

Diagnóstico por imagem das doenças difusas hepáticas

Jorge Elias Jr

1. Introdução
2. Hepatopatia crônica
 - a. Fibrose e cirrose
 - b. Hipertensão portal
 - c. Depósito de ferro no fígado
 - d. Doença gordurosa hepática
 - e. Lesões hepáticas focais na cirrose
3. Métodos de Imagem e correlatos
4. Alterações agudas e outras doenças específicas
 - a. Hepatite aguda
 - b. Esquistossomose mansônica
 - c. Síndrome de Budd-Chiari
 - d. Doenças auto-imunes
 - e. Outras doenças

1. Introdução

As recentes inovações tecnológicas dos métodos de imagem e o desenvolvimento dos meios de contraste têm aumentado a utilização da radiologia na detecção, na caracterização e no seguimento das hepatopatias crônicas. Embora a biópsia continue sendo considerada o padrão de referência para o estabelecimento do diagnóstico destas doenças, os métodos de imagem são utilizados para estreitar a lista de diagnóstico diferencial, seguir os pacientes que já tem diagnóstico, detectar complicações e avaliar a resposta ao tratamento (Mortele & Ros, 2001).

No entanto, existe uma distância ainda grande entre a quantidade e a diversidade das ferramentas de imagem disponíveis e o que está inserido na rotina clínica. Nesse aspecto, o papel do pesquisador em Radiologia e Diagnóstico por Imagem é fundamental, tanto participando no desenvolvimento dessas ferramentas, principalmente na identificação dos principais parâmetros-alvo das doenças e alterações a serem estudadas, quanto verificando a acurácia e desempenho das técnicas de imagem.

2. HEPATOPATIA CRÔNICA

O termo hepatopatia crônica, ou doença hepática crônica, engloba um grande número de doenças com etiologias diferentes, num contínuo entre inflamação hepática e cirrose. A doença crônica hepática é a décima segunda causa de morte nos Estados Unidos e é responsável pela morte de mais de 27000 americanos ao ano (Riley & Bhatti, 2001; Dong & Saab, 2008).

Dentre as várias etiologias da hepatopatia crônica incluem-se as virais, a alcoólica, a autoimune, a secundária a drogas, a colestática primária e secundária, as genéticas, a esteato-hepatite não alcoólica, a criptogênica e outras (Riley & Bhatti, 2001; Lefton et al., 2009).

As principais complicações da hepatopatia crônica são a cirrose hepática, a hipertensão portal e o carcinoma hepatocelular (Semelka et al., 2001; Dong & Saab, 2008).

a. Fibrose e cirrose

A fibrose é a via final da maioria das lesões que acometem o fígado e ocorre em resposta a quase todas às agressões crônicas ao fígado as quais podem ser imunes, virais, tóxicas e metabólicas (Friedman, 2008; Torok, 2008). Essas desencadeiam uma cascata de eventos, que, se mantidas de forma crônica, podem levar a diferentes graus de fibrose, sendo a cirrose o estágio mais avançado (Friedman, 2008; Schuppan & Afdhal, 2008). Essa condição se caracteriza pela presença de fibrose grave com distorção da arquitetura lobular hepática, septos, nódulos de regeneração além de alteração no fluxo sanguíneo (Schuppan & Afdhal, 2008).

A fibrose faz parte do processo cicatricial no fígado e ocorre na tentativa de conter a agressão, consistindo de acúmulo de componentes da matriz extracelular (MEC). A fibrogênese hepática é um processo dinâmico que envolve a síntese, remodelação e degradação da MEC. Essa característica é conservada mesmo em fases avançadas da fibrose, quando já existe cirrose hepática, mantendo assim significativo potencial para reversão.

A fibrogênese compreende uma cascata de eventos que incluem participação de mediadores de inflamação e de lesão hepática, apoptose de hepatócitos, proliferação de células mesenquimais produtoras de matriz e acúmulo de componentes da

MEC, os colágenos tipo I e tipo III (Bataller & Brenner, 2005; Friedman, 2008).

Os miofibroblastos têm participação fundamental na fibrogênese. Estudos recentes demonstraram que os miofibroblastos hepáticos não são constituídos de uma população homogênea. Podem derivar de células estreladas quiescentes, de miofibroblastos portais e de células da medula óssea, além de poderem ser resultado de um fenômeno denominado de transição mesenquimal epitelial, no qual derivam do epitélio de ductos biliares e de hepatócitos (Friedman, 2008).

As células estreladas hepáticas, as quais se localizam no espaço perisinusoidal de Disse, têm papel central na fibrogênese hepática. Essas células, em condições normais, se encontram no fígado na forma quiescente e são denominadas células de Ito. Nessa condição essas células produzem pequenas quantidades de componentes da MEC para a formação de membrana basal. Entretanto, tais células podem ser ativadas por determinados fatores como citocinas e radicais oxidativos reativos, os quais são produzidos por hepatócitos lesados, células de Küpffer ativadas, células endoteliais, macrófagos e neutrófilos. Nesse processo, as células estreladas quiescentes se transformam em células com propriedades semelhantes aos miofibroblastos. Essas células são resistentes aos estímulos apoptóticos, resultando em acúmulo de MEC e propagação da fibrose (Friedman, 2008).

Evidências clínicas mostram que a fibrose é um processo potencialmente reversível (Torok, 2008). As células que participam da degradação da MEC no fígado são as células estreladas, neutrófilos e macrófagos. As metaloproteinases (MMPs) são as principais enzimas responsáveis pela degradação da MEC e os inibidores teciduais das MMPs (TIMPs) também têm papel fundamental (Goto et al., 2004). A degradação da MEC é provavelmente regulada pelo balanço entre as atividades das MMPs e dos TIMPs. Assim, a atividade das MMPs e do TIMP-1 parece ser fundamental na reversão da fibrose (Torok, 2008).

Avaliação da fibrose hepática

Os métodos propostos para a avaliação da fibrose hepática podem ser divididos em invasivos (biópsia hepática e medidas de pressão portal) e não invasivos (sorológicos e de imagem) (Manning & Afdhal, 2008; Torok, 2008).

Métodos Invasivos

Biópsia hepática

A biópsia hepática, embora tenha limitações, ainda é considerada padrão-ouro para avaliar fibrose hepática. As limitações da biópsia incluem risco de complicações, erros de amostragem e variação interobservador (Falck-Ytter & McCullough, 2001).

As complicações são raras, sendo relatadas como significativas, ou seja, que requerem hospitalização ou observação mais prolongada, em 1 a 5%, enquanto a mortalidade é relatada em 1:10.000 procedimentos (Thampanitchawong & Piratvisuth, 1999). O uso de agulha *Tru-cut* e ultra-som para guiar o procedimento, associado à verificação prévia dos fatores de coagulação trouxeram acentuada redução das complicações.

Uma das maiores limitações da biópsia, entretanto é o erro de amostragem (Falck-Ytter & McCullough, 2001). Ressalta-se que a biópsia representa apenas 1: 50.000 do órgão. O erro de amostragem está relacionado ao tamanho do fragmento, ao número de espaços porta e à fragmentação da amostra. O tamanho do fragmento é fundamental para diminuir o erro, sendo este tanto menor quanto maior a amostra de tecido. Estudos recentes apontam que é necessário que o fragmento de fígado tenha pelo menos 2,5 cm para que a fibrose possa ser avaliada com acurácia (Bedossa et al., 2003). O número mínimo de espaços porta considerado representativo é de cinco (Holund et al., 1980). A variação inter-observador também é uma limitação importante devido ao alto grau de subjetividade dos métodos. É fundamental que o patologista seja experiente e dedicado. Além disso, é fundamental que métodos padronizados e consagrados de avaliação de fibrose sejam utilizados.

Medidas da pressão portal

A medida da pressão é proposta como método indireto para se avaliar a fibrose hepática. A relação entre a medida do gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) e a rigidez hepática avaliada por elastografia transitória foi estudada em pacientes com hepatite C observando-se forte relação entre esses parâmetros considerando-se valores de HVPG até 10 mmHg (Carrion et al., 2006; Vizzutti et al., 2007).

Entretanto, uma das desvantagens do método é que se trata de procedimento invasivo e disponível apenas em centros especializados.

Métodos não invasivos

Métodos sorológicos

Os métodos sorológicos podem ser classificados em indiretos e diretos e estão listados na tabela 1. Apesar de alguns desses métodos fazerem parte das avaliações laboratoriais presentes nos projetos discutidos aqui, não serão apresentadas suas descrições por julgarmos fugir do escopo desta compilação e convidamos à leitura de artigos selecionados (Oberti et al., 1997; Guha et al., 2006; Stauber & Lackner, 2007; Torok, 2008; Yeshua & Oren, 2008).

Os métodos de imagem estão apresentados em subcapítulo a parte.

