser camiliana é indescritível.

À minha orientadora Cristiane, por ter aceitado o convite de participar do meu trabalho e ter me recebido de braços abertos de última hora. Agradeço pela

oportunidade de juntar as minhas duas paixões, as quais andam sempre de mãos dadas, em um único trabalho: a Ressonância Magnética e Anatomia. Obrigada pela compreensão, ideias e sugestões ofertadas durante o desenvolvimento desse trabalho, é uma grande honra ter a sua orientação.

E por fim, agradeço a quem tanto admiro, minha tutora de estágio Nayara. Obrigada por ter me recebido no Hermes Pardini e ter me adotado como sua filha, é incrível aprender com você. A cada paciente que atendo, tenho a certeza que escolhi a área que amo. Obrigada por despertar essa paixão a cada novo dia com seus ensinamentos.

RESUMO

A Hiperplasia Nodular Focal é uma neoplasia benigna de fígado, de origem epitelial, que acomete principalmente mulheres jovens em idade fértil e na meia-idade. A sua principal característica é a presença de cicatriz central estrelada com núcleo fibroso e septos radiais que são comumente observados durante a autópsia ou em exames de imagem realizados para outros fins diagnósticos. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica que teve como objetivo sintetizar os achados sobre o diagnóstico e caracterização da Hiperplasia Nodular Focal na área de Ressonância Magnética e Ultrassonografia com Contraste por Microbolhas. Apesar dessa hiperplasia não possuir potencial para malignização, é de extrema importância a sua diferenciação dentre as outras lesões focais hepáticas visto que doenças como Adenoma Hepatocelular, por exemplo, possuem altos riscos de complicações. Atualmente, a Ressonância Magnética é considerada o melhor método de imagem para a avaliação e detecção dessas lesões e esse título deve-se ao melhor contraste de partes moles, novas tecnologias de imagem pesadas em difusão e ademais, ao estudo dinâmico do fígado após o contraste à base de gadolínio. O ácido gadoxético é um contraste utilizado durante a avaliação hepática e tem como principal característica a hepatoespecificidade, isto é, o fármaco é captado especificamente pelas células hepáticas e assim, fornece uma melhoria na aquisição das imagens, aumentando a acurácia do método. De acordo com o padrão de impregnação do ácido gadoxético durante a fase hepatobiliar, cada lesão é diagnosticada com base em suas características estabelecidas na literatura. Como a Ressonância Magnética é um método relativamente caro e com certas limitações, a Ultrassonografia com Contraste por Microbolhas começou a ser implementada nas últimas décadas. É uma técnica que consiste na injeção de um contraste a base de microbolhas de ar ou gases inertes, recobertos por uma camada de lipídeos ou proteínas, capazes de realçar a circulação hepática. O método apresenta vantagens em relação a Ressonância, sem diminuir a sensibilidade e especificidade do método padrão. Apesar de cada técnica possuir suas vantagens e desvantagens, ambos possuem valores similares nos parâmetros de acurácia, especificidade, precisão e grau de detalhamento da imagem. Com isso, é possível concluir que não há um método superior, ambos são complementares no diagnóstico de lesões focais hepáticas, sendo que a Ultrassonografia com Contraste por Microbolhas deverá ser considerada a primeira técnica de rastreo e a Ressonância Magnética, por sua vez, deverá ser realizada em casos de dúvidas.

Palavras-chave: Ressonância Magnética. Ultrassonografia com contraste por Microbolhas. Hiperplasia Nodular Focal. Lesões Focais Hepáticas. Diagnóstico por imagem. Ácido Gadoxético. Contraste Hepato-específico. Contraste Microbolhas.

ABSTRACT

Focal Nodular Hyperplasia is a benign liver neoplasm of epithelial origin that mainly affects women in the reproductive and middle age. Its main attribute is the presence of a central stellate scarring with fibrous nucleus and radial septum that are commonly observed during autopsy or imaging examinations performed for other diagnostic tests. The present study was based in a literature review which aimed was synthesize the results of the diagnosis and characterization of Focal Nodular Hyperplasia in the area of Magnetic Resonance Imaging and Contrast-enhanced Ultrasound. Although this is not a potentially malignant hyperplasia, it is extremely important its differentiation from others liver lesions once that diseases such as hepatocellular adenoma, for example, has a high risk of complications. Magnetic Resonance Imaging is currently considered the best imaging method for lesion assessment and detection, and this title is because of the best soft tissue contrast, diffusion-weighted imaging and, in addition, the dynamic contrast-enhanced study of the liver after gadolinium. Gadoxetic acid is a contrast agent utilized for liver Magnetic Resonance Imaging studies and has a hepatospecific characteristic, in other words, the drug is captured by liver cells and it provides an improvement in image acquisition, increasing the accuracy of the method. According to the acid impregnation pattern during the hepatobiliary phase, each lesion is diagnosed based on its characteristics established in the literature. Since Magnetic Resonance Imaging is a relatively expensive method and has certain limitations, Contrast-enhanced Ultrasound has begun to be implemented in the last decades. This technique consists in a contrast injection of microbubbles filled with air or gases covered by a layer of lipids or proteins that are capable of enhancing liver circulation imaging. The method has advantages over Resonance Imaging, without decreasing the sensitivity and specificity of the standard method. Although each technique has its advantages and disadvantages, both have similar values in the accuracy, specificity, precision, and degree of detail as the standard method. Thus, it is possible to conclude that there is no superior method, both are complementary in the diagnosis of liver lesions, and Contrast-enhanced Ultrasound should be considered the first screening technique and Magnetic Resonance, otherwise, should be performed in case of doubt.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging. Contrast-enhanced Ultrasound. Focal Nodular Hyperplasia. Focal Liver Lesions. Diagnostic Imaging. Gadoxetic Acid. Hepatobiliary Contrast Agents. Microbubble Contrast Agents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Vista anterior da face diafragmática do fígado	19
Figura 2: Vista posterior da face visceral do fígado.	19
Figura 3: Representação esquemática dos lóbulos hepáticos.....	21
Figura 4: Representação esquemática de apenas um lóbulo hepático.....	22
Figura 5: Micrografia eletrônica do fígado.	23
Figura 6: Fotomicrografia do fígado.	24
Figura 7: Fragmento de tecido hepático	30
Figura 8: Fotomicrografia com características histológicas da HNF	30
Figura 9: Lesões hepáticas decorrentes da HNF em imagens de RM.	39
Figura 10: Paciente de 40 anos, apresenta múltiplas lesões focais.....	39
Figura 11: Paciente de 36 anos, apresenta nódulo hepático.	40
Figura 12: Paciente de 26 anos, apresenta HNF.....	41
Figura 13: Ultrassonografia com padrão de realce típico da HNF.	41

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVO.....	14
3	METODOLOGIA.....	15
4	DESENVOLVIMENTO.....	16
4.1.	Aspectos Epidemiológicos e Fisiopatológicos da HNF.....	16
4.2.	Fígado	18
4.2.1.	Aspectos celulares e histológicos	20
4.2.2.	Suprimento Sanguíneo.....	24
4.2.3.	Sistema Hepatobiliar	26
4.2.4.	Funções Hepáticas.....	26
4.3.	Aspectos Celulares e Histológicos da HNF	29
4.4.	Diagnóstico por Imagem: US, TC, RM e UCM.....	31
4.4.1.	Meios de contraste: Paramagnéticos e Microbolhas.....	33
4.4.2.	Caracterização da HNF por RM.....	37
4.4.3.	Caracterização da HNF por UCM	40
5	DISCUSSÃO	42
6	CONCLUSÃO.....	47
	REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

Hiperplasia Nodular Focal (HNF) é a segunda lesão benigna hepática mais frequente após hemangioma. São lesões com patogênese desconhecida caracterizadas por uma região bem circunscrita do parênquima hepático hiperplásico contendo uma cicatriz fibrosa em forma de estrela. Está presente em mais de 3% da população, prevalentemente em mulheres jovens, entretanto pode ocorrer em ambos os sexos e em todas as faixas etárias. (RAMÍREZ-FUENTES *et al.*, 2013; WANLESS; MAWDSLEY; ADAMS, 1985)

Microscopicamente, HNF é composta por hepatócitos normais, células de Kupffer e vasos sanguíneos cercados por septos fibrosos contendo um número variável de células biliares primitivas. Embora sua etiologia não seja confirmada, acredita-se que seja originada a partir de uma anomalia vascular congênita preexistente ou de uma má-formação capaz de desencadear o estímulo hiperplásico. Há estudos que demonstram uma possível influência de hormônios sexuais, como o estrógeno em contraceptivos orais, na evolução de adenomas hepáticos. (RAMÍREZ-FUENTES *et al.*, 2013; SANTANA; BRANDÃO; SILVA, 2011)

Trata-se de uma lesão geralmente assintomática, detectada incidentalmente em estudos radiológicos do fígado realizados para outros fins ou autópsia. A Ressonância Magnética (RM) destaca-se como o método de imagem não invasivo de maior acurácia, tanto na detecção quanto na caracterização de lesões hepáticas em indivíduos cirróticos e não cirróticos. A maior precisão deve-se ao melhor contraste de partes moles do método, a novas tecnologias como imagens pesadas em difusão e sobretudo, ao estudo dinâmico do fígado após a administração de meios de contraste à base de gadolínio. (RAMÍREZ-FUENTES *et al.*, 2013; BITTENCOURT *et al.*, 2013)

Em exames de RM do fígado, os meios de contraste podem ser categorizados em não-específicos e específicos. Os meios não específicos compõem a maioria dos contrastes utilizados em exames de rotina e se distribuem aos espaços extracelulares, extra e intravasculares independentemente do tecido de interesse. É necessário um conhecimento prévio sobre as condições de injeção (volume, concentração, velocidade de injeção) e da hemodinâmica do paciente para a interpretação dos achados pois o padrão de impregnação do meio obedece à distribuição dos vasos e capilares sanguíneos. No fígado, a aquisição dinâmica das imagens é feita após a

administração de contrastes não específicos nas fases: arterial, venosa (ou portal) e tardia (ou equilíbrio). (BITTENCOURT *et al.*, 2013; FRANCISCO *et al.*, 2014)

Já os meios de contraste hepato-específicos são captados por células hepáticas, sejam hepatócitos ou células de Kupffer. Os meios hepatócito-específicos são produzidos à base de gadolínio com propriedades lipossolúveis, enquanto os específicos para as células de Kupffer são produzidos com substâncias baseadas em ferro superparamagnético. O ácido gadoxético foi o primeiro meio de contraste hepato-específico recentemente aprovado para uso clínico no Brasil. (BITTENCOURT *et al.*, 2013; FRANCISCO *et al.*, 2014)

O ácido gadoxético é um meio de contraste baseado em gadolínio que possui excreção estimada em 50% por via renal e 50% por via biliar em pacientes saudáveis. Pode ser especificamente captado pelos hepatócitos e excretado na bile, sendo assim, um marcador de tecido hepático normofuncionante. Assim, em regiões onde não houver captação de ácido gadoxético na fase hepatobiliar, é um indicativo de que não há hepatócitos viáveis ou não há canalículos biliares. Dessa forma, lesões que captem o ácido gadoxético na fase hepatobiliar serão aquelas onde persiste algum grau de arquitetura normal do parênquima hepatobiliar, como por exemplo a HNF. (BITTENCOURT *et al.*, 2013; BORMANN *et al.*, 2015)

A imagem da Ressonância Magnética é o resultado da interação do forte campo magnético produzido pelo equipamento com os núcleos dos prótons de hidrogênio do corpo humano, criando uma condição favorável para que possam ser incididos pulsos de radiofrequência que interagirão com o corpo humano. Essa interação causará uma modificação na radiofrequência, que por sua vez, será coletada por uma bobina ou antena receptora. Este sinal coletado é processado e convertido em imagem. (MAZZOLA, 2009)

O processo por meio do qual o núcleo excitado retorna ao equilíbrio, após liberar energia para o ambiente é conhecido como relaxação. Esse fenômeno ocorre por meio da relaxação *spin-lattice* e *spin-spin*, as quais são definidas por duas constantes de tempo T1 e T2, respectivamente. O tempo de relaxação T1 é rápido e devido à natureza química de cada substância, a gordura possui um tempo de relaxamento menor que a água. Devido a isso, a imagem ponderada em T1 revelará uma imagem com hipersinal na gordura e hiposinal na água. Devido ao maior tempo

de relaxação T2, a água apresentará hipersinal e a gordura hiposinal. (HAGE; IWASAKI, 2009)

A HNF típica apresenta septos e bordas lobuladas ou microlobuladas com sinal intermediário T1 e T2, baixo contraste lesão-órgão e impregnação arterial homogênea, com decaimento nas fases subsequentes, tornando-se isointensa ao parênquima hepático limítrofe. A cicatriz central apresenta-se hipertensa em T2 e hipotensa em T1. Ademais, há hepatócitos funcionantes em densidade maior que o parênquima hepático normal, associados a ductos biliares anormais que não se comunicam com os ductos biliares maiores. (FRANCISCO *et al.*, 2014)

Com o advento e popularização da Ultrassonografia com Contraste por Microbolhas (UCM) nos últimos anos, começou a ser discutido e revisado o título de melhor método de imagem, pertencente até então à RM. A nova técnica possui algumas vantagens, como baixo custo e rapidez, por exemplo. Ademais, aspectos técnicos como especificidade, sensibilidade e detalhamento da imagem são assuntos discutidos com frequência em novos estudos. (QUEIROZ *et al.*, 2013; SAWATZKI *et al.*, 2019)

2 OBJETIVO

Sintetizar os achados referentes a detecção e classificação da Hiperplasia Nodular Focal na área de Ressonância Magnética e Ultrassonografia. Além disso, descrever os mecanismos que justificam a importância dos meios de contraste paramagnéticos hepato-específicos e por microbolhas no auxílio do diagnóstico de doenças hepáticas.