Tabela 1. Marcadores sorológicos da fibrose

Indiretos

AST/ALT

AST/Plaquetas (APRI)

PGA

FibroTest e FibroSure

ActiTest

Forn's Index

FibroIndex

Hepascore

FIB-4

NAFLD Fibrosis Score

Diretos

Ácido hialurônico

PIIINP

Colágeno tipo I e tipo IV

Laminina

TIMPS

Citocinas

Combinação

SHASTA index

FibroSpect

b. Hipertensão portal

Hipertensão portal é uma síndrome clínica definida por um gradiente de pressão venosa portal superior a 5 mmHg (Sanyal et al., 2008). A cirrose é a causa mais comum de hipertensão portal, seguida pela trombose da veia porta (Hidajat et al., 2005; Sanyal et al., 2008).

A hipertensão portal ocorre pelo aumento da resistência da passagem pelo sangue pelo fígado. Essa resistência pode ter causa pré-sinusoidal (intra ou extra-hepática), sinusoidal ou pós-sinusoidal. À medida que a doença progride, há um aumento no fluxo sanguíneo portal, o que combinado com o aumento da resistência mantém e agrava a hipertensão portal (Vorobioff et al., 1984).

Na cirrose, o principal local de maior resistência à saída do sangue venoso portal está dentro do próprio fígado. Isso resulta de dois fatores: 1) obstrução mecânica ao fluxo por causa do rompimento da arquitetura hepática e fibrose e 2) um componente dinâmico produzido por contração ativa de células musculares lisas vasculares e de células estreladas ativadas (Wanless et al., 1995; Bataller et al., 2000).

Embora a obstrução mecânica não seja passível de resposta aguda a nenhum tratamento, com a estabilização da doença e, eventualmente, melhora, por exemplo, após o sucesso do tratamento da hepatite C ou abstinência de álcool, pode-se conseguir alguma melhora na fibrose e, portanto, no componente mecânico (Sanyal et al., 2008). Já o componente dinâmico, que corresponde a cerca de 30% da resistência intra-hepática na cirrose, é um importante alvo para o desenvolvimento de terapias medicamentosas (Bhathal & Grossman, 1985).

As principais complicações da hipertensão portal são: sangramento digestivo por ruptura de varizes, ascite refratária evoluindo para peritonite espontânea, síndrome hepato-renal, hipersplenismo, encefalopatia hepática e outras (Bosch et al., 2008).

A trombose da veia porta pode ter várias causas, sendo que as mais frequentes são as doenças mieloproliferativas, a cirrose hepática com hipertensão portal, a deficiência de proteína anticoagulante e a invasão pelo carcinoma hepatocelular (Hidajat et al., 2005). Especificamente nos casos de cirrose hepática com hipertensão portal,

a trombose da veia porta trás um problema para os pacientes candidatos a transplante hepático, pois tem impacto direto na técnica cirúrgica empregada para o procedimento. A prevalência de trombose da veia porta nesses pacientes é elevada, variando de 2,1% a 26% (Okuda et al., 1985; Gaiani et al., 1991; Ricci et al., 2000; Yerdel et al., 2000). A patogênese da trombose portal nesses pacientes, apesar de não ser totalmente compreendida, parece estar relacionada com o desarranjo arquitetural do fígado e à redução do fluxo sanguíneo portal com a evolução da doença (Denninger et al., 2000).

Assim, a identificação e a correta caracterização da hipertensão portal é de grande importância no manejo adequado das hepatopatias crônicas, tanto no que diz respeito a questões de impacto clínico-cirúrgico direto, como no caso da avaliação de candidatos à transplante hepático, como a questões mais amplas envolvendo pesquisa básica, como pode ser exemplificado pelos estudos da fisiopatologia e dos efeitos farmacológicos de novas drogas na vasculatura e no parênquima hepático.

c. Depósito de ferro no fígado

A sobrecarga de ferro no corpo humano está associada com desordens tais como hemocromatose hereditária (HH), hemocromatose secundária, talassemia, anemia falciforme, mielodisplasia, e outras (Batts, 2007; Deugnier et al., 2008). Além disso, várias das hepatopatias crônicas não relacionadas a doenças hematológicas podem cursar com sobrecarga de ferro exclusivamente hepática, como é o caso das hepatites B e C (Martinelli et al., 2004; Martinelli et al., 2004). A quantidade de ferro no corpo é o principal determinante da evolução clínica em todas as formas de sobrecarga de ferro sistêmica, independente se relacionada à transfusão de papa de hemácias ou à absorção de ferro via dieta, ou a ambas (Porter, 2005). A avaliação correta da quantidade de ferro no corpo é essencial para orientar a terapia de quelação que previne a toxicidade do ferro, ao mesmo tempo evitando os efeitos adversos do excesso de quelante administrado (Porter, 2005).

A hemocromatose hereditária (HH), descrita inicialmente por von Recklinghausen em 1889, é a mais comum doença genética, hereditária, alcançando 1 em 200 pessoas descendentes de nórdicos ou celtas, na maioria dos casos. Trata-se de uma predisposição para a absorção excessiva de ferro na alimentação, que leva ao seu acúmulo pela falta

de um mecanismo eficiente para a sua eliminação. A absorção normal de ferro é da ordem de 1 mg por dia. Nesta doença pode ser absorvido até 4 mg. A quantidade total de ferro do corpo gira em torno de 3 a 4 g. Nas formas avançadas da doença, pode passar de 20 g. É causada principalmente por dois genes mutantes - C282y e H63d - que foram mapeados em 1996. No entanto, muitos portadores de hemocromatose com recorrência familiar não são portadores de nenhum desses genes, o que indica que há outras mutações ainda desconhecidas.

Tanto na forma hereditária quanto adquirida da hemocromatose existe necessidade da determinação da magnitude do depósito de ferro, a qual permite identificar os indivíduos com risco para lesão induzida pelo ferro em órgãos alvos, e que são aqueles que irão se beneficiar de terapia por flebotomias ou por quelação (Porter, 2005).

O método mais simples para se obter os níveis de ferro no corpo são as medidas bioquímicas da concentração sérica de ferro, saturação da ferritina e concentração de ferritina sérica (Jensen, 2004). Entretanto, tais testes bioquímicos podem estar alterados por razões outras como infecção, inflamação e neoplasias, não refletindo necessariamente os níveis reais de ferro nos tecidos (Jensen, 2004).

O método de referência para avaliar a magnitude da quantidade de ferro depositada no corpo é a medida da concentração de ferro hepático (CFH) (Jensen, 2004). O método mais direto para se obter a medida da CFH é pela análise química dos fragmentos de tecido hepático obtidos por biópsia. O material colhido pela biópsia hepática pode também ser utilizado para detecção da fibrose e cirrose hepática, que tem importante implicação prognóstica para sobrevida e risco de carcinoma hepatocelular. O ferro é uma hepatotóxica direta, levando à formação lenta de septos de fibrose no fígado, com evolução para cirrose. Entretanto, as medidas da CFH e a detecção da fibrose e cirrose hepáticas estão sujeitas as variações relacionadas à colheita do material, principalmente devido ao pequeno tamanho dos fragmentos de biópsia relativamente ao fígado como um todo, como considerado previamente neste texto. A variação da CFH aumenta com o aumento da sobrecarga e com o desenvolvimento de cirrose. Os valores do coeficiente de variação para múltiplas medidas feitas em fragmentos hepáticos colhidos por biópsia por agulha variam de uma média de 19% para fígados saudáveis, para uma média de mais de 40%

para fígados em estágios terminais de doença, considerando um típico fragmento de biópsia por agulha com massa seca de menos de 4 mg. Além disso, a natureza invasiva e os riscos associados com o procedimento de biópsia impedem seu uso para observações seriadas (Jensen, 2004).

d. Doença gordurosa hepática

A doença hepática por depósito de gordura não-relacionada à ingestão de álcool (*non-alcoholic liver disease* – NAFLD) é reconhecida no momento como a hepatopatia mais comum no mundo ocidental (Adams & Talwalkar, 2006). A NAFLD compreende um espectro patológico que se estende desde a esteatose hepática, que é reversível e de caráter benigno, até a esteato-hepatite não-alcoólica (*nonalcoholic steato-hepatitis* (NASH)), que pode progredir para cirrose e suas complicações, incluindo insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) (Caldwell et al., 1999; Ratziu et al., 2002; Adams et al., 2005).

A prevalência exata da NAFLD e suas formas mais avançadas, manifestas como NASH e cirrose, é difícil de ser determinada, pois um grande número de pessoas acometidas é assintomático e/ou tem provas de função hepática normais (Powell et al., 1990; Mofrad et al., 2003). Um estudo de coorte com grande número de indivíduos relata que 34% da população adulta nos EUA têm excesso de depósito de gordura no fígado, a maioria não-relacionada com abuso de bebida alcoólica (Browning et al., 2004). Portanto, é possível que mais de 60 milhões de adultos norte-americanos tenham NAFLD (Adams & Angulo, 2005).

O seguimento de pacientes com NAFLD (esteatose ou NASH) sugere que 10% a 30% destes pacientes irão desenvolver cirrose dentro de uma década (Powell e al., 1990; Teli et al., 1995; Matteoni et al., 1999). Estas estatísticas são alarmantes e demonstram que a NAFLD é uma doença comum com potencial substancial para progredir para cirrose, insuficiência hepática e CHC (Adams e al., 2005). Um estudo recente mostra que a NAFLD apresenta um excesso de taxa de mortalidade de 34% sobre a população geral quando pareados a idade e o sexo depois de uma média de seguimento de apenas 7.6 anos. Neste estudo, cirrose foi a terceira causa mais comum de morte nos pacientes com NASH,

correspondendo à décima terceira causa na população controle (Adams e al., 2005).

Embora muitos pacientes com NAFLD tenham um curso benigno, aproximadamente 20% a 30% dos pacientes tem atividade necroinflamatória com lesão hepatocelular e/ou fibrose, refletindo a presença de NASH (Marchesini et al., 2003). Aspectos histopatológicos específicos como degeneração hepatocitária e fibrose são utilizados como fatores prognósticos para risco de doença progressiva (Matteoni e al., 1999). Em um terço dos pacientes com NASH ocorre lesão hepática que leva à fibrose progressiva e cirrose (Neuschwander-Tetri & Caldwell, 2003). Na evolução progressiva da NAFLD, ocorre redução significativa ou mesmo desaparecimento da esteatose e da necroinflamação (Powell e al., 1990; Abdelmalek et al., 1995; Adams et al., 2005).

Cirrose criptogênica é a maior causa de morbi-mortalidade nos EUA e é a terceira entidade que indica transplante hepático depois da hepatopatia alcoólica e da hepatite C (Clark & Diehl, 2003; Kowdley & Caldwell, 2006). Existem considerações de que a cirrose classificada como criptogênica é na verdade causada, na maioria dos casos, pela forma evolutiva da NASH, e que provavelmente deveria ser reclassificada como cirrose relacionada à NAFLD (Kowdley & Caldwell, 2006).

Dos pacientes que desenvolvem cirrose relacionada à NASH, 30% a 40% tem óbito relacionado à doença hepática em um período de 10 anos, taxa de mortalidade que é semelhante ou pior que nos pacientes com cirrose por hepatite C (Matteoni e al., 1999; Ratziu e al., 2002; McCullough, 2006).

A NAFLD tem se transformado na causa mais comum de doença crônica hepática, principalmente devido ao aumento do estilo de vida sedentário, obesidade e diabetes tipo 2 (Neuschwander-Tetri, 2000; Zafrani, 2004; Adams e al., 2005). Existe uma forte associação entre NAFLD e aspectos da síndrome metabólica que afeta 47 milhões de adultos nos EUA (Ford et al., 2002), e que atinge cerca de 30% da população brasileira adulta (Salaroli et al., 2007). A síndrome metabólica se caracteriza, dentre outros aspectos, pela obesidade central, hipertensão arterial, hipertriglicidemia, hiperglicemia e baixos níveis de HDL (2001; Marchesini e al., 2003). A forte

associação entre estas duas entidades clínicas fez com que vários pesquisadores passassem a considerar a NAFLD como a manifestação hepática da síndrome metabólica (Marks et al., 1997; Ong & Younossi, 2005). Além disso, a presença da síndrome metabólica em pacientes com NAFLD confere um risco aumentado para o desenvolvimento de NASH e fibrose hepática avançada (Marchesini et al., 2003).

Os achados clínico-laboratoriais têm baixo valor preditivo para o diagnóstico de NAFLD (Alba & Lindor, 2003). Infelizmente não existe um único teste laboratorial ou sinal clínico que possa ser utilizado na prática clínica para fazer a diferenciação diagnóstica entre esteatose simples, NASH ou cirrose, assim como não há marcadores que consigam prever quem irá desenvolver NAFLD avançada (Adams & Talwalkar, 2006). Fatores de risco associados à doença hepática crônica incluem: idade avançada, obesidade, diabetes mellitus e razão aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase > 1 (Angulo et al., 1999). Portanto, a biópsia hepática, correlacionada com os dados clínico-laboratoriais, para a exclusão de outras possíveis etiologias para a hepatopatia crônica, permanece como padrão de referência para diagnóstico de NAFLD (Adams & Talwalkar, 2006). Embora a biópsia hepática seja o único meio de acesso às alterações necroinflamatórias e fibrose, seu papel na rotina clínica não está completamente estabelecida (Ong & Younossi, 2005). A biópsia hepática é invasiva, sujeita a erros de amostragem e carrega risco relativo de morbidade e mortalidade (Falck-Ytter & McCullough, 2001). Portanto, o rastreamento de grandes populações com NAFLD utilizando biópsia hepática não é justificável (Ratziu & Poynard, 2006).

Atualmente não há tratamento definitivo para NAFLD, no entanto, existem estratégias de tratamento direcionadas para melhorar a sensibilidade insulínica e modificar os fatores de risco metabólicos (Adams & Angulo, 2005). Trials clínicos estão em andamento e prometem bons resultados com agentes insulino-sensibilizantes (Angulo, 2003).

O fato de constituir fator de risco para cirrose e carcinoma hepatocelular, associado à sua alta prevalência, a NASH é causa de preocupação para a comunidade médica (Ratziu & Poynard, 2006). Portanto, existe uma necessidade urgente em se estabelecer e validar métodos não-invasivos para: 1) permitir a diferenciação entre esteatose simples e

NAFLD avançada, 2) permitir a gradação e o estadiamento da fibrose, esteatose e inflamação, 3) permitir o seguimento das alterações da doença, e 4) permitir a avaliação da resposta ao tratamento.

e. Lesões hepáticas focais na cirrose

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor sólido primário mais freqüente no fígado. Seu alto poder de agressão e disseminação leva a mau prognóstico dos pacientes. Estima-se que o CHC seja responsável por 5% de todas as neoplasias malignas (Bosch et al., 1999). A sua prevalência é considerada alta (> 20 casos/100.000 habitantes/ano) no Extremo Oriente e África, média (5 a 20 casos/100.000 habitantes/ano) na Europa e baixa (< 5 casos/100.000 habitantes/ano) na América do Sul. No Brasil, sua prevalência é considerada baixa, apesar das variações geográficas (Goncalves et al., 1997; Bruix et al., 2004; Franca et al., 2004). A cirrose hepática, independente da etiologia, é considerada o principal fator de risco para o aparecimento do CHC. Na África e na região sul da Ásia, a hepatite B é a principal causa da doença hepática. Nestas regiões pode-se observar desenvolvimento de CHC em pacientes jovens, mesmo não portadores de CH. Isso se deve ao fato da infecção pelo vírus da hepatite B ocorrer durante o parto ou logo após o nascimento, sendo o tempo de infecção prolongado o principal determinante para o aparecimento do CHC nestes pacientes. No ocidente e no Japão, o vírus da hepatite C é o principal fator relacionado com a presença de CH nos pacientes com CHC.

A cirrose está presente em 60 a 100% dos pacientes com CHC (Bruix et al., 2004), dependendo de variações regionais. Dos pacientes com CHC atendidos no HCRP USP, 90% são portadores de cirrose hepática (Lescano et al., 2002; Franca et al., 2004).

Atualmente, entre os métodos de imagem, a ultra-sonografia (US) é o mais comumente usado no rastreamento do CHC. A sensibilidade da US para a detecção de CHC varia entre 35% a 84%, enquanto a tomografia computadorizada (TC) tem sensibilidade acima de 94%. A ressonância magnética (RM) e a tomografia de emissão de pósitron (PET) são mais sensíveis para detecção do CHC, mas não significativamente quando comparados com a fase arterial, pós-contraste endovenoso, obtida pela TC helicoidal (Onaya & Itai, 2000). A caracterização do CHC pelos métodos de imagem é relativamente complexa porque o tumor tem uma variedade de

aspectos radiológicos e freqüentemente coexiste com nódulos displásicos e de regeneração. Nos pacientes cirróticos, qualquer nódulo dominante que não é caracteristicamente um hemangioma deve ser considerado como CHC até que se prove o contrário, especialmente se a lesão é hipervascular e tem sinais de invasão vascular.

A combinação da alfa-feto proteína sérica com os métodos de imagem é importante para a detecção do CHC, uma vez que 30% dos casos não apresentam aumento da alfa-feto-proteína e 30 % dos tumores menores que 2 cm escapam à detecção pelos métodos de imagem. A RM é útil no diagnóstico e na detecção precoce do CHC. Os achados característicos para o diagnóstico, como a presença de pseudocápsula e um aspecto intratumoral em mosaico, são mais bem demonstrados pela MRI quando comparado com outros métodos de imagem. A intensidade de sinal nas imagens pesadas em T2 são úteis para avaliar o grau de malignidade das lesões nodulares hepatocíticas. A hiperintensidade de sinal nas imagens pesadas em T1 é quase sempre encontrada nas lesões hepatocelulares pré-cancerosas e em 1/3 dos CHC, enquanto os outros tumores se apresentam hipointensos em T1 (Onaya & Itai, 2000).