3 METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido a partir da busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed, BVS, Google Acadêmico e no portal de revista eletrônica Scielo. As palavras-chave utilizadas foram “Hiperplasia Nodular Focal”, “Ressonância Magnética”, “Diagnóstico por Imagem”, “Fígado”, “Lesões Focais Hepáticas”, “Contraste Hepato-específico”, “Gadolíneo”, “Ácido Gadoxético”, “Ultrassonografia com Contraste por Microbolhas”, “Contraste Microbolhas” e seus respectivos termos em inglês. Além disso, foram utilizados livros de referência presentes no acervo da Biblioteca Pe. Inocente Radrizanni. Os artigos selecionados se restringiram aos idiomas inglês, português e espanhol.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1. Aspectos Epidemiológicos e Fisiopatológicos da HNF

Uma grande variedade de tumores benignos e malignos podem ocorrer no fígado. O mais comum entre os malignos é o carcinoma hepatocelular (CHC), geralmente ocasionado por uma complicação da cirrose hepática causada por vírus B e C. O mais comum entre os benignos é o hemangioma, caracterizado por lesões de tamanhos variáveis, circunscritas, recobertas por uma fina cápsula fibrosa e coloração vermelho-púrpura, com incidência de 0,4 a 20% na população. (RAMIA *et al.*, 2005; TIFERES; DIPPOLITO, 2008).

O segundo tumor benigno mais comum é a Hiperplasia Nodular Focal Hepática (HNF), representante de cerca de 8% de todos os tumores hepáticos e com uma prevalência que varia de 0,3% a 3%. Apesar de possuir outras denominações, o termo HNF foi introduzido por Edmondson em 1958 e adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1975. É considerada uma remodelação benigna do parênquima hepático, levando a uma lesão em massa. Essa lesão pode acontecer tanto em fígados cirróticos como não cirróticos, entretanto, a melhor abordagem consiste em usar o termo apenas para o último. Os danos encontrados em fígados cirróticos são conhecidos por lesões “*HNF-like*” e levam uma denominação diferente pois não possuem características idênticas às encontradas em fígados não cirróticos. (PERRAKIS *et al.*, 2017; STOCKER; ISHAK, 1981; TORBENSON, 2019)

Essa hiperplasia não possui potencial para malignização e apesar da sua etiologia não ser confirmada, acredita-se que a doença resulta de uma lesão e/ou anomalia vascular, sendo a última mediada possivelmente pela desregulação dos genes da angiopoietina (ANGPT 1 e ANGPT2). A medida que ocorre uma desregulação sanguínea, uma resposta secundária hiperplásica é desencadeada como forma de regenerar o parênquima hepático. Esta resposta é mediada pela expressão aumentada de fatores de crescimento vascular endotelial e somático que desencadeiam uma ativação de células estreladas hepáticas. (PERRAKIS *et al.*, 2017; TIFERES; DIPPOLITO, 2008; TORBENSON, 2019)

A maior parte da anormalidade acontece de forma adquirida, mas alguns casos parecem surgir de forma congênita. A Síndrome de Rendu-Osler-Weber ou

Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH) tem sido frequentemente associada aos casos de tumores hepáticos, especialmente a Hiperplasia Nodular Focal, e consiste em um distúrbio autossômico dominante caracterizado por múltiplas malformações arteriovenosas. THH é o resultado de mutações nas principais chaves reguladoras da angiogênese, sendo capaz de gerar vasos de forma desordenada. (PAHL; MBBS, 2018; TORBENSON, 2019)

O tumor possui em média 5 cm de diâmetro (sendo capaz de atingir até 20 cm) e pode ser manifestado em qualquer idade e em ambos os sexos. Quanto ao grupo de pacientes em risco, são estabelecidas três principais categorias, sendo o primeiro grupo composto por pacientes do sexo feminino. A grande maioria dos pacientes acometidos são mulheres jovens e de meia-idade (entre 20 e 50 anos), com uma proporção de mulheres para homens de cerca de 10:1. O segundo grupo de risco são indivíduos com alguma anomalia hereditária ou adquirida que influencia no fluxo sanguíneo hepático, seja no influxo (como acontece em pacientes com agenesia da veia porta congênita) ou no efluxo (como ocorre em pacientes com Budd-Chiari). O terceiro grupo de risco são crianças e adolescentes que têm histórico de quimioterapia ou radioterapia (caso tenha incluído o fígado no campo de radiação) em consequência de uma malignidade anterior. Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) também é um fator de risco para crianças, pelo mesmo motivo. (PERRAKIS *et al.*, 2017; TORBENSON, 2019)

Em geral, a Hiperplasia Nodular Focal é assintomática. Entretanto, alguns pacientes podem ter sintomas abdominais inespecíficos e/ou relacionados a compressão de estruturas vizinhas como, por exemplo: dor abdominal inespecífica, redução do apetite, perda de peso, massa abdominal, saciedade precoce e icterícia obstrutiva. O possível aparecimento de sintomas é diretamente proporcional ao tamanho do tumor. Geralmente, não há alterações nas provas bioquímicas hepáticas, mas a compressão de veias do parênquima pode causar elevação discreta das transaminases e da gama-glutamil transpeptidase (gama-GT). (OLIVEIRA, 2004; RAMIA *et al.*, 2005)

Uma informação relevante sobre a doença é que ao contrário de outros tumores hepáticos, como o adenoma por exemplo, anticoncepcionais orais (ACO) não são um importante fator de risco para a HNF. Entretanto, pacientes que já foram diagnosticadas e continuam o tratamento com ACO parecem ter uma taxa maior de

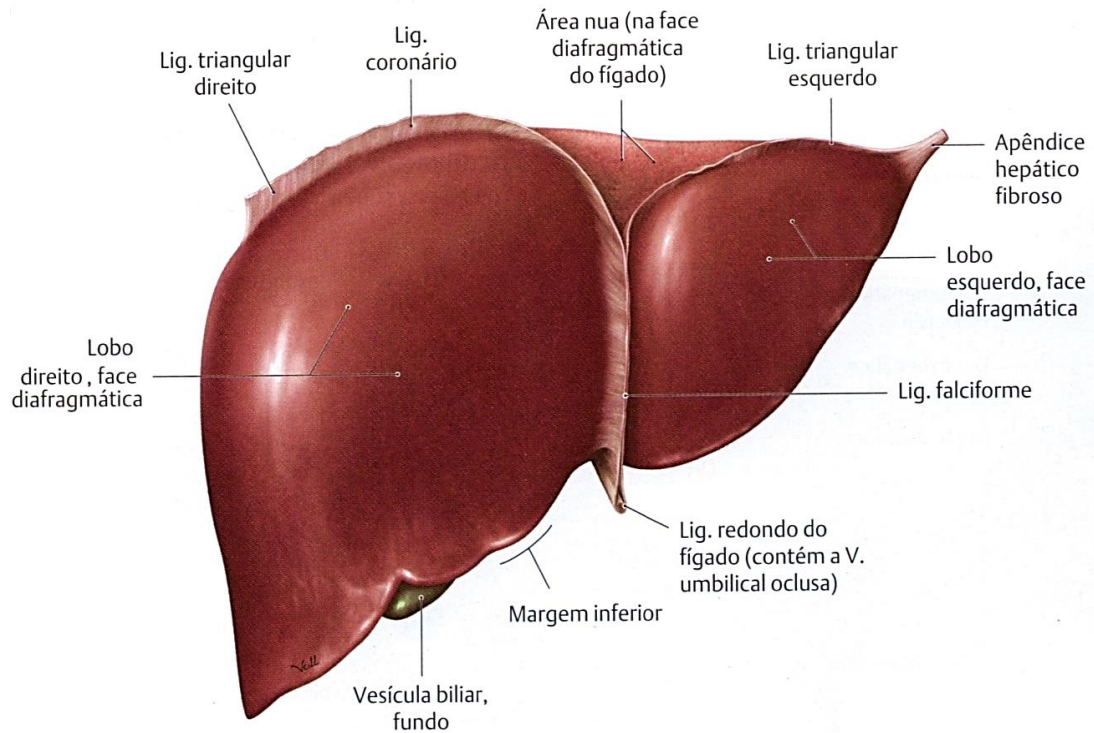
complicações e crescimento tumoral devido ao efeito trófico dos estrogênios. A pouca frequência da HNF em homens, crianças e mulheres após a menopausa sustenta a hipótese que o ACO não tem influência no número de casos. (OLIVEIRA, 2004; TORBENSON, 2019)

Alguns medicamentos já foram descritos na literatura como gatilho para o desenvolvimento da doença. Wolf, Wolf e Kuperman (2001) relataram o caso de uma mulher de 38 anos que desenvolveu a hiperplasia após um tratamento de 4 meses com intraconazol. Seu grupo de estudo sugeriu também a possibilidade de outras drogas atuarem na gênese da HNF, como antiepiléticos, imunossupressores, agentes anti-neoplásicos, esteroides e griseofulvina. Prasad et al. (1995) relatou o caso de HNF em um menino, cuja mãe havia utilizado prednisona e progesterona durante a gestação. (OLIVEIRA, 2004; RAMIA *et al.*, 2005; TIFERES; DIPPOLITO, 2008)

4.2. Fígado

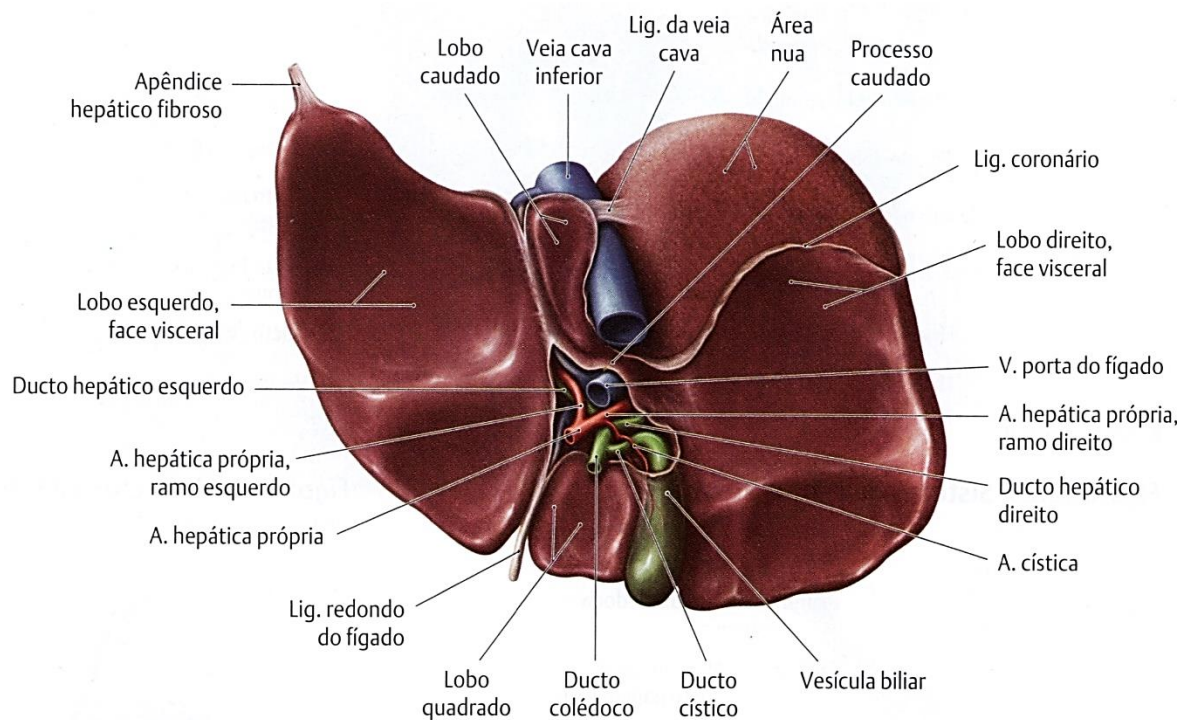
O fígado é a maior glândula no corpo humano e o segundo maior órgão existente, depois da pele. Sua massa pode variar de 1.000g a 1.500g, representando cerca de 4 a 5% do peso corpóreo dos recém-nascidos e 2 a 5% dos adultos. Anatomicamente é dividido por dois sulcos profundos em dois grandes lobos (lobos direito e esquerdo) e dois lobos menores (lobos quadrado e caudado). Está localizado na cavidade abdominal, no quadrante superior direito e abaixo do diafragma, embora uma pequena parte também ocupe o quadrante superior esquerdo do abdome (Figuras 1 e 2). Está envolvido por uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso (Cápsula de Glisson) que, por sua vez, é revestida por uma cobertura serosa (peritônio visceral), exceto em locais que o fígado adere ao diafragma ou a outros órgãos. É uma glândula capaz de armazenar e processar os nutrientes absorvidos durante a digestão e oferta-los para outros órgãos, criando assim, uma interface entre o sistema digestório e sanguíneo. (AIRES, 2018; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018, ROSS; PAWLINA, 2018)

Figura 1: Vista anterior da face diafragmática do fígado.



Fonte: GILROY; MACPHERSON; ROSS, 2014

Figura 2: Vista posterior da face visceral do fígado.