3. MÉTODOS DE IMAGEM E CORRELATOS

Os métodos de imagem utilizados na rotina clínica para avaliação diagnóstica das alterações hepáticas difusas e crônicas são a ultra-sonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética (Franca e al., 2004). Estes três métodos, com as variações inerentes aos modelos de equipamentos, às técnicas utilizadas, aos protocolos de exame e à experiência do examinador são capazes de demonstrar alterações hepáticas difusas e focais em uma parcela grande dos pacientes com hepatopatia crônica. Embora esses métodos já estejam bem estabelecidos no diagnóstico e caracterização das lesões focais hepáticas (Nguyen & Keeffe, 2002; Valls et al., 2002; Szklaruk et al., 2003; Braga et al., 2004; Franca e al., 2004; Fung et al., 2004; Semelka et al., 2007), vários estudos já comprovaram suas limitações na sensibilidade para o diagnóstico definitivo da presença da fibrose e mesmo da cirrose hepática (Colli et al., 2003; Brancatelli et al., 2007; Kudo et al., 2008). Mais do que isso, estes métodos não conseguem fazer a

estratificação adequada dos graus de fibrose. A capacidade de estratificação da fibrose é fundamental para que o método seja considerado como substituto da biópsia hepática. Ainda assim, a alta disponibilidade e a experiência acumulada quanto aos sinais existentes nesses exames para as alterações de fibrose e cirrose hepáticas fazem com que permaneçam como ferramentas muito utilizadas para esta avaliação.

Mais recentemente, novos métodos ou novas aplicações dos métodos apresentados anteriormente aparecem como alvos de pesquisas na procura de maior acurácia diagnóstica. A grande maioria destes métodos ainda está restrita ao plano de pesquisa e distante da aplicação clínica de rotina. Isso ocorre pela necessidade de equipamentos e/ou programas de análise computacional dedicados, com conseqüente curva de aprendizado longa, o que determina uma evidente baixa disponibilidade de modo geral. Estes métodos podem ser classificados baseados na ultra-sonografia (injeção de contraste com avaliação dinâmica hepática, elastografia transitória por ultra-som, elastografia hepática por ultra-som em tempo real,...) ou na ressonância magnética (imagem por ressonância com contraste paramagnético, técnica de difusão, elastografia por RM,...). Vale lembrar que alguns destes métodos estão relacionados ao ultra-som ou à ressonância magnética, mas não necessariamente produzem imagem diagnóstica e sim oferecem informação específica relacionada ao fenômeno físico envolvido. Dentre eles, os mais difundidos até o momento são a elastografia transitória por ultra-som e a técnica de difusão por ressonância magnética.

A seguir estes métodos serão considerados individualmente quanto à sua capacidade diagnóstica, de estratificação da fibrose e de quantificação da sobrecarga de ferro e do acúmulo de gordura hepática. Faz-se necessário comentário importante quanto à revisão apresentada a seguir relacionada à exclusão da TC desta discussão. Além do intuito de apresentar um texto sintético, praticamente todas as minhas linhas de pesquisa apresentam tendência na substituição da TC pela US e/ou RM como ferramenta diagnóstica e de pesquisa no estudo do abdômen, principalmente por questões de segurança ao paciente, relacionadas ao uso de contraste iodado e a método que utiliza radiação ionizante (Semelka et al., 2007). Sendo assim, as técnicas de TC não farão parte do escopo desse texto.

Ultra-sonografia

A inocuidade, a alta disponibilidade e o baixo custo fazem da ultra-sonografia o primeiro método de imagem comumente utilizado na avaliação de pacientes com doença hepática difusa. Entretanto, a avaliação sonográfica da ecogenicidade e da ecotextura do parênquima hepático é subjetiva e qualitativa, com forte característica operador-dependente. Além disso, a fibrose hepática tem pouca ou nenhuma influência na ecogenicidade do parênquima hepático, ou seja, os achados sonográficos serão vistos somente nos casos avançados (Nicolau et al., 2002; Tchelepi et al., 2002). Existem vários parâmetros ultra-sonográficos descritos para o diagnóstico de cirrose, como a superfície hepática nodular, a ecotextura heterogênea (grosseira), a atenuação do feixe, contornos dos vasos intra-hepáticos e o comprimento baço (Oberti et al., 1997; Aube et al., 1999; Shen et al., 2006). Aube e cols (Aube et al., 1999) relataram uma acurácia diagnóstica da ultra-sonografia de 82% a 88% para fibrose extensa, salientando, porém, que esta acurácia sofre grande limitação relativa à alteração anatômica hepática.

Sendo assim, o valor da ultra-sonografia para discriminar graus menores de fibrose hepática ou cirrose é limitado (Bonekamp et al., 2009). É possível afirmar que, de um modo geral, quando existe alteração vista ao exame ultra-sonográfico é altamente provável que exista cirrose ou fibrose extensa (Colli et al., 2003). A ultra-sonografia pode ser utilizada para avaliação da esteatose (Bedogni et al., 2006), mas a sensibilidade e a especificidade caem muito no diagnóstico de esteatose em pacientes com graus variados de fibrose hepática (Perez et al., 2007). Especificamente para a avaliação da sobrecarga de ferro hepática, a ultra-sonografia não tem utilização documentada.

O Doppler colorido é uma ferramenta presente na maior parte dos equipamentos de ultra-som instalados no país. Esta técnica permite a avaliação da presença ou ausência de fluxo sanguíneo nos vasos, auxiliando no diagnóstico de permeabilidade ou oclusão vascular, além de ser capaz de verificar a direção do fluxo, permitindo o diagnóstico de inversão de fluxo na veia porta de maneira simples e precisa. Mais ainda, o Doppler colorido permite a quantificação de vários

parâmetros relacionados ao fluxo de sangue: velocidade de fluxo sanguíneo (em cm/seg), índices de resistência e pulsatilidade, tempo de aceleração e volume de fluxo considerando a área seccional ou diâmetro do vaso. Especificamente no fígado, as medidas quantitativas obtidas com a ultra-sonografia com Doppler incluem o volume de fluxo da veia porta, as velocidades média ou máxima da veia porta, o índice de congestão da veia porta e os índices de resistência das artérias hepática e esplênica e de seus ramos (Kurz & Blum, 2006; Bolognesi et al., 2007).

A fibrose hepática é uma causa conhecida de alterações hemodinâmicas hepáticas. Por esse motivo, a associação do Doppler colorido ao exame ultra-sonográfico aumenta a acurácia diagnóstica uma vez que abre a possibilidade de se detectar alterações hemodinâmicas que ocorrem durante as fases de fibrogênese pré-cirrose hepática (Oberti et al., 1997; Colli et al., 1998; Bernatik et al., 2002).

Ultra-sonografia com contraste

O desenvolvimento de meios de contraste por microbolhas representou um grande avanço para o método ultra-sonográfico (Puttemans, 2007). Estes meios de contraste são constituídos por microbolhas de ar ou gases inertes encapsulados por lipídeos ou proteínas, com grande capacidade de refletir o feixe sonográfico, aumentando de forma significativa o sinal Doppler (Puttemans, 2007).

Juntamente com o desenvolvimento destes meios de contraste ocorreram avanços tecnológicos importantes nos equipamentos (diferentes tipos de Doppler, imagem harmônica e imagem intermitente) que permitiram grande aumento na sensibilidade ao contraste e menor efeito destrutivo das microbolhas. Somente com estes avanços é que o método passou a ser mais difundido no ambiente de atendimento clínico. As microbolhas, que têm diâmetro menor que 10 μ m, quando injetadas na veia periférica, são capazes de atravessar a barreira pulmonar e atingir a circulação arterial sistêmica e a microcirculação. O aumento do sinal de ultra-som com o uso destes contrastes chega a ser de 300 vezes, permanecendo por vários minutos após a injeção endovenosa, sendo possível chegar a 15-20 minutos com técnica de infusão contínua (Puttemans, 2007).

A injeção endovenosa em bolo de contraste com avaliação cinética da primeira passagem do contraste pelo fígado é definida como tempo de

trânsito pelas veias hepáticas. O encurtamento do tempo de trânsito parece estar relacionado com a formação de shunts arteriovenosos e arterialização da rede capilar hepática nos casos de hepatopatias crônicas. Alguns estudos demonstraram haver correlação do grau de redução do tempo de trânsito nas veias hepáticas com os estágios de fibrose (Blomley et al., 2003; Lim et al., 2006).

Vários outros estudos foram conduzidos propondo e testando outros parâmetros, como a quantificação da contrastação do parênquima (Kaneko et al., 2005) e o tempo de desaparecimento do contraste na veia porta (Maruyama et al., 2006).

Apesar dos avanços apontados, a ultrasonografia com contraste não é capaz de estratificar a fibrose hepática de maneira efetiva. Novos estudos serão necessários para definir o real papel deste método no estudo das doenças hepáticas difusas. Adicionalmente, é importante salientar que no Brasil a disponibilidade e o custo destes meios de contraste dificultam sua utilização na pesquisa e na rotina clínica.

Elastografia hepática transitória por ultra-som (FibroScan®)

A elastografia hepática transitória por ultra-som, denominada de FibroScan® (Echosens, Paris, França) é um método novo para diagnóstico da fibrose hepática, totalmente não invasivo, realizado em tempo real e que fornece resultado imediato (Cobbold et al., 2007). Diferentemente do exame ultra-sonográfico convencional, o FibroScan® não produz imagem, apresenta menor dependência do operador, sendo referido como de fácil aprendizado em que o treinamento mínimo permite o diagnóstico de cirrose (Cobbold e al., 2007).

Durante este exame, uma vibração de baixa frequência e amplitude é transmitida pelo fígado utilizando um transdutor montado em uma sonda. A onda vibratória induz uma onda elástica que é transmitida através do fígado e cuja velocidade é diretamente proporcional à rigidez do tecido. A velocidade da onda é medida utilizando um pulso de eco de ultra-som e tem o resultado expresso em kilopascals. O FibroScan® mede a rigidez do tecido hepático dentro de um volume de aproximadamente

1 por 2 cm, o que é significativamente maior do que o volume da amostra colhida na biópsia hepática.

O desempenho do método é melhor para casos de fibrose avançada e cirrose, sendo método confiável para o diagnóstico de fibrose extensa e cirrose, com valores preditivos positivo e negativo variando entre 70-95% e 77-95%, respectivamente (Cobbold e al., 2007). Existem evidências de que o FibroScan® pode ser um método eficiente para avaliação da fibrose hepática em pacientes com hepatite crônica viral, tanto pelo vírus C quanto B (Cobbold e al., 2007). No entanto, o valor de *cut-off* utilizado para os diferentes estágios histológicos variam substancialmente em diferentes estudos, em grupos de pacientes e com a etiologia da doença hepática (Cobbold e al., 2007).

O método é particularmente interessante para casos com tendência a sangramento dificultando ou impedindo a realização de biópsia hepática percutânea, tendo sido estudado em pacientes hemofílicos e com co-infecção pelos vírus C e da AIDS (Cobbold e al., 2007). Outra grande vantagem frente a todos os outros métodos para diagnóstico de fibrose hepática é a possibilidade de ser utilizado de maneira seriada, rápida e inócua para o paciente, com possibilidade de seguimento do tratamento anti-fibrótico (Cobbold e al., 2007).

Ainda que o FibroScan® esteja em processo de validação adiantado, com claros indícios de que deve ser estabelecido como ferramenta importante para o diagnóstico não invasivo da fibrose hepática, são necessários novos estudos para a análise do impacto de sua utilização no que diz respeito às estratégias e protocolos de atendimento dos pacientes com hepatopatia crônica, assim como análise de custo/benefício comparativamente aos testes biológicos disponíveis para avaliação da fibrose hepática (Murtagh & Foerster, 2006; Nguyen-Khac & Capron, 2006).

Limitações do método incluem grau mínimo de experiência do examinador, pacientes com alto índice de massa corpórea e a presença de ascite, o que impede a realização do exame em cerca de 10% dos pacientes (Boursier et al., 2008). Vale lembrar que o FibroScan® é um equipamento dedicado e exclusivo para a aplicação, com disponibilidade principalmente no continente Europeu, sendo que no Brasil não há aprovação da ANVISA para sua utilização até o momento.

Elastografia hepática por ultra-som em tempo real

Diferentemente da elastografia transitória, a elastografia hepática por ultra-som em tempo real é uma técnica de imagens que estuda a propriedade física de tecidos utilizando as sondas convencionais dos equipamentos de ultra-som (Friedrich-Rust et al., 2007). No entanto, trata-se de técnica nova e que, no momento, está disponível apenas em poucos equipamentos comercializados.

A elasticidade tecidual é calculada pela tensão e stress do tecido estudado. Em um primeiro momento ocorre a medida da quantidade de deslocamento dos ecos refletidos antes e após uma compressão. Tecidos duros apresentam menor quantidade de deslocamento dos ecos refletidos comparativamente a tecidos moles. Em seguida ocorre a reconstrução de uma “imagem” representando a tensão secundária aos deslocamentos de ecos refletidos. O cálculo da elasticidade tecidual é feito em tempo real e os resultados do exame são representados em cores sobre as imagens ultra-sonográficas convencionais (Friedrich-Rust e al., 2007).

Em estudo recente, a acurácia da elastografia em tempo real para avaliação da fibrose foi de 75% para o diagnóstico de fibrose significativa, 73% para o diagnóstico de fibrose acentuada, e 69% para o diagnóstico de cirrose (Friedrich-Rust e al., 2007).

A grande vantagem deste método está na possibilidade de sua incorporação em aparelhos convencionais de ultra-som, facilitando assim sua disseminação. No entanto, serão necessários mais estudos para verificação da real acurácia do método para estratificação da fibrose hepática.

Outros métodos baseados em ultra-som

Outros dois métodos baseados em ultra-som estão sendo desenvolvidos: imagem da tensão tecidual e imagem por cisalhamento supersônico. O método de imagem da tensão tecidual por ultra-sonografia é baseado na técnica de Doppler tecidual, com aplicação principalmente na pesquisa. Existe relato recente de aplicação deste método na diferenciação de indivíduos normais, de pacientes com hepatite C e de cirróticos (Bonekamp e al.,

2009). Outro método descrito é a imagem por cisalhamento supersônico. Trata-se de método novo, recentemente aplicado para estudo “in vitro” hepático, onde se considerou que a obtenção dos dados da rigidez do parênquima hepático foi bastante rápida (menos de um segundo), precisa e reprodutível (Bonekamp e al., 2009). Os autores consideram ainda que esta técnica, utilizada como uma ferramenta complementar à ultra-sonografia modo-B, poderá fornecer informações morfológicas tanto para o estadiamento de fibrose hepática quanto para a avaliação de lesões focais (Bonekamp e al., 2009).

Ressonância Magnética

Imagem por Ressonância Magnética

O exame de Ressonância Magnética (RM) deve ser considerado como um conjunto de técnicas que permite a avaliação morfológica do abdômen e do seu conteúdo baseada em imagens obtidas em vários planos com seqüências de pulso de radiofrequência que utilizam parâmetros pré-definidos. A formação da imagem tem relação estreita com a concentração de prótons de hidrogênio e com a mobilidade molecular desses prótons. Os avanços ocorridos na última década fizeram da RM o exame de imagem com maior acurácia para o estudo do fígado, principalmente na caracterização das lesões focais. No entanto, pode-se dizer que a RM tem cada vez mais se apresentado também como um método excelente na avaliação das doenças hepáticas difusas (Martin, 2002; Danet et al., 2003). Em pacientes com hepatopatia crônica a RM é importante no rastreamento do carcinoma hepatocelular, mas também permite a avaliação morfológica do fígado (distribuição volumétrica, contornos, superfície, homogeneidade do parênquima, alterações vasculares hepáticas e portais). Com o uso de contrastes paramagnéticos ocorre ganho substancial na acurácia diagnóstica das alterações hepáticas difusas e focais (Semelka e al., 2007). É nosso entendimento que a avaliação do fígado por RM deva sempre ser realizada com a injeção dinâmica de contraste paramagnético. Vários tipos de contraste paramagnético estão sendo desenvolvidos ou estão em uso na Europa e nos Estados Unidos, no entanto, o contraste mais utilizado é o gadopentato de dimeglumina (Gd-DTPA).

Existem padrões específicos de reforço no estudo pós-contraste dinâmico que podem ser vistos nas fases precoce e tardia, e que demonstram uma alta correlação com os achados histopatológicos (Semelka e al., 2007). A presença de reforço precoce heterogêneo é indicativa de necrose hepatocitária e inflamação, enquanto sinais de reforço linear na fase tardia se correlacionam com fibrose hepática (Semelka e al., 2001; Bilaj et al., 2005). Recentemente foi publicada uma revisão especificamente sobre a avaliação da fibrose hepática por técnicas de RM (Talwalkar et al., 2008).

Embora os problemas da utilização da RM possam ser sumarizados principalmente pela falta de disponibilidade, uma vez disponível, todas as técnicas, incluindo a RM convencional, a técnica de difusão e a espectroscopia, podem ser aplicadas durante o mesmo exame nos equipamentos mais modernos, o que torna o método bastante atrativo pela possibilidade de avaliação de múltiplos parâmetros. Adicionalmente, a RM já é utilizada na rotina clínica para avaliação hepática, o que também facilita a inserção de outras técnicas nos protocolos de exame já existentes.

Os principais problemas enfrentados pela RM no estudo do abdômen são os artefatos relativos aos movimentos respiratórios, peristálticos, cardíacos e de pulsação vascular (Semelka et al., 1997). Vários autores concordam que os principais melhoramentos técnicos ocorridos são: a) performance do gradiente, b) desenvolvimento de seqüências de pulso mais rápidas, c) bobinas receptoras “*phased-array*” ou de varredura em fase com múltiplos elementos, e d) desenvolvimento de métodos de supressão de gordura para aumento do contraste tecidual (Ferrucci, 1998; Keogan & Edelman, 2001).