Fonte: GILROY; MACPHERSON; ROSS, 2014

Sua localização é estratégica, está interligado ao sistema circulatório e grande parte do sangue que adentra o fígado é transportado pela veia porta (70 a 80%), sendo a menor porcentagem suprida pela artéria hepática (Figura 2). Todos os nutrientes absorvidos durante a digestão chegam ao fígado pela veia porta, exceto os lipídeos complexos (quilomícrons), que chegam pela artéria hepática. A posição do fígado no sistema circulatório é essencial para captar, transformar e acumular metabólitos, e para a neutralização e eliminação de substâncias tóxicas. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018)

4.2.1. Aspectos celulares e histológicos

O componente mais básico que compõe a estrutura do fígado é a célula hepática, também conhecida como hepatócito (do grego *hepar*, fígado + *kytos*, célula). Os hepatócitos são células epiteliais com formato poligonal, medem de 20 a 30 µm de diâmetro e estão agrupados em placas celulares, formando o lóbulo hepático (Figura 3). Cada lóbulo é composto por um cordão de hepatócitos que são intercalados com capilares sinusoides (Figura 3). Quando comparados a outras células do sistema digestivo possuem um tempo de vida médio relativamente longo, cerca de 5 meses. Além disso, são capazes de regeneração em casos onde a substância hepática é perdida, seja por processos hepatotóxicos, doenças ou cirurgias. (ROSS; PAWLINA, 2018)

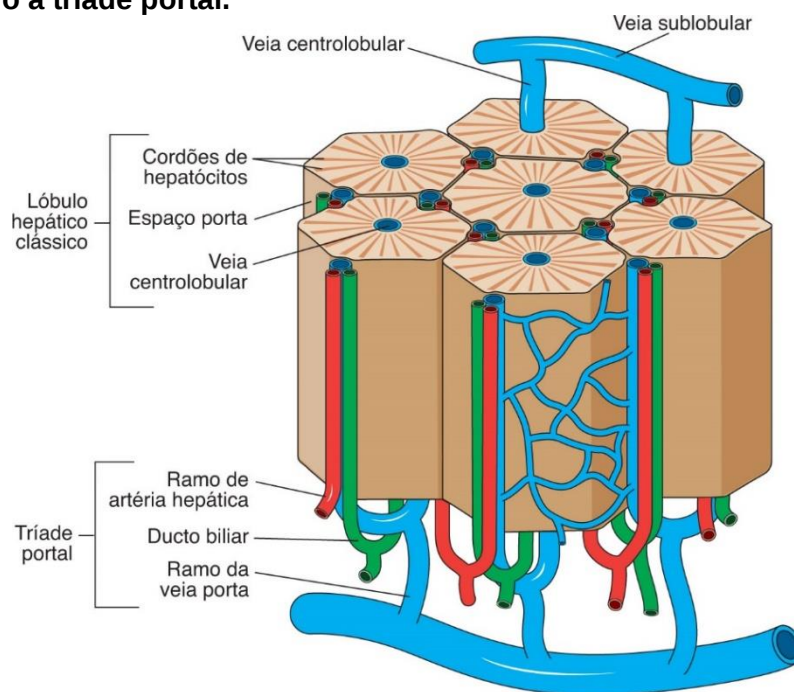
O fígado é dotado de um suprimento sanguíneo duplo. Isso significa que ao mesmo tempo que há um suprimento venoso (por intermédio da veia porta), há um suprimento arterial (por intermédio da artéria hepática) (Figura 2). Ambos os vasos entram no fígado, no hilo ou espaço porta do fígado. (ROSS; PAWLINA, 2018)

Os espaços porta são regiões formadas por tecido conjuntivo onde é possível observar a presença de ductos biliares, vasos linfáticos, nervos e vasos sanguíneos. Também são conhecidos como “tríade porta”, entretanto apesar de ser um termo conveniente, trata-se de uma designação incorreta pois vasos do sistema de drenagem linfática do fígado sempre seguem o percurso juntamente com a veia, artéria e ducto biliar, inviabilizando o termo tríade (Figura 3). Geralmente são encontradas na periferia dos lóbulos, com incidência de 3 a 6 unidades. Em cada

espaço porta podemos observar um ramo da veia porta, um ramo da artéria hepática, um ducto biliar e vasos linfáticos (Figura 3). (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018)

No interior da veia porta há sangue proveniente do sistema digestório, pâncreas e baço. Já no ramo da artéria hepática, há sangue proveniente do tronco celíaco e aorta abdominal (Figura 3). O ducto biliar, revestido por epitélio cúbico, é capaz de transportar a bile sintetizada pelos hepatócitos, a qual desemboca no ducto hepático. Por sua vez, os vasos linfáticos são responsáveis pelo transporte da linfa que, eventualmente, pode entrar em contato com a circulação sanguínea. Todas essas estruturas são envolvidas por uma bainha de tecido conjuntivo. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018; ROSS; PAWLINA, 2018)

Figura 3: Representação esquemática dos lóbulos hepáticos. Os hepatócitos se organizam em formato de cordões e formam os lóbulos hepáticos, que serão intercalados por sinusoides (não representados nessa ilustração). Por sua vez, os sinusoides desembocam em uma veia centrolobular que se funde a uma veia de calibre maior, a veia sublobular. Na periferia do lóbulo podemos encontrar o espaço porta, no qual está contido a tríade portal.

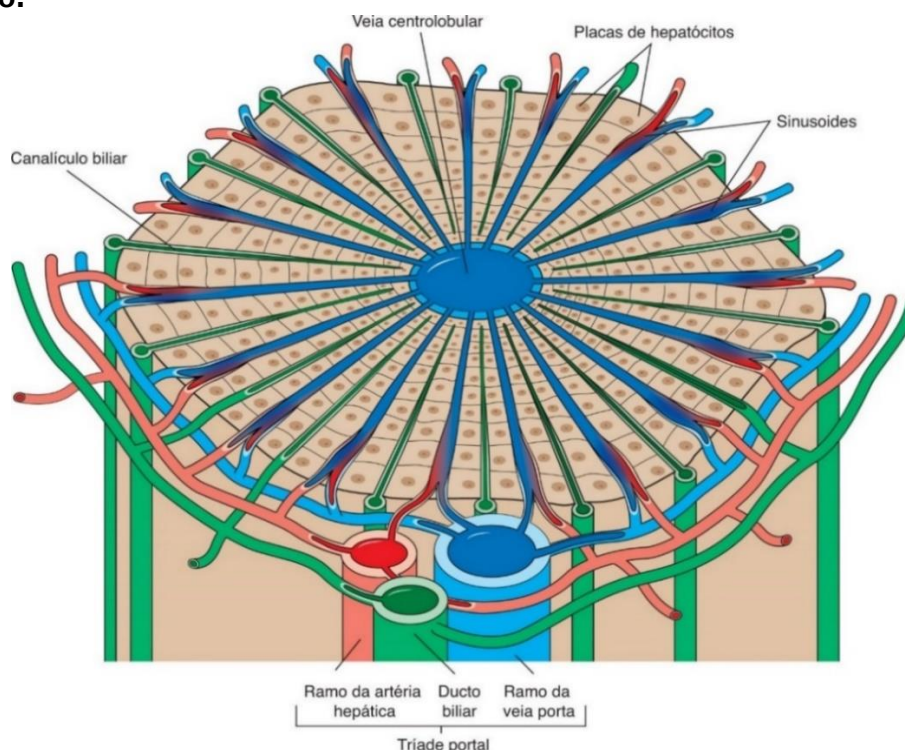


Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018 (ADAPTADO Bourne, 2013)

Os hepatócitos estão arranjados de forma radial no lóbulo hepático (Figuras 3 e 4). As placas celulares em formato de cordão estão direcionadas da periferia do lóbulo para o centro e anastomosam-se livremente (Figura 4). Entre as placas estão intercalados os sinusoides hepáticos, capilares cuja principal função é proporcionar a

troca de substâncias entre o sangue pertencente ao lúmen sinusoidal e o hepatócito ou vice-versa (Figura 4). Essa troca é extremamente importante, não só pelo fato do grande número de moléculas secretadas do fígado para o sangue, mas também porque o fígado é capaz de captar e catabolizar muitas moléculas grandes. Só é possível essa interação em razão da anatomia dos capilares sinusoides, uma vez que são vasos compostos por uma camada de células endoteliais descontínuas, caracterizando assim a presença de fenestras (Figura 5). (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018; ROSS; PAWLINA, 2018)

Figura 4: Representação esquemática de apenas um lóbulo hepático. A partir da arteríola e vênula presentes no espaço porta, o sangue flui para os sinusoides, que desembocam na veia centrolobular. O fluxo sanguíneo ocorre da periferia (espaço porta) para o centro (veia centrolobular). Ao mesmo tempo que ocorre esse processo, a bile é produzida pelos hepatócitos e escoam pelo pequeno canal entre essas células, o canalículo biliar. Os canalículos biliares convergem na região da periferia do lóbulo para o ducto biliar, localizado no espaço porta. Sendo assim, o fluxo biliar é contrário ao sanguíneo.

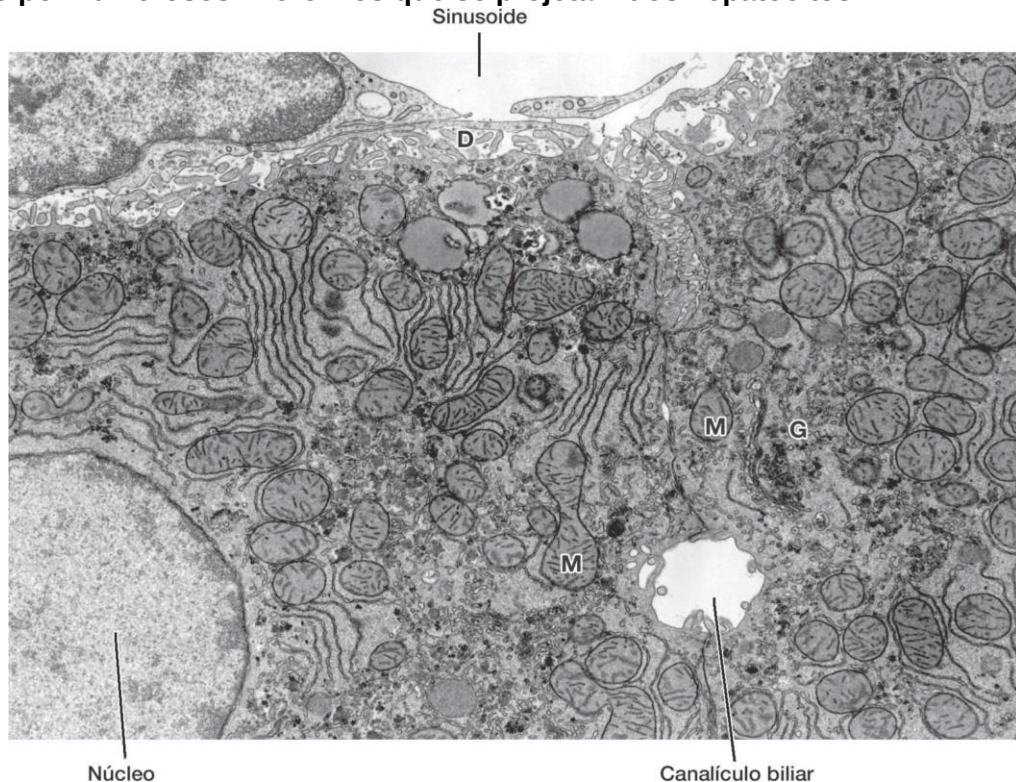


Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018

As células endoteliais pertencentes aos sinusoides hepáticos são delimitadas do hepatócito adjacente por uma lâmina basal descontínua e um espaço subendotelial, conhecido como espaço de Disse ou espaço perissinusoidal (Figura 5 e 6). Nesse mesmo espaço estão presentes células armazenadoras de lipídeos, também

designadas células de Ito, que contêm em seu interior inclusões lipídicas ricas em vitamina A. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018; ROSS; PAWLINA, 2018)

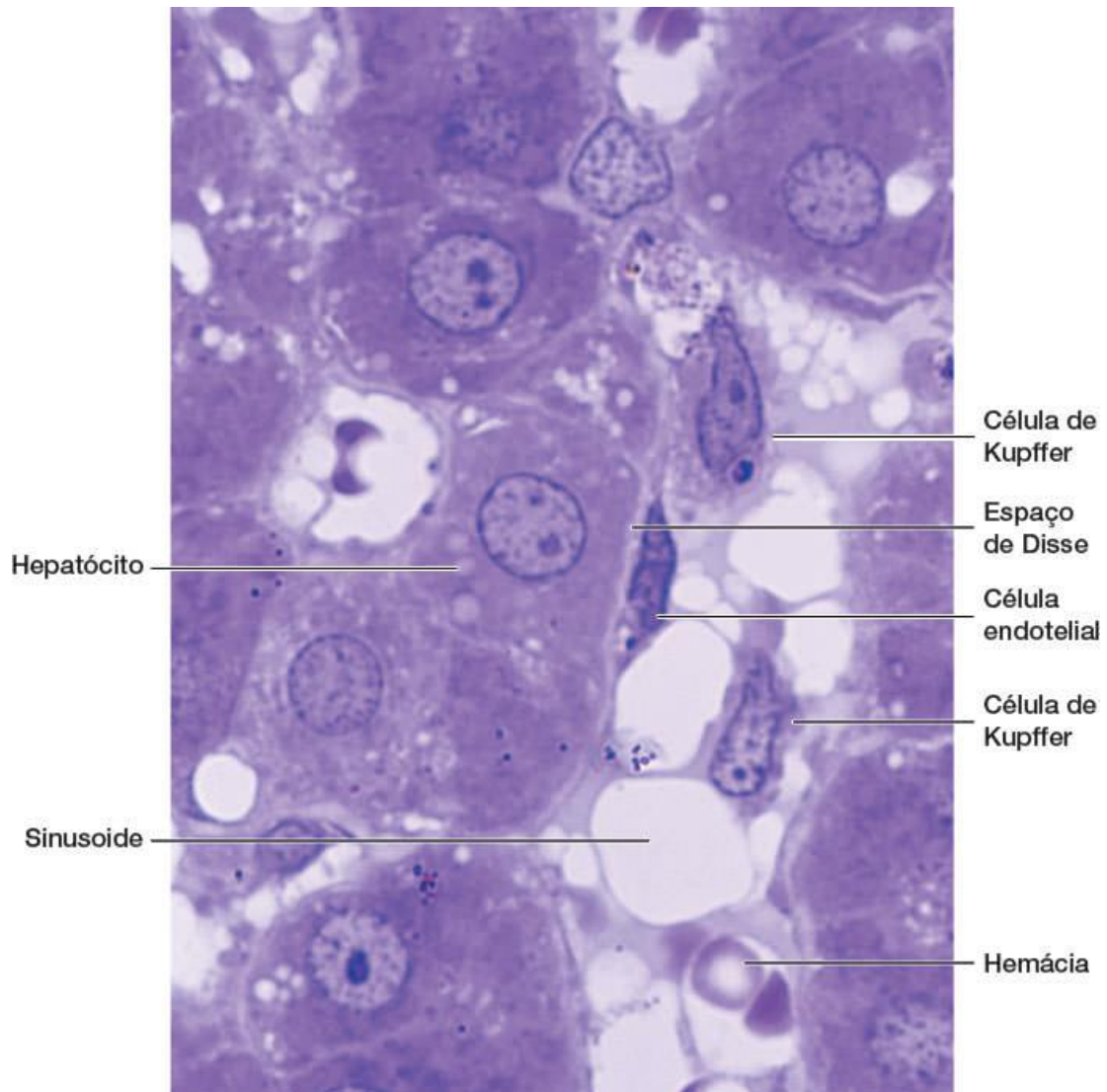
Figura 5: Micrografia eletrônica do fígado. Na imagem, estão representados dois hepatócitos adjacentes e entre eles, um canalículo biliar. Além disso, podemos observar numerosas mitocôndrias (M) e retículo endoplasmático liso e rugoso nesse tipo celular. Um complexo de Golgi (G) está próximo ao canalículo biliar. Entre o hepatócito e as fenestras do capilar sinusoide, podemos observar o Espaço de Disse, ocupado por numerosos microvilos que se projetam dos hepatócitos.



Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018

Além das células endoteliais, os sinusoides contêm macrófagos denominados de células de Kupffer. As células de Kupffer constituem cerca de 15% da população celular do fígado e estão localizadas na superfície luminal das células endoteliais (Figura 6). Suas principais funções são: metabolizar hemácias velhas, digerir hemoglobina, secretar proteínas relacionadas com processos imunológicos e combater invasões de bactérias que eventualmente penetrem o sangue portal a partir do intestino grosso. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018; ROSS; PAWLINA, 2018)

Figura 6: Fotomicrografia do fígado. Nessa imagem, é possível observar os capilares sinusoides com suas células endoteliais próximas ao hepatócito, constituindo o espaço de Disse. Células de Kupffer podem ser encontradas no interior do sinusóide.



Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018

4.2.2. Suprimento Sanguíneo

Como foi citado anteriormente, o fígado é um órgão incomum pois recebe sangue de duas fontes diferentes: 80% é derivado da veia porta (Figura 2), sangue pouco oxigenado e rico em nutrientes provenientes das vísceras abdominais, enquanto os outros 20% restantes derivam da artéria hepática (Figura 2), que fornece sangue rico em oxigênio. O sangue transportado até o fígado contém: nutrientes e materiais tóxicos absorvidos pelo intestino, células sanguíneas e produtos de degradação das

células sanguíneas pelo baço, secreções endócrinas do pâncreas e das células enteroendócrinas do trato gastrointestinal. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018; ROSS; PAWLINA, 2018)

A veia porta ramifica-se de forma repetida em pequenas vênulas portais (interlobulares). As vênulas portais ramificam-se em vênulas distribuidoras, que correm ao redor da periferia do lóbulo. As vênulas distribuidoras, por sua vez, ramificam-se em vênulas ainda menores que desembocam nos capilares sinusoides. Os capilares sinusoides se organizam radialmente, convergindo para o centro do lóbulo, a fim de formar a veia central ou veia centrolobular (Figura 4). A medida que a veia centrolobular recebe mais sinusoides, aumenta seu diâmetro proporcionalmente e se funde a veia sublobular, de diâmetro maior (Figura 3). As veias sublobulares convergem e se fundem, dando origem a duas ou mais grandes veias hepáticas, que desembocam na veia cava inferior (Figura 2). (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018)

A artéria hepática ramifica-se de forma repetida em arteríolas interlobulares, localizadas no espaço porta (Figura 4). Algumas dessas arteríolas podem desembocar no espaço porta e irrigar suas estruturas enquanto outras formam arteríolas capazes de desembocar diretamente nos sinusoides, provendo uma mistura de sangue arterial e venoso (Figura 4). A principal função do sistema arterial é suprir a demanda de oxigênio adequada para o bom funcionamento dos hepatócitos. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018)

Sendo assim, o sangue flui da periferia para o centro do lóbulo hepático. Consequentemente, oxigênio e metabólitos, assim como substâncias tóxicas e não tóxicas absorvidas no intestino alcançam primeiramente as células da periferia. A direção do fluxo sanguíneo pode explicar a diferença de comportamento entre células perilobulares e células centrolobulares. Células localizadas na região perilobular estão mais próximas do espaço porta e consequentemente, são as primeiras a alterar o conteúdo do sangue ou ser afetada por ele (Figura 4). Essa diferença no comportamento dos hepatócitos é característica evidente em certas doenças, em que alterações podem ser notadas em células periféricas ou centrais do lóbulo. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018)

4.2.3. Sistema Hepatobiliar

O espaço tubular reservado entre dois hepatócitos é conhecido como canalículo biliar, uma rede complexa que se anastomosa progressivamente ao longo das placas do lóbulo hepático e termina na região do espaço porta (Figura 4). Sua função é transportar a bile primária, secretada pelos hepatócitos. Ao final do percurso do canalículo, a bile adentra os ductúlos biliares (canais de Hering), constituídos por células cuboides. Após uma curta distância, os canais dão origem aos ductos perilobulares, que drenam para os ductos biliares interlobulares localizados no espaço porta. Ductos biliares são constituídos por células cuboides ou colunares e contém um revestimento de tecido conjuntivo. Esses ductos geralmente aumentam de tamanho e se fundem gradualmente até formar um ducto hepático comum que, em seguida, deixam o fígado. Dessa forma, é possível observar que a bile flui na direção contrária do sangue, ou seja, do centro para a periferia do lóbulo (Figura 4). (AIRES, 2018; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018)

4.2.4. Funções Hepáticas

Cada célula hepática desempenha funções tanto endócrinas quanto exócrinas. As funções do fígado são numerosas e vitais, podendo ser classificadas em: metabólicas, de síntese, de degradação, de armazenamento, de desintoxicação e de excreção. (AIRES, 2018)

4.2.4.1. Metabólicas e de síntese

Este órgão é capaz de atuar no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos. Quando a glicemia está alta, o fígado é capaz de transformar o excesso de energia em glicogênio, gerando um processo metabólico denominado glicogênese. Em contrapartida, quando a glicemia está com níveis baixos, o fígado libera glicose no sangue por meio da mobilização do glicogênio, processo conhecido por glicogenólise. Além disso, possui a capacidade de sintetizar glicose a partir de precursores que não são carboidratos (processo denominado gliconeogênese), como lactato, alanina, glutamina, piruvato e glicerol. A regulação dessas reações metabólicas é gerenciada

pelo sistema endócrino do organismo, por meio de vários hormônios, como insulina, glucagon, epinefrina, glicocorticoides e hormônio do crescimento. (AIRES, 2018; CURI; PROCOPIO, 2017)

É capaz de extrair as quilomícrons remanescentes e utilizar o colesterol adquirido para sintetizar sais biliares ou apenas o excretar por meio da bile, secreção exócrina produzida pelo fígado essencial na digestão de lipídeos. O colesterol, além de ser usado para a síntese de sais biliares, é utilizado pelos hepatócitos para formar lipoproteínas de densidade muito baixa (do inglês VLDL, *very low density lipoproteins*) que podem ser convertidas em LDL (*low density lipoproteins*) e em HDL (*high density lipoproteins*), principais fontes de colesterol e de triacilgliceróis para os mais variados tecidos. (AIRES, 2018)

O fígado está envolvido com a produção de fonte energética durante o jejum prolongado. Quando a disponibilidade de energia é baixa, acontece a beta oxidação dos ácidos graxos por condensação da Acetil-coA, reação capaz de produzir corpos cetônicos, acetoácidos, ácido beta-hidroxibutírico e acetona. Esses compostos são produzidos em grandes quantidades durante o jejum prolongado, são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e economizar cerca de 50% da glicose que seria empregada por este tecido. (AIRES, 2018; CURI; PROCOPIO, 2017)

Os aminoácidos não essenciais e as principais proteínas plasmáticas, como albumina, fibrinogênio e proteínas envolvidas na coagulação sanguínea são produzidas pelo fígado, por intermédio do metabolismo proteico. Com exceção das globinas, é capaz de sintetizar a maioria das proteínas plasmáticas. Participa do catabolismo proteico, executando a desaminação em aminoácidos e transformando-os, em seguida, em amônia (NH₃) e ureia. (CURI; PROCOPIO, 2017)

4.2.4.2. Degradação

Quanto ao processo de degradação, o fígado é capaz de inativar e excretar hormônios esteroídicos (como a cortisona), neurotransmissores (epinefrina e norepinefrina), hormônios peptídicos e vitaminas. (AIRES, 2018)

4.2.4.3. Armazenamento

Diversas substâncias podem ser armazenadas no fígado, como vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e hidrossolúveis (B9 e B12). As lipossolúveis são armazenadas principalmente nas células de Ito. Além disso, minerais, como ferro e cobre, e ainda lipídeos e carboidratos (glicogênio) são armazenados no fígado. Por último, a hemoglobina que é armazenada pelo órgão, também é degradada no mesmo local, sendo transformada em bilirrubina e excretada na bile. (AIRES, 2018; CURI; PROCOPIO, 2017)

4.2.4.4. Desintoxicação

A desintoxicação é um processo muito importante realizado pelo órgão. As células de Kupffer possuem a capacidade de fagocitar bactérias, toxinas, parasitos, eritrócitos velhos e substâncias exógenas, como por exemplo fármacos. Essas células representam entre 80% e 90% dos macrófagos do sistema reticuloendotelial e endocitam 99% dos microrganismos que chegam ao fígado, impedindo que entrem na corrente sanguínea. O retículo endoplasmático dos hepatócitos contém diversas enzimas e coenzimas responsáveis pelo processo oxidativo de diversas substâncias. (AIRES, 2018; CURI; PROCOPIO, 2017)

4.2.4.5. Excreção

Ademais, o fígado é capaz de produzir a bile, um líquido de extrema importância para o processo de digestão. A secreção proveniente do fígado executa duas funções: digestiva e excretora. Isso significa dizer que ao mesmo tempo que a bile é capaz de participar da digestão de lipídeos e emulsificar a gordura, é utilizada como transporte na excreção de solutos como colesterol e bilirrubina, resultado da degradação da hemoglobina. (AIRES, 2018)

4.3. Aspectos Celulares e Histológicos da HNF

A HNF é caracterizada macroscopicamente como uma lesão pálida, nodular, homogênea, hipervascularizada, separada do parênquima adjacente e há uma cicatriz estrelada central em torno de 50% a 60% dos casos. A cicatriz consiste em uma estrutura com núcleo fibroso central e septos radiais, originados do centro, que subdividem a massa tumoral em nódulos de tamanhos variáveis (Figuras 7 e 8). Não apresenta áreas de necrose ou focos de hemorragia, sendo habitualmente de tamanho pequeno e localizada na periferia do parênquima hepático. Pequena parte (cerca de 10% a 20%) dos pacientes tem lesões multifocais e desta forma, existe o risco aumentado de uma possível associação com hemangiomas, tumores cerebrais e malformações vasculares em outros órgãos. (CASARELLA *et al.*, 1978; RAMIA *et al.*, 2005; TIFERES; DIPPOLITO, 2008)

Microscopicamente, a forma celular do hepatócito é preservada (Figura 8). Entretanto, a lesão gera um agregado de células normais desprovido de espaço porta e veias centrais, corrompendo a arquitetura normal do lóbulo hepático. Os vasos estão presentes, mas não há uma organização certa de hepatócitos ao seu redor, como acontece em um fígado saudável. A segunda característica histológica da HNF é a presença de linfócitos dispersos e áreas de proliferação de ductos biliares dentro dos nódulos formados pelo tumor, que parecem se misturar aos elementos hepáticos. Os hepatócitos atingidos pela HNF são muito difíceis de serem distinguidos quando comparados aos hepatócitos saudáveis. Isso acontece porque os sinusoides continuam repletos de células de Kupffer (Figura 5) e são raros os casos de colestase ou hemossiderose. (CASARELLA *et al.*, 1978; KNOWLES; WOLFF, 1976)

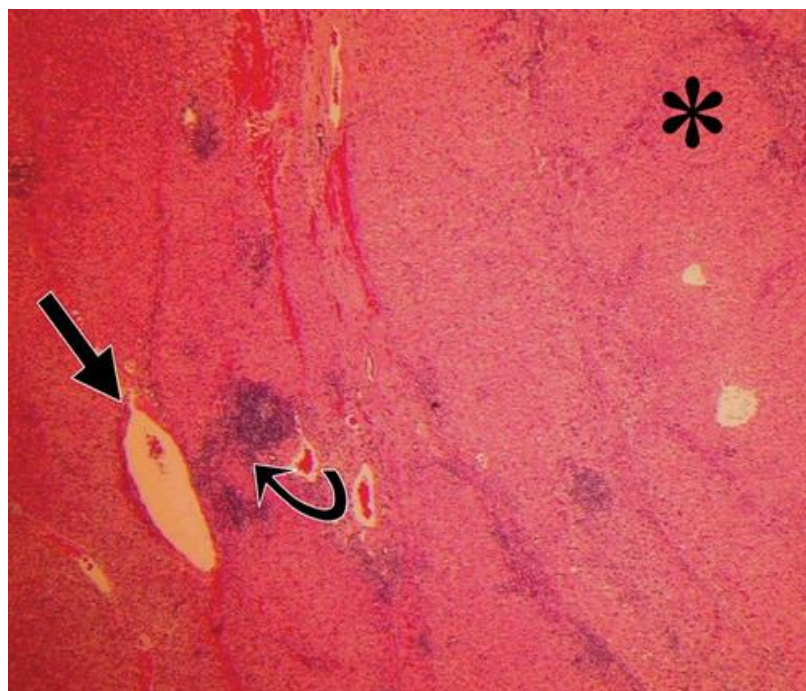
A HNF pode ser dividida em clássica ou típica (80%) e não clássica ou atípica (20%), segundo suas características histológicas. A clássica apresenta três características: arquitetura nodular, vasos malformados e proliferação de ductos biliares. A não clássica contém dois dos três componentes, incluindo a proliferação ductal. (TIFERES; DIPPOLITO, 2008)

Figura 7: Fragmento de tecido hepático seccionado por divisórias de aparência fibrosa que convergem para a cicatriz central estrelada. São formados nódulos bem definidos de 1 a 15 mm.