Ferrucci (1998) considera que a melhora do desempenho do gradiente de campo foi o mais importante de todos os avanços, pois permitiu tempo de subida de gradiente mais rápido o que é traduzido pela redução do valor mínimo de tempo de eco (TE). Com isso, foi possível o desenvolvimento de novas seqüências com tempo de aquisição de dados muito mais rápido, maior número de cortes por tempo de repetição (TR) e cortes mais finos, com conseqüente melhora da resolução (Ferrucci, 1998).

Outro importante avanço foi o desenvolvimento de seqüências de pulso, sendo que algumas são mais utilizadas no estudo do abdômen, e

que resumiremos a seguir. Antes, é conveniente lembrar que o grande número de seqüências de pulso e as diferentes maneiras que as empresas utilizam para implementar e nomear seqüências semelhantes constitui um dos focos de grande confusão para entendimento do método (Brown & Semelka, 1999).

As seqüências ponderadas em T1 são necessárias para fornecer detalhes anatômicos, bem como para detectar anormalidades e melhor caracterizá-las com o auxílio da injeção EV de contraste paramagnético (Megibow et al., 2001). Nas seqüências ponderadas em T1, obtidas antes da injeção EV de contraste, a detecção de lesões se faz com a identificação de áreas de baixo sinal, as quais representam um aumento do conteúdo de água ou fibrose, ou de áreas de hipersinal que podem corresponder a coleções ou lesões com alto conteúdo protéico ou a produtos de degradação do sangue, ou ainda à gordura (Semelka e al., 1997).

Apesar de existirem, atualmente, vários tipos de seqüências ponderadas em T1 disponíveis nos aparelhos de alto campo, as mais utilizadas atualmente para o estudo do abdômen são as seqüências gradiente eco (GRE) (Keogan & Edelman, 2001). Isto se deve ao fato da seqüência GRE ser rápida, sendo realizada com supressão da respiração em intervalo de segundos, podendo inclusive ser obtida corte a corte, em pacientes que não conseguem prender a respiração, com aquisição de cada corte durando 1 segundo (Megibow e al., 2001).

Como aponta Semelka et al. (2002), as seqüências ponderadas em T2 fornecem, principalmente, informações relativas à presença de aumento de líquido nos tecidos com alterações patológicas, o que resulta em alto sinal; à presença de tecido fibrótico, o que leva a baixa intensidade de sinal; e à presença de depósito de ferro, que leva a um baixo sinal acentuado.

As seqüências ponderadas em T2 para o estudo do abdômen podem ser agrupadas em 3 classes: as seqüências “*spin-eco*” (SE) com trem de eco (FSE, TSE e RARE), as seqüências SE com trem de eco e de aquisição única (HASTE ou SSFSE) e seqüências turbo com inversão de eco em aquisição única (turbo-STIR) (Semelka et al., 2002).

Técnica de injeção dinâmica de contraste e reforço parenquimatoso precoce

Mais recentemente, novos estudos têm demonstrado a utilidade de uma nova metodologia na avaliação da RM nas fases após a injeção endovenosa de contraste paramagnético, particularmente para a avaliação das hepatites crônicas (Semelka e al., 2001; Kanematsu et al., 2003; Kanematsu et al., 2004).

De acordo com esta nova metodologia o padrão de imagem da fibrose hepática é caracterizado como ausente, reticular, confluyente ou mista (reticular + confluyente). A fibrose reticular é definida como apresentando finas imagens lineares hipointensas nas imagens SGE fora de fase, e apresenta intenso reforço pós-contraste nas fases mais tardias. A fibrose confluyente tem o mesmo aspecto de reforço pós-contraste, no entanto, demonstra áreas mais extensas hipointensas. Utiliza-se um sistema de pontuação para avaliar a extensão da fibrose reticular: 0=ausente, 1=discreta, 2=moderada, 3=avançada). A fibrose reticular discreta é definida como uma fina rede de tecido fibroso linear com diâmetro menor que 2 mm, sem que haja alterações óbvias como nodularidade da superfície hepática; reticular moderada como bandas lineares fibróticas medindo entre 2-5mm com superfície hepática nodular causada por faixas de fibrose entremeadas; e fibrose reticular avançada como faixas fibróticas espessas, medindo mais de 5 mm. Fibrose confluyente é definida como uma região de fibrose amorfa que mede entre 2-7 cm em diâmetro, podendo estar isolada ou associada à fibrose reticular. O padrão de realce é caracterizado como homogêneo ou heterogêneo nas imagens precoces pós-contraste EV.

Com esta metodologia, no estudo da hepatite crônica, conseguiu-se um alto grau de correlação entre a presença de reforço heterogêneo precoce com dano hepatocelular recente, assim como entre a presença de reforço linear tardio e a presença de fibrose (Semelka e al., 2001).

Técnica de difusão por Ressonância Magnética

A imagem por difusão obtida por RM permite a quantificação da difusão da água pelo cálculo do coeficiente de difusão aparente (ADC), e pode ser usado para quantificação *in vivo* dos efeitos

combinados de perfusão e difusão capilar. Esta técnica é passível de execução em poucos segundos, tendo sido descrita para avaliação da fibrose hepática (Aube et al., 2004; Talwalkar e al., 2008). A escolha do fator de difusão, ou *b-value*, é crítica, com grande impacto nos dados obtidos (maior ou menor efeito obtido pela técnica) e na qualidade de imagem (Aube e al., 2004; Talwalkar e al., 2008).

Inicialmente o embasamento teórico para o uso da técnica de difusão estava na hipótese de que a fibrose hepática restringe a difusão molecular devido ao complexo formado pelas fibras colágenas, glucosaminoglicanos e proteoglicanos (Aube e al., 2004; Talwalkar e al., 2008). No entanto, isto não foi confirmado e provavelmente existam outros fatores envolvidos na restrição da difusão *in vivo* (Aube e al., 2004; Talwalkar e al., 2008). A acurácia da técnica de difusão por RM descrita para diferenciação de pacientes cirróticos de controles normais é alta (acurácia=96,4%; VPP=100%; VPN=99,9%) (Talwalkar e al., 2008). As tentativas de diferenciação entre as fases iniciais de fibrose em humanos mostraram uma acurácia muito inferior àquela do diagnóstico de cirrose.

Um dos principais problemas deste método diz respeito à variação de equipamentos e de protocolos utilizados, dificultando a comparação de resultados. Como vantagem, praticamente todos os equipamentos modernos de RM de alto campo tem capacidade de realizar técnica de difusão, sem necessitar de componentes adicionais como é o caso da elastografia por RM. Novos estudos estão sendo conduzidos nessa área do conhecimento em RM e seus resultados deverão determinar o nível e o grau de utilização da técnica de difusão por RM para a estratificação da fibrose hepática no futuro.

Elastografia por Ressonância Magnética

A elastografia por RM é um método que permite a avaliação das propriedades viscoelásticas de tecidos moles utilizando seqüência de pulso específica e um gerador de onda com transdutor sobre a região do corpo a ser estudada. Um grande limitante da técnica é que ainda não é comercialmente disponível, e, portanto, a seqüência de pulso e o tipo de gerador de onda estão sendo desenvolvidos exclusivamente para estudos de pesquisa, o que torna difícil a comparação de

resultados. De modo geral, o método permite a quantificação das propriedades viscoelásticas traduzida em kPa e fornece um mapa colorido da distribuição deste parâmetro no parênquima hepático sobreposto à imagem de RM convencional do fígado.

Estudo recente com 62 pacientes relatou uma sensibilidade da elastografia por RM para detecção de fibrose discreta ($\text{METAVIR} \leq 2$) de 87-100%, comparado a uma sensibilidade de 25-75% utilizando a RM convencional com contraste no mesmo grupo de pacientes (Ventakesh et al., 2008). Para o grupo de pacientes com fibrose moderada a acentuada ($\text{METAVIR} > 2$), a elastografia por RM apresentou sensibilidade de 100%, enquanto a RM convencional mostrou 65 a 79% de sensibilidade (Ventakesh et al., 2008). Há indicações de que a elastografia por RM teria maior capacidade para estratificação da fibrose hepática, conferindo uma maior precisão quando comparada aos outros métodos não invasivos disponíveis.

Entretanto, mais estudos com um número maior de pacientes são necessários para confirmar a acurácia e padronizar a técnica, o que tornará os resultados comparáveis. Considerando os resultados promissores apresentados por este método, espera-se em um futuro próximo a disponibilização comercial dos equipamentos necessários para sua realização.