Fonte: JUAN *et al.*, 2010

Figura 8: Fotomicrografia (x40; coloração H-E) mostra a interface da HNF (*), que contém múltiplos nódulos e septos, parênquima hepático normal circundante, grandes vasos (seta reta) e veia porta com infiltrados inflamatórios (seta curva).



Fonte: HUSSAIN *et al.*, 2004

O diagnóstico é comumente feito após a morte, pela necropsia, ou incidentalmente achado durante exames de imagens para outras causas abdominais. O sucesso do diagnóstico nesse último método deve-se ao aprimoramento de estudos dinâmicos com contrastes intravenosos na Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM) e Ultrassonografia com contraste por microbolhas (UCM). Já na ultrassonografia convencional (US), o nódulo se apresenta ligeiramente hipoecogênico ou hiperecogênico e assim sua caracterização não se torna bem-sucedida, portanto, a HNF é mal visualizada por esse método. (TIFERES; DIPPOLITO, 2008)

4.4. Diagnóstico por Imagem: US, TC, RM e UCM.

A US é considerada uma das modalidades iniciais para indicação de lesão focal hepática. De acordo com a aparência das lesões pela escala de cinza, permite a diferenciação entre massas císticas e sólidas. A diferença da ecogenicidade entre o nódulo e parênquima hepático saudável é sutil, entretanto, algumas lesões podem indicar um halo hipogênico ao seu redor. Esse halo representa a compressão do parênquima hepático e das veias alocadas na região, sendo observado com maior proeminência em fígados com infiltração de gordura, fato conhecido como esteatose hepática. Além disso, o aspecto principal da lesão como a estrutura interna da HNF e cicatriz central não são bem visualizados pelas ondas ultrassônicas. Na US com Doppler, informações quanto a vascularização é adicionada e assim, a HNF pode apresentar a artéria nutridora ou o aspecto da vascularização em formato de carroça ou, em casos de lesões com maiores dimensões, formato de estrela. O Doppler geralmente mostra sinais predominantemente arteriais. (CASTRO; NASTRI; MARTINS, 2010; HUSSAIN *et al.*, 2004)

A TC é uma boa ferramenta para detecção e caracterização de lesões hepáticas. Atualmente, com o desenvolvimento e implementação de máquinas com maior número de detectores mais rápidos, o tempo de varredura tornou-se menor e assim permite-se a captura de imagens hepáticas em fases distintas, incluindo: fase pré-contraste e fases pós-contraste (fase arterial, portal e de equilíbrio). Essas fases fornecem informações importantes sobre os padrões de realce e, portanto, oferecem a possibilidade de caracterizar lesões hepáticas focais. A HNF típica apresenta lóbulos

contornados e durante a fase pré-contraste, as lesões são identificadas nas formas hipoatenuadas e isoatenuadas quando comparadas ao parênquima. Durante a aquisição dinâmica de imagens, a lesão apresenta hiper ou isoatenuação de acordo com a fase. Apesar da boa identificação de tecido não-saudável durante a prática clínica, o número de fases visualizadas com a TC geralmente é limitado e muitas vezes mantido ao mínimo possível, devido a dose de radiação emitida pelo aparelho. (HUSSAIN *et al.*, 2004)

A RM destaca-se como o método de imagem não-invasivo de maior acurácia, maior sensibilidade (70%) e especificidade (98%) tanto na detecção quanto na caracterização de lesões focais hepáticas em fígados cirróticos e não cirróticos. As imagens de última geração são capazes de fornecer informações mais precisas sobre tecidos moles, bem como realçar a vascularização do tecido estudado e suas possíveis lesões. Além disso, com base em princípios físicos, a RM fornece uma série de possibilidades únicas na aquisição de imagens e administração de meios de contraste. Algumas características justificam o porquê esse é considerado o melhor método de imagem para a detecção da HNF, entre elas: a possibilidade de executar sequências rápidas como gradiente eco (GRE), bidimensionais (2D) ou tridimensionais (3D) após a administração do contraste; em segundo lugar, sequências rápidas permitem o uso do bolus (técnica automatizada de detecção de contraste) para identificar a chegada de contraste na aorta e assim, começar a execução da sequência; em terceiro lugar, a RM utiliza uma pequena quantidade de contraste (cerca de 15 a 20 ml de Gadolínio), o que permite um curto tempo de injeção e um tempo de bolus compacto. Essa característica na administração fará com que haja diferenças significativas entre as distintas fases pós-contraste (fases arterial, portal e de equilíbrio) do fígado; por último, a ausência de radiação ionizante permite a utilização de muitas outras sequências de RM, que facilitam a detecção e caracterização de lesões hepáticas difusas e focais. (BITTENCOURT *et al.*, 2013; HUSSAIN *et al.*, 2004; LENCIONI *et al.*, 2004)

A técnica de UCM começou a ser introduzida há mais de 20 anos para indicações hepáticas, sendo testada e aprovada para uso clínico em 50 países, incluindo os Estados Unidos da América (EUA). Essa técnica apresenta vantagens em relação à RM, sem diminuir a sensibilidade e especificidade encontrada nesse método. A taxa de detecção da UCM é comparada aos resultados obtidos em imagens contrastadas

de RM, com realce de contraste semelhante em muitos aspectos e permite a diferenciação entre lesões hepáticas focais malignas e benignas pela análise das fases arterial, portal venosa e tardia. (DIETRICH *et al.*, 2018, QUEIROZ *et al.*, 2013)

No caso de lesões inconclusivas ou potencialmente malignas observadas durante a UCM, biópsias e exames histológicos podem ser iniciados diretamente evitando imagens adicionais desnecessárias. Esse pronto diagnóstico fornece ao paciente redução de estresse e alívio da ansiedade, permitindo uma intervenção diagnóstica e terapêutica rápida, quando necessária. Por último, a UCM é indicada para avaliações hepáticas de acompanhamento devido à ausência de radiação e nefrotoxicidade. (DIETRICH *et al.*, 2018, QUEIROZ *et al.*, 2013)

4.4.1. Meios de contraste: Paramagnéticos e Microbolhas

No contexto de RM de fígado, os tipos de meios de contraste podem ser divididos em duas categorias: não específicos ou hepato-específicos. O gadolínio não específico foi a primeira categoria de agentes de contraste de RM aprovada para uso clínico e apresenta excelente segurança em pacientes com perfil renal normal. É mais utilizado durante a rotina, e possui como principal característica a distribuição pelos espaços intra e extravasculares independente do tecido de interesse. Após ser administrado por via endovenosa, o contraste terá uma impregnação de acordo com a distribuição dos vasos e capilares sanguíneos, e é sujeito ao conhecimento das condições de injeção (volume, concentração, velocidade de injeção) e da hemodinâmica do paciente para que os achados sejam interpretados adequadamente. Após a administração do contraste não específico à base de gadolínio, são estabelecidas fases dinâmicas de aquisição de imagem (fase arterial, portal e de equilíbrio). Assim, é possível diferenciar a lesão de acordo com o seu padrão de impregnação durante as fases. (BITTENCOURT *et al.*, 2013)

Já os meios hepato-específicos são aqueles captados especificamente por células hepáticas, sejam elas hepatócitos ou células de Kupffer. O meio de contraste específico para hepatócito é feito à base de gadolínio com propriedades lipossolúveis, enquanto o específico para células de Kupffer geralmente é composto por ferro superparamagnético. O ácido gadoxético (Primovist®) é o primeiro meio de contraste hepatócito-específico aprovado pela Anvisa para utilização e comercialização no

Brasil. Esse meio de contraste já é utilizado em outros países como Estados Unidos (Eovist®), Europa (Primovist®) e Ásia. (BITTENCOURT *et al.*, 2013; BORMANN *et al.*, 2015)

O ácido gadoxético é um meio de contraste paramagnético, cujo efeito de realce é mediado pelo gadoxetato, um complexo iônico formado por gadolínio (Gd) e o ligante ácido etoxibenzil-dietilenotriamina-pentacético (EOB-DTPA). Possui excreção estimada em 50% por via renal e 50% por via biliar em pacientes hígidos. Uma única injeção em bolus permite a realização de estudos dinâmicos trifásicos rotineiros do fígado em uma primeira etapa, seguidos da avaliação hepatobiliar após um intervalo de 10-20 minutos. Em virtude dessas características, o ácido gadoxético comporta-se de modo análogo aos quelatos de gadolínio inespecíficos durante as fases dinâmicas e adiciona informações funcionais durante a fase de excreção hepatobiliar. (BITTENCOURT *et al.*, 2013; BORMANN *et al.*, 2015)

Em decorrência das suas características lipossolúveis, o Gd-EOB-DTPA adentra os hepatócitos facilmente por meio da interação com transportadores de membranas celulares sinusoidais do tipo OATP1B1 e OATP1B3. A sua saída e consequente excreção biliar depende da proteína canalicular ATP-dependente relacionada à resistência multidrogas (MRP2). As proteínas MRP3 e MRP4 também estão relacionadas com a saída do contraste, entretanto, permitem o fluxo da substância de volta aos sinusoides hepáticos. O conhecimento das características bioquímicas tem gerado diversos estudos sobre a genética e expressão das proteínas envolvidas, permitindo uma melhor análise do comportamento *in vivo* deste meio de contraste frente à diferentes lesões hepáticas. (BITTENCOURT *et al.*, 2013)

Como o ácido gadoxético é captado pelos hepatócitos e excretado na bile, funciona como um excelente marcador de tecido hepático normofuncionante. Dessa forma, onde não houver captação do contraste na fase hepatobiliar podemos inferir que não há hepatócitos funcionantes ou canalículos biliares viáveis. No caso da HNF, a lesão captará o ácido gadoxético pois o grau de arquitetura do parênquima hepatobiliar é conservado. (BITTENCOURT *et al.*, 2013)

Além de funcionar como um bom marcador, esse tipo de contraste hepatócito-específico tem elevada capacidade de ligação às proteínas que aumentam significativamente a relaxação T1, o que garante um bom efeito de realce do fígado e seus vasos. Dessa maneira, é necessária uma menor dose do contraste em relação

a meios não específicos. No entanto, o efeito de encurtamento T1 para imagens dinâmicas é mais tênue, em particular para o realce vascular, quando comparado aos gadolínios quelatos não específicos. Sendo assim, o ácido gadoxético não é uma boa opção para estudos angiográficos. (BORMANN *et al.*, 2015; VAN BEERS; PASTOR; HUSSAIN, 2012)

É administrado por via endovenosa, em bolus, usando dose de 0,1 ml/kg (equivalente a 0,025 mmol/kg) de ácido gadoxético. O meio de contraste pode ser injetado manualmente ou por meio de bomba injetora automática com velocidade de 1 mL/s, seguido de um fluxo de 20 a 30 mL de solução salina na mesma velocidade de infusão. (BORMANN *et al.*, 2015)

O Gd-EOB-DTPA não é metabolizado pelo corpo humano, sendo igualmente eliminado por via renal e hepatobiliar em pacientes hígidos. Em pacientes com disfunção renal em estágio terminal, pode ser eliminado via diálise. Embora seja baixo, devido a dupla via de eliminação e baixa exposição sistêmica corporal, existe o risco de ocorrência de fibrose sistêmica nefrogênica. Portanto, o fármaco deve ser administrado com cautela em pacientes com disfunção renal grave após uma cuidadosa avaliação médica do seu risco-benefício. O composto não atravessa a BHE intacta e se difunde em pequena concentração pela barreira placentária. A sua meia-vida é aproximadamente 2 horas, pico de acúmulo no hepatócito entre 20 a 40 minutos e início da concentração hepatocítica e excreção biliar ocorrem, respectivamente, após 3 e 10 minutos. (BORMANN *et al.*, 2015; GSCHWEND *et al.*, 2011; VAN BEERS; PASTOR; HUSSAIN, 2012)

Na Ultrassonografia, o uso de contrastes para avaliação hepática surgiu nos Estados Unidos em meados da década de 1990, acontecimento considerado relativamente tardio quando comparado aos métodos de TC e RM. O contraste ultrassonográfico é constituído por microbolhas de ar ou gases inertes dissolvidos em água, protegidos por uma casca estabilizadora constituída por lipídeos ou proteínas, capaz de permitir que a bolha resista a diferentes impactos e seja capaz de atravessar os capilares pulmonares e periféricos. (CASTRO; NASTRI; MARTINS, 2010; HOHMANN *et al.*, 2004; WILSON *et al.*, 2017)

Existem dois tipos de agentes de contraste na UCM, classificados em: primeira e segunda geração. Os contrastes de primeira geração (Albunex, Levovist) são muito instáveis, utilizam ar no interior das suas microbolhas e isso resulta em uma curta

duração no tempo de efeito, além de uma baixa estabilidade circulatória, o que impossibilita a avaliação da microcirculação. Já as microbolhas de segunda geração (Sonovue/Lumason, Optison, Definity) possuem gases insolúveis como hexafluoreto de enxofre ou perfluoropropanos que têm como função estabilizar a molécula *in vivo*. (POP; MIHU; BADEA, 2015; SOLBIATI *et al.*, 2003)

O meio de contraste Sonazoid (microbolhas de perfluorobutano) é um tipo de contraste de segunda geração, extremamente utilizado no Japão, Coréia do Sul e Noruega para a avaliação adicional do fígado, uma vez que as suas microbolhas são internalizadas pelas células de Kupffer e possui tempo de realce de até 20 minutos após a injeção do contraste. Entretanto, o Sonazoid não foi incluído na versão 2017 do CEUS *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS) e a sua inclusão no próximo LI-RADS é esperada. (HOHMANN *et al.*, 2004; SPOREA *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2019)

Com o contraste de segunda geração, as microbolhas são capazes de percorrer múltiplos capilares após a injeção de contraste por via endovenosa. Possuem uma vida útil de circulação de 5 a 7 minutos, o que proporciona maior conforto para o examinador. O diâmetro dessas microesferas varia de 1 a 10 μm , tamanho aproximado de uma hemácia, o que garante que não haja embolização dos capilares. Microbolhas não passam para o espaço extravascular, sendo um importante marcador sérico na avaliação da microcirculação tanto para tecidos normais como patológicos. A UCM pode ser usada para a avaliação de capilares com menos de 40 μm de diâmetro, ao contrário do ultrassom Power Doppler, que visualiza vasos com diâmetro mínimo de 100 μm . (POP; MIHU; BADEA, 2015; SOLBIATI *et al.*, 2003)

Após o posicionamento e controle de ritmo respiratório adequado do paciente, a determinação de um plano de varredura ideal e a colocação adequada do transdutor, uma injeção de contraste de microbolhas é administrada por via endovenosa (preferencialmente por meio de um cateter intravenoso de calibre 20). A dose é de 1,5 a 2,4 ml para Lumason e de 0,2 ml para Definity, injetado em bolus seguido de 5 a 10 ml de solução salina. O padrão de impregnação do contraste pode ser observado em segundos e minutos. O tempo zero é definido como o início da injeção de solução salina. A fase arterial começa aos 10-20 segundos e dura até 30-45 segundos. A fase venosa portal começa aos 30-45 segundos e dura até os 2 minutos. A fase tardia dura

desde o final da fase venosa portal até que haja depuração das microbolhas da circulação, o que ocorre em cerca de 4-6 minutos. (YANG *et al.*, 2019)

Devido à sua composição de gás e membrana elástica, essas microesferas de segunda geração podem mudar de tamanho. Quando um feixe de ultrassom é focado neles, se contraem em um primeiro estágio e depois se expandem, dobrando de tamanho. Devido às oscilações, enviam fluxos de energia não lineares (chamados de eco harmônicos) para o transdutor, processo que será capaz de gerar imagens de até 30 dB. Após repetidas passagens pelos vasos, em cerca de 4 a 5 minutos as microesferas se dissolvem e o gás contido é eliminado pelos pulmões enquanto a membrana é metabolizada pelo fígado. Devido à não participação do sistema renal na excreção e metabolização de agentes de contraste, a técnica pode ser usada em pacientes com insuficiência renal. (POP; MIHU; BADEA, 2015; SOLBIATI *et al.*, 2003)

As vantagens da UCM são grandes, como por exemplo: a ausência de radiação ionizante, redução do tempo de diagnóstico, ausência de contraste nefrotóxico e/ou a base de iodo ou paramagnético, ampla disponibilidade de exame (mesmo à beira do leito) e a possibilidade de caracterizar lesões focais detectadas em um primeiro momento durante a US convencional. (CHOU *et al.*, 2019; QUEIROZ *et al.*, 2013).

4.4.2. Caracterização da HNF por RM

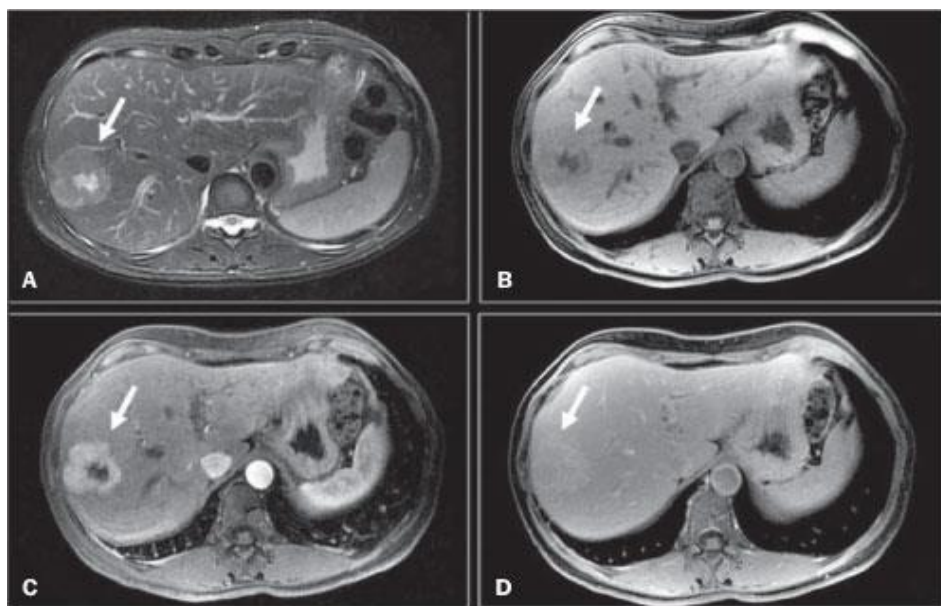
O protocolo de exame recomendado inclui sequências sem contraste, gradiente eco ponderada em T1 em fase e fora de fase, sequências rápidas ponderadas em T2 com saturação de gordura e estudo dinâmico com sequência tridimensional ponderada em T1 com saturação de gordura antes e após a administração de Gd-EOB-DTPA, nas fases arterial, portal e de equilíbrio. Não é tecnicamente possível a realização do exame em aparelhos de RM de campo aberto, baixo campo (inferior a 1,5T) ou em aparelhos incapazes de gerar imagens tridimensionais de alta resolução ponderadas em T1 com supressão de gordura. (BITTENCOURT *et al.*, 2013; PORTILHA *et al.*, 2011)

Durante o exame, a HNF típica apresenta-se como uma lesão com septos e bordas lobuladas ou microlobuladas, com ligeiro hiposinal em T1 e discreto hipersinal em T2, baixo contraste lesão-órgão. Em casos de lesões típicas, a taxa de identificação da cicatriz central é alta (cerca de 85%) em ponderações T2, uma vez que se apresenta

com maior sinal do que o restante da lesão observada na imagem. O padrão de realce pelo meio de contraste endovenoso é com impregnação homogênea na fase arterial, com clareamento (*washout*) rápido nas fases portal e de equilíbrio (Figura 9). Como a HNF contém hepatócitos funcionantes em densidade maior que o parênquima hepático normal, correlacionados a ductos biliares anormais que não se comunicam com ductos biliares maiores, ocorre uma lenta excreção biliar quando comparada ao fígado circunjacente. Portanto, a HNF apresenta impregnação maior ou igual à do parênquima hepático adjacente na fase hepatobiliar (Figura 10 e 11). A cicatriz central é geralmente hipointensa na fase hepatobiliar em 47% dos casos, logo, há um discreto realce em alguns casos. (FRANCISCO *et al.*, 2014; TIFERES; DIPPOLITO, 2008)

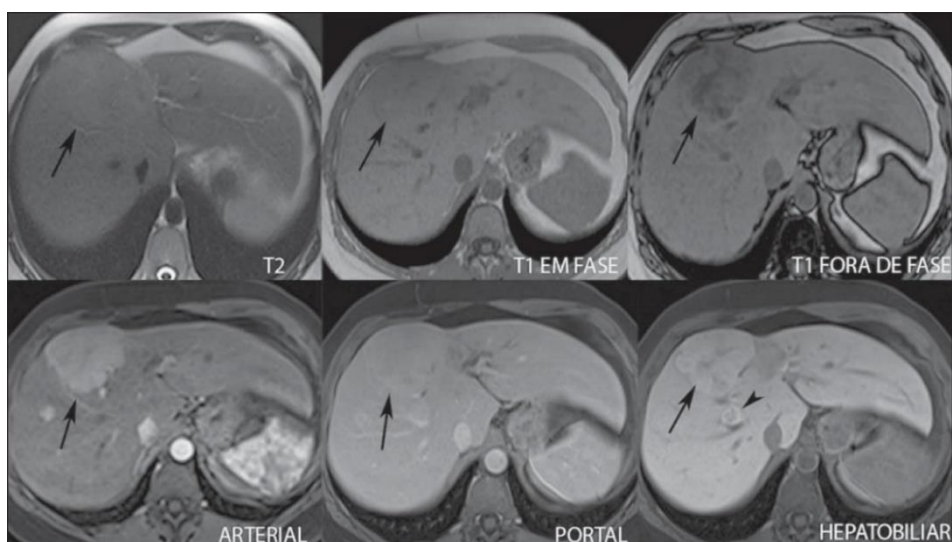
Já lesões atípicas podem se apresentar com tamanho grande, aspecto heterogêneo e com múltiplas localizações. O grau de realce do contraste pelo tumor pode ser menor, pode haver ausência de realce da cicatriz central e realce da pseudocápsula nas fases tardias. Em situações como essa, o diagnóstico e a diferenciação da HNF com outras lesões benignas (adenomas) e malignas (hepatocarcinoma, metástases hipervascularizadas e carcinoma fibrolamelar) pode ser extremamente difícil, sendo necessário um estudo histopatológico complementar ou a realização de UCM. (TIFERES; DIPPOLITO, 2008)

Figura 9: Lesões hepáticas decorrentes da Hiperplasia Nodular Focal mostradas em imagens de Ressonância Magnética. A. Sequência *Fast Spin Echo* (FSE) com saturação de gordura, Tempo de Eco (TE) de 90 ms, ponderada em T2 apresenta cicatriz central com hipersinal (seta). B. Sequência *Gradient Echo* (GRE) com saturação de gordura, ponderada em T1 apresenta cicatriz com iso ou discreto hiposinal. C. GRE T1 pós-contraste na fase arterial apresenta cicatriz com acentuado realce. D. GRE T1 pós-contraste na fase de equilíbrio apresenta cicatriz com realce tardio.



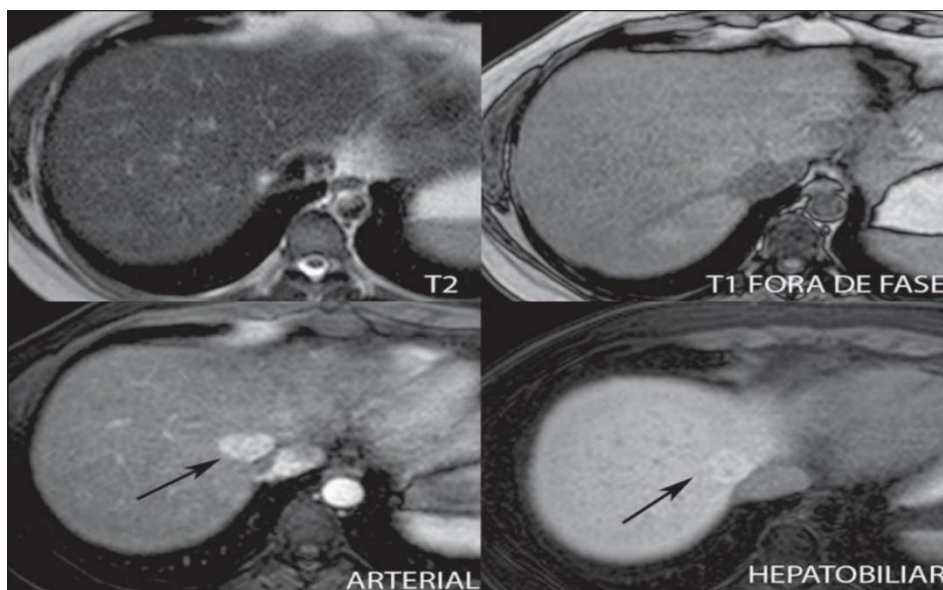
Fonte: TIFERES; DIPPOLITO, 2008

Figura 10: Paciente de 40 anos, sexo feminino, apresenta esteatose hepática e múltiplas lesões focais bem definidas com sinal intermediário em T2, baixo sinal em T1 e assim, baixo contraste lesão-órgão. A sequência T1 fora de fase revela a presença de gordura intralesional, característica muito presente em adenomas, e neste caso, adenomatose. Entretanto, a lesão apresenta impregnação homogênea do contraste hepatobiliar, tornando o diagnóstico de múltiplas HNF o mais provável.



Fonte: FRANCISCO *et al.*, 2014

Figura 11: Paciente de 36 anos, sexo feminino, apresenta nódulo hepático a esclarecer. Não há gordura intralesional e cicatriz central. Apesar de haver baixo sinal em T2 e T1, a impregnação pelo contraste hepatobiliar durante a fase arterial e hepatobiliar aponta para o diagnóstico de HNF.