Espectroscopia por Ressonância Magnética

A espectroscopia por RM (ERM) é um método capaz de detectar alterações bioquímicas que acompanham doenças específicas (Materne et al., 2002; Smith & Stewart, 2002). A ERM pode ser utilizada tanto para estudo de órgãos e estruturas *in vivo* como de amostras de tecidos ou fluídos. Para a obtenção dos dados com aplicação clínica é fundamental que se conheça precisamente a região do corpo onde estará sendo obtida a medida, o que também determina invariavelmente a necessidade de bobinas de superfície, muitas vezes dedicadas somente a este exame, determinada pelo núcleo que se está estudando. A ERM pode ser realizada para estudo do sinal de ^1H , ^{31}P , ^{13}C , ^{23}Na e ^{19}F , sendo mais freqüente a utilização clínica do ^1H e do ^{31}P (Yamane et al., 1994; Materne et al., 2002; Smith & Stewart, 2002).

No fígado, a ERM (^1H ou ^{31}P) de extratos teciduais permite a análise de fosfatos de alta energia e do metabolismo lipídico em resposta a lesões inflamatórias ou neoplásicas. O estudo *in vivo* ainda está em transição, da utilização exclusiva em pesquisa para a utilização clínica rotineira. O principal problema do método é a contaminação espectral pelo músculo esquelético adjacente, determinada pela bobina de superfície, e que é representado por um pico de fosfocreatina no espectro de ^{31}P . Outro problema é a divergência que existe entre os resultados publicados relativos à concentração absoluta de metabólitos e de pH. Soma-se a esses problemas o fato da ^{31}P -ERM necessitar de operador experiente com acesso a equipamentos especiais. Assim, é improvável que a ^{31}P -ERM seja utilizada fora do ambiente de pesquisa em um futuro próximo.

De todo modo, há evidências de que a ^{31}P -ERM é útil para a quantificação do depósito de gordura no fígado, mas tem grande limitação para avaliação de fibrose hepática (Bonekamp et al., 2009). Apesar disso, Lim e colaboradores (Lim et al., 2003) relataram em estudo com ^{31}P -ERM sensibilidade e especificidade de 82% e 81%, respectivamente, para cirrose, com diferenças estatisticamente significantes entre hepatite leve, moderada hepatite e cirrose. Embora existam outros resultados promissores como este, a maioria dos estudos tem amostras populacionais diferentes e utilizaram diferentes métodos de ERM.

Relaxometria e outras técnicas de RM para quantificação do Ferro

Nas últimas décadas, a técnica de RM tem sido bastante investigada para a avaliação do depósito de ferro nos tecidos biológicos. Vários protocolos têm sido experimentados para alcançar um padrão confiável de medida que possibilite sua aplicação clínica de rotina (Gandon et al., 1994; Alustiza et al., 2004; St Pierre et al., 2005). O fator mais atraente nas aplicações biomédicas de RM é a sua natureza não invasiva e a não utilização de radiação ionizante quando comparada à TC.

O potencial da RM, como meio de quantificar o nível de ferro nos tecidos, emerge da mudança da taxa de relaxação do próton da água quando na presença de íons paramagnéticos. Desde o início das aplicações de RM, verificou-se a influência da presença dos íons de ferro no brilho de imagens.

Adicionalmente, estudos de RM em solução de ferritina mostraram que as mudanças no tempo de relaxação T2 são maiores que em T1. Essa diferença é a base para a avaliação do ferro nos tecidos biológicos.

A avaliação da sobrecarga de ferro hepático por imagens de RM é considerada um método qualitativo, sujeito a variações de intensidade de sinal dadas pelas alterações teciduais, como inflamação hepática, fibrose, etc... No entanto, atualmente é possível determinar com relativa precisão a concentração de ferro no tecido hepático expresso em mmol/Kg de tecido seco, mg/g de tecido seco ou mg/g de tecido úmido (Carneiro et al., 2004; Gandon et al., 2004; Carneiro et al., 2005).

Outros métodos de imagem

Outros métodos de imagem, como a tomografia computadorizada, a tomografia de emissão de pósitrons e a tomografia de emissão de fóton único, foram estudadas para a avaliação da fibrose e (ou) cirrose hepática, no entanto, considerando que tais métodos utilizam radiação ionizante e têm acurácia reduzida para a estratificação da fibrose, representam papel reduzido na investigação destas patologias (Bonekamp e al., 2009)

4. Alterações agudas e outras doenças específicas

Existem várias doenças relativamente menos freqüentes que atingem o fígado primária ou secundariamente, e nas quais os métodos de imagem tem importância no diagnóstico e(ou) no estadiamento e seguimento. Ainda que algumas dessas doenças, não tenham qualquer implicação na área de diagnóstico por imagem, ainda assim precisam ser reconhecidas pelo radiologista uma vez que achados inespecíficos dessas doenças podem estar presentes em exames realizados por outra indicação

a. Hepatite aguda

O papel dos métodos de imagem na hepatite aguda é restrito. No entanto, os achados que podem estar presentes nos exames de imagem são: hepatomegalia, espessamento da parede vesicular e pequeno filme líquido peri-hepático e peri-vesicular. Tais achados não devem ser confundidos com o quadro de colecistite aguda.

- b. **Esquistossomose mansônica** (Bezerra et al. Avaliação hepática e esplênica por ressonância magnética em pacientes portadores de esquistossomose mansônica crônica. *Radiol Bras* 37(5):313-321, 2004

A esquistossomose mansônica é uma doença endêmica em muitos países e representa importante problema de saúde pública no Brasil. Apesar das medidas governamentais de controle do parasita, existem ainda muitos focos da doença em nosso território, inclusive no estado de São Paulo, determinando elevada morbidade, especialmente nos casos da forma hepatoesplênica. Esta forma da doença caracteriza-se pelo quadro de hepatopatia com fibrose periportal, hipertensão portal e esplenomegalia, que determina maior probabilidade de surgimento de complicações como o sangramento de varizes esofágicas. Dessa maneira, é importante que estes pacientes sejam acompanhados periodicamente para avaliação do grau de comprometimento hepático e de complicações associadas, como a presença de circulação colateral.

Tradicionalmente, a US tem sido o método mais utilizado para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes esquistossomóticos, principalmente daqueles que não apresentam mais os sinais da forma aguda da doença. Trabalhos publicados em diversos países e também por autores nacionais têm procurado demonstrar os principais aspectos de imagem da esquistossomose, entre eles a fibrose periportal, cuja apresentação é praticamente patognomônica da doença. Na US a fibrose periportal caracteriza-se por bandas hiperecogênicas ao longo dos vasos portais, representando o intenso processo fibrótico desenvolvido pelo organismo em resposta à deposição de ovos do parasita nesta região, o que torna a esquistossomose modelo de doença fibrogênica hepática, sem cirrose associada. Os outros achados observados com o uso da US em pacientes portadores de esquistossomose são alterações morfológicas decorrentes desse processo histopatológico. Foram descritos, nos casos avançados da doença, alterações como redução do lobo hepático direito e aumento compensatório dos lobos esquerdo e caudado.

As complicações decorrentes do regime de hipertensão portal a que esses pacientes estão submetidos também podem ser identificadas pela US e compreendem a esplenomegalia muitas vezes

marcante, desenvolvida em casos crônicos, e a circulação colateral no leito vascular hepatomesentérico, melhor identificadas com estudo utilizando a técnica Doppler.

Apesar de amplamente disponível e difundida, a US apresenta moderada concordância interobservador ao avaliar e classificar o envolvimento hepático pela esquistossomose, sendo que, em alguns casos, tornam-se necessários estudos complementares de imagem (Santos et al. Reprodutibilidade da classificação ultra-sonográfica de Niamey na avaliação da fibrose periportal na esquistossomose mansônica. *Radiol Bras* 2007;40(6):377–381).

Neste sentido, outros métodos de diagnóstico por imagem também têm sido utilizados para acompanhamento desses pacientes. Poucos estudos demonstraram o aspecto da hepatopatia esquistossomótica pela tomografia computadorizada TC, encontrando-se achados superponíveis aos descritos para a US, como alterações da morfologia hepática, presença de hipertensão portal e fibrose periportal.

A RM tem sido pouco utilizada para a avaliação da esquistossomose. Os trabalhos publicados na literatura até o momento compreendem apenas relatos de casos, a maioria de pacientes provenientes de áreas endêmicas que manifestaram a doença em países mais desenvolvidos, tornando esses relatos descrições de uma enfermidade "exótica" para tais pesquisadores, apesar do aumento dos casos em áreas não endêmicas, em decorrência dos grandes movimentos migratórios. Não encontramos, na literatura, relatos do emprego da RM em séries de casos de pacientes esquistossomóticos que possam descrever as alterações hepáticas e esplênicas decorrentes desta afecção através da análise de um grupo maior de doentes. Com a utilização cada vez maior da RM para a avaliação do abdome superior, é importante conhecer quais as alterações que permitem estabelecer suspeição do diagnóstico da esquistossomose, avaliando também o grau de acometimento dos órgãos abdominais envolvidos por ela. Outras vantagens potenciais da RM são a elevada reprodutibilidade do método, a capacidade de avaliação panorâmica de toda a cavidade abdominal e a possibilidade de ser combinada com estudos angiográficos (angio-RM).