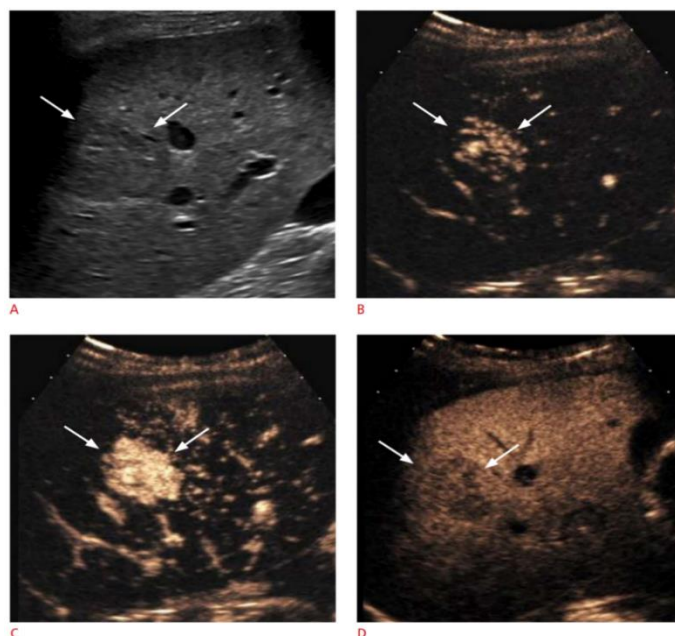
Fonte: FRANCISCO *et al.*, 2014

4.4.3. Caracterização da HNF por UCM

O protocolo de exame recomendado inclui, primeiramente, a avaliação da lesão de acordo com as escalas de cinza do US convencional: localização, número, tamanho e aspectos ultrassonográficos da lesão. Logo após, o contraste é injetado e durante os primeiros 30 segundos (fase arterial), a HNF demonstra um padrão de realce característico (Figuras 12 e 13). A cicatriz central apresenta hiperatenuação rápida durante a fase arterial, seguida de iso/hiperatenuação nas fases portal e tardia. Durante a fase portal, o padrão vascular irá diferenciar as lesões benignas (que permanecem com hiperatenuação) das lesões malignas (que sofrerão washout, tornando-se hipo ou isoatenuadas quando comparadas ao parênquima adjacente). (SPOREA *et al.*, 2019)

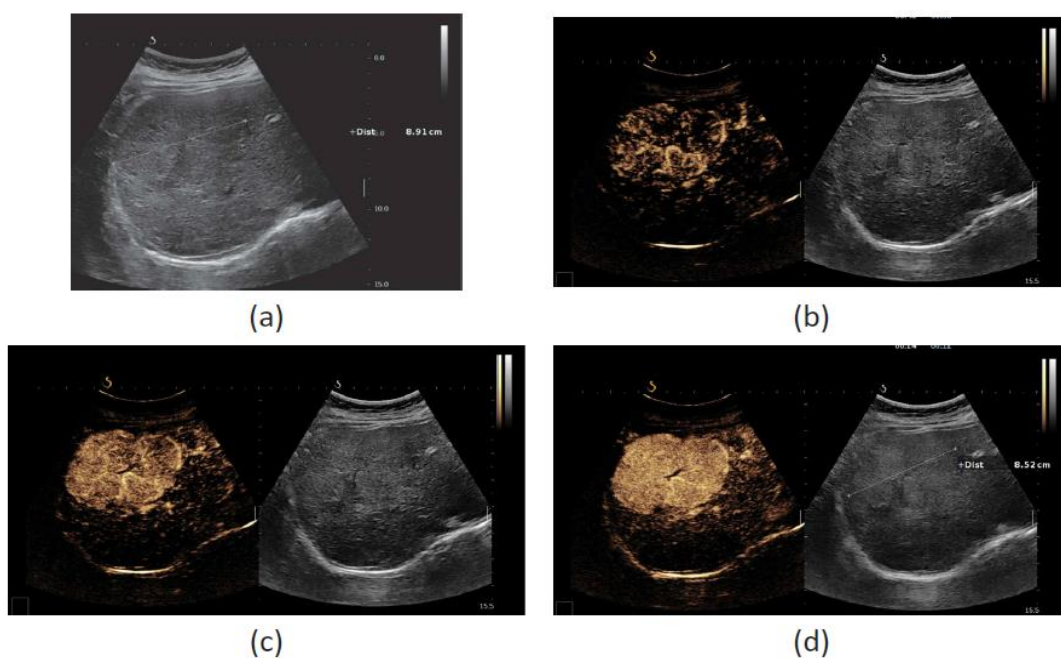
Se o exame for feito com insonação contínua durante os 4-5 minutos após a administração do contraste, as ondas do US podem destruir as microbolhas e levar a um falso aspecto de malignidade (Figura 13). Por esta razão, o recomendado atualmente é insonar continuamente durante a fase arterial e após este momento, insonar descontinuamente para preservar o máximo possível a estrutura das microbolhas. (SPOREA *et al.*, 2019)

Figura 12: HNF em uma paciente do sexo feminino, 26 anos. A. US convencional. Escala de cinza revela uma massa levemente hipoeecogênica (setas) no fígado. B e C. A massa (setas) mostra hiperatenuação aos 11 segundos (imagem B) e aos 13 segundos (imagem C) durante a fase arterial com contraste por microbolhas. D. A massa (seta) mostra um leve *washout* aos 261 segundos da fase tardia, o que pode levar a um falso diagnóstico de malignidade. HNF foi confirmada por biópsia.



Fonte: YANG *et al.*, 2019

Figura 13: Ultrassonografia com padrão de realce típico da HNF. A. Ultrassom convencional mostra uma lesão oval com heterogeneidade no parênquima hepático. B, C e D. Hiperatenuação da lesão em todas as fases e cicatriz central típica pode ser observada.



Fonte: DIETRICH *et al.*, 2018

5 DISCUSSÃO

Quadro 1: Resumo sobre os principais artigos.

Autores	Ano	Método	Amostra	Conclusão
Bittencourt et al.	2013	Experiência clínica na execução de exames de Ressonância Magnética com ácido gadoxético para diferenciação de tumores hepáticos	15 pacientes, cujos diagnósticos: HNF (n=3), CHC (n=4), metástase hepática (n=4), adenoma hepatocelular (n=1), adenomatose hepática (n=1), colangiocarcinoma (n= 1) e alterações perfusionais transitórias (n=1)	Os meios de contraste hepatobiliar acrescentam uma nova perspectiva no diagnóstico de lesões hepáticas
Francisco et al.	2014	Revisão bibliográfica sobre a avaliação e diagnóstico diferencial de lesões focais hepáticas fornecido pelo contraste hepatobiliar	Não se aplica	O contraste hepato-biliar aumenta a acurácia diagnóstica da RM e diminui o número de lesões hepáticas indefinidas. A utilização dos contrastes hepatobiliares pode reduzir a necessidade de procedimentos diagnósticos invasivos e de exames complementares de imagem.
Bormann et al	2015	Revisão bibliográfica sobre avaliação de nódulos hepáticos por exames de RM com contraste hepatoespecífico	Não se aplica	A Ressonância Magnética com utilização do ácido gadoxético é considerada atualmente, a melhor modalidade de imagem para a investigação de nódulos focais hepáticos
Sawatzki et al.	2019	Experiência clínica na avaliação da eficácia da UCM em lesões focais hepáticas sem diagnóstico prévio ou inconclusivo. Em todos exames, os resultados foram comparados com técnicas apropriadas de TC e RM.	112 pacientes, cujos diagnósticos: lesões focais malignas (n=37) e lesões focais benignas (75). A UCM conseguiu identificar corretamente 36 lesões malignas e 68 benignas.	A UCM demonstra excelente precisão na diferenciação de lesões hepáticas focais benignas e malignas durante a prática clínica diária. Tem o potencial de reduzir a quantidade de imagens de TC e RM desnecessárias e ajudar a evitar resultados falsos negativos. Recomenda-se a UCM como modalidade de diagnóstico por imagem de primeira linha.

Autores	Ano	Método	Amostra	Conclusão
Queiroz et al.	2013	Experiência clínica na avaliação da eficácia da UCM no diagnóstico do CHC. Os resultados obtidos foram comparados com técnicas apropriadas de RM.	29 hepatopatas crônicos previamente diagnosticados.	A UCM mostrou-se um método tão acurado quanto a RM na avaliação do CHC.
Xie et al.	2011	Estudo analítico sobre a performance da UCM, TC e RM contrastados em pacientes com lesões focais hepáticas pré-diagnosticadas.	25 estudos previamente publicados foram selecionados para análises estatísticas.	A performance da UCM no diagnóstico de lesões focais hepáticas não é superior a TC e RM contrastadas. Entretanto, a UCM possui uma sensibilidade e especificidade maior e deve ser considerada um método de primeira escolha.
Soussan et al.	2010	Estudo prospectivo sobre o diagnóstico da UCM e RM em lesões hepáticas focais não caracterizadas na US convencional.	47 pacientes, cujos diagnósticos: HNF (n=24), adenomas (n=11), hemangiomas (n=10), este-atose focal (n=1) e lesões malignas (n=4).	Ambas imagens de UCM e RM possuem uma alta performance diagnóstica em lesões focais hepáticas incidentais. Por fim, afirma que as duas técnicas são complementares quando o diagnóstico é incerto.

A caracterização de lesões focais hepáticas possui uma grande importância clínica. Portilha *et al.* (2011) afirmam que apesar da Hiperplasia Nodular Focal não exibir um prognóstico ruim, o diagnóstico e a diferenciação de outras lesões devem ser exatos e conclusivos, pois, doenças como Adenoma Hepatocelular (AHC) apresentam alto risco de malignidade e elevado risco de ruptura espontânea, assim como hemorragia.

A Ressonância Magnética, juntamente com o uso de contraste intravenoso hepato-específico, é considerada atualmente o melhor método de imagem para avaliação e caracterização dessas lesões, de acordo com Francisco *et al.* (2014). Entretanto, Seitz *et al.* (2010) relata que devido ao surgimento e implementação do Ultrassom com Contraste por Microbolhas na rotina diagnóstica, o título de melhor método de imagem começou a ser disputado.

Bittencourt *et al.* (2013), relataram os primeiros exames com o uso de ácido gadoxético na Ressonância Magnética em ambiente privado no Brasil. O objetivo era

diferenciar os diferentes tumores hepáticos identificados em um determinado grupo de estudo (Quadro 1). De acordo com suas observações, inferiram que a fase hepatobiliar pelo ácido gadoxético trouxe vantagens diagnósticas adicionais devido ao padrão de impregnação hepático, na medida que acrescentou confiabilidade na diferenciação entre AHC e HNF.

Francisco *et al.* (2014) realizaram uma revisão literária cujo objetivo era expor as principais diferenças entre as lesões hepáticas focais após a administração de ácido gadoxético na Ressonância Magnética. Com a injeção do contraste, foi possível observar a acurácia do método de acordo com o realce das lesões (Quadro 1). Além do mais, afirmam que as principais aplicações para esse método de exame incluem a diferenciação entre HNF e AHC, a caracterização de CHC, a detecção de metástases hepáticas pequenas, avaliação da anatomia biliar e caracterização de fístulas biliares pós-operatórias.

Por sua vez, Bormann *et al.* (2015) realizaram uma revisão bibliográfica sobre a avaliação dos nódulos hepáticos com a utilização de contraste hepato-específico, assim como Francisco *et al.* (2014). Em seus estudos, os autores em questão puderam identificar as diferentes lesões hepáticas por meio dos distintos padrões de realce gerados pelo contraste. O padrão de impregnação ocorreu de forma diferente entre as lesões e variava de acordo com a funcionalidade do hepatócito, ou seja, se a lesão possuía hepatócitos normofuncionantes ou não. Bormann *et al.* (2015) observaram que a utilização de ácido gadoxético é extremamente útil na diferenciação entre HNF e AHC, diferenciação entre nódulos displásicos e CHC, na detecção de pequenos CHC e pequenas metástases, assim como Francisco *et al.* (2014) detectou anteriormente. Em suma, Bormann *et al.* (2015) discutiram acerca da utilização do ácido gadoxético e esclareceram que apesar de ser uma substância excelente, não deve ser utilizada rotineiramente (Quadro 1).

De acordo com os autores mencionados anteriormente, é possível observar que a Ressonância Magnética possui uma excelente caracterização das lesões focais quando usada concomitantemente com o ácido gadoxético. Entretanto, Sporea *et al.* (2019) afirmam que a Ultrassonografia com contraste por microbolhas possui um potencial na diferenciação dessas lesões. Devido a isso, Sawatzki *et al.* (2019) realizaram recentemente um estudo cujo objetivo principal foi analisar a performance da UCM no diagnóstico e diferenciação de lesões focais hepáticas em um

determinado grupo de estudo (Quadro 1). De acordo com seus estudos, os autores demonstraram que a UCM possui uma sensibilidade de 96-97,2% enquanto a TC e RM demonstraram 80,9%, devido a não identificação de 6 lesões focais hepáticas malignas. Enquanto a TC e RM demonstram uma especificidade de 93,7-94,6%, a UCM demonstra 84,2-90,6% devido a 4 resultados falso-positivos e 3 casos adicionais de diagnósticos inconclusivos pela técnica. Sendo assim, A UCM não é inferior a RM no diagnóstico das lesões focais hepáticas pois mesmo que apresente uma sensibilidade significativamente maior, sua especificidade é comparada ao, até então, melhor método de imagem. Os autores concluem que na prática clínica diária, a UCM mostra excelente precisão, assim como a RM, na diferenciação de lesões hepáticas focais malignas e benignas.

Queiroz *et al.* (2013) relatam que a Ressonância Magnética ganhou uma atenção especial na última década devido a sua precisão diagnóstica, entretanto, possui algumas desvantagens que motivaram a comunidade científica a buscar novas técnicas com semelhante acurácia, mas com menos desvantagens. Dentre as desvantagens, destacam-se: alto custo, baixa acessibilidade e portabilidade, reações adversas e contraindicações a campo magnético e contrastes paramagnéticos, tempo de exame, indivíduos com marca-passo cardíaco e pacientes com claustrofobia. Enquanto isso, Sawatzki *et al.* (2019) relatam as vantagens da UCM sobre a RM: resultados rápidos (em cerca de 5 minutos), não apresenta efeitos colaterais (com exceções de reações alérgicas muito raras) e aumento na sensibilidade dos exames. Sawatzki *et al.* (2019) concluem que a UCM é recomendada como método de diagnóstico de primeira linha para investigação de novas ou lesões focais não claras. Em concordância, Queiroz *et al.* (2013) concluem que a UCM pode ser tão adequada quanto a RM para caracterizar e avaliar nódulos hepáticos.

Quanto ao detalhamento que a imagem pode oferecer, Queiroz *et al.* (2013) afirmam que a qualidade é semelhante a RM em muitos aspectos. O realce do contraste é capaz de demonstrar o padrão vascular e o grau de diferenciação de CHC, além de demonstrar os padrões das lesões focais. Xie *et al.* (2011) afirmam que a maioria dos contrastes aprovados para RM são removidos da corrente sanguínea rapidamente enquanto os da UCM, ficam confinados no espaço intravascular. Com isso, são esperadas algumas diferenças entre a impregnação do contraste da UCM e RM. Assim como Queiroz *et al.* (2013), Xie *et al.* (2011) concordam que não há

diferença entre a performance do diagnóstico da UCM e RM (Quadro 1). Xie *et al.* (2011) inferem que devido a sua sensibilidade ser maior, deve ser considerado um método primário de diagnóstico para pacientes com limitações financeiras.

Soussan *et al.* (2010) demonstraram que a Ressonância Magnética e Ultrassonografia com Contraste por Microbolhas são métodos de imagem complementares. Isso quer dizer que quando há dúvida no diagnóstico da HNF com imagens de UCM ou RM, a outra técnica é capaz de confirmar o diagnóstico em aproximadamente metade dos casos. Esse fato levanta a questão de qual técnica poderia ser utilizada como a primeira escolha para o estudo de lesões focais hepáticas (Quadro 1). A UCM parece ser uma técnica razoável para a primeira escolha devido ao seu baixo custo e rapidez, embora a RM apresente uma variabilidade entre observadores melhor devido ao fato de ser considerada como o método de referência. Por fim, os autores sugerem que a UCM pode ser considerada a primeira técnica para o estudo das lesões e a RM deve ser indicada em casos de dúvidas.

6 CONCLUSÃO

A partir da pesquisa realizada podemos concluir que a Ressonância Magnética e Ultrassonografia com contraste por microbolhas possuem aspectos estatísticos semelhantes e devem ser considerados métodos complementares no diagnóstico de lesões focais hepáticas.

A Ultrassonografia com contraste por microbolhas possui uma sensibilidade maior, além de outras vantagens como baixo custo, rapidez e ausência de contraindicações significativas. Entretanto, a especificidade, precisão e detalhamento da imagem encontrados na UCM são equivalentes aos achados da RM. A Ressonância Magnética, por sua vez, apresenta uma alta acurácia e especificidade devido a boa visualização de tecidos moles que a técnica proporciona. Além disso, o contraste a base de ácido gadoxético é uma excelente ferramenta para a visualização da função hepática.

Considera-se, portanto, que a UCM deve ser considerada a primeira técnica devido a sua boa diferenciação entre lesões hepáticas benignas e malignas. Caso haja uma maior complexidade no diagnóstico, a RM deverá ser realizada para um estudo mais completo.

REFERÊNCIAS

AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. 1322 p.

BITTENCOURT, Leonardo Kayat et al. Ressonância magnética do fígado com contraste hepato-específico: experiência clínica inicial no Brasil. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**, [s.l.], v. 40, n. 3, p.237-240, jun. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-69912013000300013>.

BORMANN, Renata Lilian et al. The role of gadoxetic acid as a paramagnetic contrast medium in the characterization and detection of focal liver lesions: a review. **Radiologia Brasileira**, [s.l.], v. 48, n. 1, p.43-51, feb. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1794>.

CASARELLA, Wj et al. Focal nodular hyperplasia and liver cell adenoma: radiologic and pathologic differentiation. **American Journal Of Roentgenology**, [s.l.], v. 131, n. 3, p.393-402, sep. 1978. American Roentgen Ray Society. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.131.3.393>.

CASTRO, Rogerio; NASTRI, Carolina; MARTINS, Wellington P. Ultrassonografia com contraste no diagnóstico das principais lesões focais hepáticas. **Escola de Ultrassonografia e Reciclagem Médica de Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 3, n. 2, p.154-163, out. 2010.

CHOU, Yi-hong et al. Safety of perfluorobutane (Sonazoid) in characterizing focal liver lesions. **Journal Of Medical Ultrasound**, [s.l.], v. 27, n. 2, p.81-85, 2019. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/jmu.jmu 44 19>.

CURI, Rui; PROCOPIO, Joaquim. **Fisiologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017

DIETRICH, Christoph F. et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) imaging of solid benign focal liver lesions. **Expert Review Of Gastroenterology & Hepatology**, [s.l.], v. 12, n. 5, p.479-489, 24 apr. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2018.1464389>.

FRANCISCO, Flávia Angélica Ferreira et al. Contraste hepatobiliar: diagnóstico diferencial das lesões hepáticas focais, armadilhas e outras indicações. **Radiologia Brasileira**, [s.l.], v. 47,

n. 5, p.301-309, out. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1867>.

GILROY, Anne M.; MACPHERSON, Brian R.; ROSS, Lawrence M. **Atlas de Anatomia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GSCHWEND, Simone et al. Pharmacokinetics and Imaging Properties of Gd-EOB-DTPA in Patients With Hepatic and Renal Impairment. **Investigative Radiology**, [s.l.], v. 46, n. 9, p.556-566, sept. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/rli.0b013e31821a218a>.

HAGE, Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares; IWASAKI, Masao. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. **Ciência Rural**, [s.l.], v. 39, n. 4, p.1275-1283, 27 mar. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84782009005000041>.

HOHMANN, J. et al. Liver metastases in cancer: detection with contrast-enhanced ultrasonography. **Abdominal Imaging**, [s.l.], v. 29, n. 6, p.669-681, 8 jun. 2004. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-004-0175-6>.

HUSSAIN, Shahid M. et al. Focal Nodular Hyperplasia: Findings at State-of-the-Art MR Imaging, US, CT, and Pathologic Analysis. **Radiographics**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.3-17, jan. 2004. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/rg.241035050>.

JUAN, Luis Burgos San et al. Hiperplasia Nodular Focal. **Revista Chilena de Cirugía**, Temuco, v. 62, n. 2, p.108-110, abr. 2010. SciELO Comision Nacional de Investigacion Cientifica Y Tecnologica (CONICYT). <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-40262010000200002>.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José. **Histologia Básica: Texto e Atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. 542 p.

KNOWLES, Daniel M.; WOLFF, Marianne. Focal nodular hyperplasia of the liver. **Human Pathology**, [s.l.], v. 7, n. 5, p.533-545, set. 1976. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177\(76\)80101-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177(76)80101-3).

LENCIONI, Riccardo et al. Magnetic resonance imaging of liver tumors. **Journal Of Hepatology**, [s.l.], v. 40, n. 1, p.162-171, jan. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00455-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00455-0).

MAZZOLA, Alessandro. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, Porto Alegre, v. 3, n. 1, p.117-129, 2009.

OLIVEIRA, Raphael Silva Remor de. **Hiperplasia Nodular Focal de Fígado e Pancreatite de Repetição - Relato de caso**.2004. 34 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004

PAHL, Kristy; MBBS, Raj S.kasthuri. 11 - Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. In: KITCHENS, Craig S. et al. **Consultative Hemostasis and Thrombosis**. [s.l.]: Elsevier, 2018. p. 190-206

PERRAKIS, Aristotelis et al. What is Changing in Indications and Treatment of Focal Nodular Hyperplasia of the Liver. Is There any Place for Surgery? **Annals Of Hepatology**, [s.l.], v. 16, n. 3, p.333-341, may 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.5604/16652681.1235475>.

POP, Ciprian Mihaita; MIHU, Dan; BADEA, Radu. Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of endometrial pathology. **Medicine And Pharmacy Reports**, [s.l.], v. 88, n. 4, p.433-437, 20 set. 2015. Clujul Medical. <http://dx.doi.org/10.15386/cjmed-499>.

PORTILHA, Maria Antónia et al. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA HEPÁTICA COM Gd-EOB-DTPA: Diferenciação entre Hiperplasia Nodular Focal e Adenoma Hepatocelular. **Acta Med Port**, Coimbra, v. 24, n. 2, p.531-538, jul. 2011.

PRASAD, Vinodk. et al. Hepatic focal nodular hyperplasia in infant antenatally exposed to steroids. **The Lancet**, [s.l.], v. 346, n. 8971, p.371-371, aug. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92249-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92249-0).

QUEIROZ, Marcos Roberto Gomes de et al. Alta correlação entre ultrassonografia com contraste de microbolhas, ressonância magnética e histopatologia na avaliação do carcinoma hepatocelular. **Einstein (São Paulo)**, [s.l.], v. 11, n. 4, p.500-506, dez. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082013000400017>.

RAMIA, José Manuel et al. Tumores hepáticos sólidos benignos. **Cirugía Española**, [s.l.], v. 77, n. 5, p.247-253, mayo 2005. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-739x\(05\)70848-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-739x(05)70848-4).

RAMÍREZ-FUENTES, C. et al. Variations in the size of focal nodular hyperplasia on magnetic resonance imaging. **Radiología (english Edition)**, [s.l.], v. 55, n. 6, p.499-504, nov. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rxeng.2011.12.003>.

ROSS, Michael H.; PAWLINA, Wojciech. **HISTOLOGIA: Texto e Atlas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

SANTANA, Ana Carolina Delazia Albuquerque; BRANDÃO, Daniel Ferraciolli; SILVA, Orlando de Castro e. Possível relação de causa-efeito entre estrogênio e hiperplasia nodular focal. Relato de caso. **Medicina (ribeirao Preto. Online)**, [s.l.], v. 44, n. 4, p.396-401, 30 dez. 2011. Universidade de Sao Paulo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBiUSP. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v44i4p396-401>.

SAWATZKI, Mikael et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has excellent diagnostic accuracy in differentiating focal liver lesions: results from a Swiss tertiary gastroenterological centre. **Swiss Medical Weekly**, [s.l.], p.25-26, 30 jun. 2019. EMH Swiss Medical Publishers, Ltd.. <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2019.20087>.

SEITZ, K. et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Characterization of Focal Liver Lesions in Clinical Practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI – a Prospective Comparison in 269 Patients. **Ultraschall In Der Medizin - European Journal Of Ultrasound**, [s.l.], v. 31, n. 05, p.492-499, 22 jul. 2010. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245591>.

SOLBIATI, L. et al. **Contrast-Enhanced Ultrasound of Liver Diseases**. Milão: Springer, 2003.

SOUSSAN, Michael et al. Incidental focal solid liver lesions: diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and MR imaging. **European Radiology**, Clichy, v. 20, n. 7, p.1715-1725, jan. 2010.

SPOREA, Ioan et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for the Characterization of Malignant versus Benign Focal Liver Lesions in a Prospective Multicenter Experience – The SRUMB Study. **Journal Of Gastrointestinal And Liver Diseases**, [s.l.], v. 28, p.191-196, 1 jun. 2019. Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology. <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-180>

STOCKER, J. Thomas; ISHAK, Kamal G.. Focal nodular hyperplasia of the liver: A study of 21 pediatric cases. **Cancer**, [s.l.], v. 48, n. 2, p.336-345, 15 jul. 1981.

TIFERES, Dario Ariel; D'IPPOLITO, Giuseppe. Neoplasias hepáticas: caracterização por métodos de imagem. **Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico Por Imagem**, [s. l.], v. 2, n. 41, p.119-127, abr. 2008.

TORBENSON, Michael S.. Hamartomas and malformations of the liver. **Seminars In Diagnostic Pathology**, [s.l.], v. 36, n. 1, p.39-47, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2018.11.005>.

VAN BEERS, Bernard E.; PASTOR, Catherine M.; HUSSAIN, Hero K.. Primovist, Eovist: What to expect? **Journal Of Hepatology**, São Paulo, v. 57, n. 2, p.421-429, 2012.

WANLESS, Ian R.; MAWDSLEY, Carolyn; ADAMS, Ronald. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. **Hepatology**, [s.l.], v. 5, n. 6, p.1194-1200, nov. 1985. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840050622>.

WILSON, Stephanie R. et al. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI. **Abdominal Radiology**, [s.l.], v. 43, n. 1, p.127-142, 17 ago. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-017-1250-0>.

WOLF, Ronni; WOLF, Danny; KUPERMAN, Solomon. Focal nodular hyperplasia of the liver after intraconazole treatment. **Journal Of Clinal Gastroenterology**, [s. l.], v. 5, n. 33, p.418-420, nov. 2001

XIE, Limei et al. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Ultrasound, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Focal Liver Lesions: A Meta-Analysis. **Ultrasound In Medicine & Biology**, [s.l.], v. 37, n. 6, p.854-861, jun. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.03.006>.

YANG, Hyun Kyung et al. Contrast-enhanced ultrasound approach to the diagnosis of focal liver lesions: importance of washout. **Ultrasonography**, [s.l.], p.1-13, 17 mar. 2019. Korean Society of Ultrasound in Medicine. <http://dx.doi.org/10.14366/usg.19006>