As alterações morfológicas hepáticas identificadas na RM caracterizam-se pela presença de redução do lobo direito e aumento dos lobos caudado e esquerdo. Observaram-se também presença de alargamento das fissuras, fibrose periportal, irregularidade de contornos, heterogeneidade do parênquima e identificação de vasos periféricos hepáticos. Por sua vez, as alterações morfológicas esplênicas caracterizam-se pela presença de esplenomegalia e nódulos sideróticos.

c. Síndrome de Budd-Chiari

A síndrome de Budd-Chiari é uma desordem caracterizada por obstrução ao fluxo venoso hepático podendo ter várias causas. Embora originalmente descrita para a síndrome aguda, com oclusão trombótica das veias hepáticas maiores e(ou) da veia cava inferior geralmente fatal, geralmente fatal, a definição de síndrome de Budd-Chiari foi ampliada para incluir síndromes oclusivas subaguda e crônica.

Com a obstrução da drenagem venosa do fígado ocorre hipertensão portal, ascite e insuficiência hepática progressiva. A síndrome de Budd-Chiari é mais comum em mulheres, e uma tendência a trombozes está presente em até metade dos pacientes. As causas incluem policitemia vera, gravidez, estado pós-parto e câncer intra-abdominal, especialmente CHC, além de síndrome do anticorpo anti-fosfolípide, uso de ACO e tabagismo. Patologicamente, as alterações agudas pós-trombose da veia hepática são dilatação das veias e congestão de sinusóides. Com o avanço da doença, ocorre deposição de colágeno nos sinusóides e atrofia de hepatócitos com perda do parênquima.

De modo geral, a drenagem venosa hepática não é completamente eliminada, pois uma grande variedade de veias hepáticas acessórias pode drenar acima ou abaixo do local da obstrução. Em alguns casos, a obstrução pode ser segmentar ou subsegmentar. Embora a doença seja mais grave quanto maior o envolvimento das veias hepáticas principais, estas podem estar patentes com obstrução de veias pequenas ou de tamanho intermediário. Nos casos crônicos, as regiões com obstrução completa da drenagem venosa desenvolvem desvios de sangue das artérias às veias hepáticas portal, produzindo inversão do fluxo venoso portal. Nesse caso o parênquima hepático é privado de vascularização portal. A regeneração

hepática, assim como a hipertrofia e atrofia, depende em parte do grau de perfusão portal. A síndrome de Budd-Chiari na maioria das vezes resulta na atrofia da região periférica do fígado, que sofre com a obstrução venosa grave, ocorrendo hipertrofia do lobo caudado e central do fígado, regiões que são relativamente poupadas.

Os principais achados nos exames de imagem são:

- visualização direta do trombo nas veias hepáticas e(ou) na VCI
- áreas heterogêneas de reforço pós-contraste na TC e na RM
- hipertrofia central com atrofia da periferia do fígado
- anastomoses vasculares intra-hepáticas com eventual reversão de direção de fluxo em segmentos de veias hepáticas pérvias ou na veia porta. Essas colaterais tem aspecto curvilíneo ou em taco de golfe
- edema hepático na síndrome aguda, visto na RM com aumento da intensidade de sinal em T2
- pode haver desenvolvimento de hiperplasia nodular regenerativa no quadro crônico como resultado de uma isquemia causada por obstrução venosa hepática
- ocasionalmente, aparecem grandes (> 1 cm) nódulos regenerativos conter uma cicatriz central, assemelhando-se à FNH
- a relação entre síndrome de Budd-Chiari e CHC ainda é controversa. Os pacientes com o diagnóstico de CHC podem desenvolver síndrome de Budd-Chiari aguda ou subaguda por causa da invasão do tumor de grandes veias hepáticas. O envolvimento de grandes veias hepáticas por HCC tem sido relatada em 6-23% dos casos. Poucos estudos sugerem que os pacientes com síndrome de Budd-Chiari crônica têm um risco aumentado para o desenvolvimento do HCC, e há pouca evidência para apoiar a transformação maligna dos nódulos regenerativos.

d. Doenças auto-imunes

Doenças auto-imunes hepáticas são doenças inflamatórias caracterizadas histologicamente por uma infiltração de células mononucleares pronunciada no trato portal e sorologicamente pela presença de auto-anticorpos hepático-específicos e aumento dos níveis de imunoglobulina G (IgG), na ausência de uma etiologia conhecida. A colangite esclerosante primária (CEP), a hepatite auto-imune (AIH) e a cirrose biliar preliminar (PBC) são doenças crônicas do fígado com base auto-imune para a sua patogênese.

Colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática crônica de etiologia desconhecida. Vários fatores têm sido apontados como possíveis disparadores de lesão e de danos recorrentes de vias biliares. Estes fatores incluem bactérias, vírus, toxinas, lesões vasculares ou anormalidades genéticas da imunoregulação. A CEP é mais comum no sexo masculino e tem uma alta associação com doença inflamatória intestinal. Além disso, pacientes com CEP têm um risco maior de desenvolver colangiocarcinoma do que a população geral, devido às alterações inflamatórias crônicas das vias biliares.

As alterações morfológicas na CEP consistem de um infiltrado linfocitário com colangite, fibrose das vias biliares intra e extra-hepáticas e obliteração progressiva de seu lúmen. Entre as áreas de cicatrizes e estenose progressiva, há dilatações segmentares ductais. Tal padrão de dilatações e estreitamentos multifocais produzir o padrão bem reconhecido nas colangiografias de colar de contas. A doença culmina em cirrose.

Hepatite auto-imune (HAI) é uma doença hepática necro-inflamatória crônica que tem uma etiologia desconhecida. HAI é caracterizada sorologicamente pela presença auto-anticorpos e hepático-específicos e aumento dos níveis de transaminases e IgG. As características histológicas de HAI não são específicas, assemelhando-se a outras formas de hepatite crônica ativa. Um denso infiltrado inflamatório mononuclear periportal, fibrose e necrose lobular são achados freqüentes. Uma sobreposição entre HAI e outras doenças crônicas do fígado é relatada, geralmente com o PSC.

A distinção de HAI de outras doenças hepáticas auto-imunes, ou seja, CEP e CBP, é particularmente importante uma vez que as modalidades terapêuticas podem ser diferentes. A grande maioria dos pacientes são mulheres, com idade a partir de 20 anos de idade. Quase todos (93%) os pacientes com AIH tem fibrose reticular e(ou) confluyente à RM.

Cirrose biliar primária (CBP) é uma doença hepática crônica progressiva auto-imune que provoca a obliteração dos ductos biliares intra-hepáticos, inflamação portal, fibrose e cirrose. Poucos estudos de imagem descrevem o aspecto de imagem da CBP. Foi descrito o "sinal do halo periportal" em 43% dos pacientes com CBP, que se caracteriza por uma área hipointensa arredondada ao redor dos ramos da veia porta em imagens pesadas em T2 e T1.

e. Doenças de depósito – além da NAFLD

Doença de Wilson

A doença de Wilson é uma desordem hereditária autossômica recessiva rara causada pela sobrecarga de cobre no fígado e outros órgãos. Formas de doença hepática associadas à doença de Wilson são altamente variáveis e incluem fígado gorduroso, hepatite aguda, hepatite crônica ativa e cirrose. A US, a TC e a RM mostram achados inespecíficos e refletem gama completa de lesões hepáticas, incluindo infiltração gordurosa, hepatite aguda, hepatite crônica ativa e cirrose.

Deficiência de alfa-1 antitripsina

A deficiência de alfa-1-antitripsina é uma doença hereditária autossômica recessiva caracterizada por níveis séricos anormalmente baixos de um importante inibidor de protease. As síndromes hepáticas são extremamente variadas e vão desde a hepatite neonatal à cirrose na infância ou no adulto, quando a fibrose do fígado é avançada [3]. Atualmente, não existem achados de imagem do fígado específicos para o diagnóstico da deficiência de alfa-1-antitripsina.

Referências

- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, v.285(19), p.2486-97, 2001.
- ABDELMALEK, M., LUDWIG, J., LINDOR, K. D. Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, v.20(2), p.127-30, 1995.
- ADAMS, L. A., ANGULO, P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetic Medicine*, v.22(9), p.1129-1133, 2005.
- ADAMS, L. A., LYMP, J. F., ST SAUVER, J., SANDERSON, S. O., LINDOR, K. D., FELDSTEIN, A., ANGULO, P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, v.129(1), p.113-21, 2005.
- ADAMS, L. A., SANDERSON, S., LINDOR, K. D., ANGULO, P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*, v.42(1), p.132-8, 2005.
- ADAMS, L. A., TALWALKAR, J. A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic Fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*, v.40 Suppl 1, p.S34-8, 2006.
- ALBA, L. M., LINDOR, K. Review article: Non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, v.17(8), p.977-86, 2003.
- ALUSTIZA, J. M., ARTETXE, J., CASTIELLA, A., AGIRRE, C., EMPARANZA, J. I., OTAZUA, P., GARCIA-BENGOECHEA, M., BARRIO, J., MUJICA, F., RECONDO, J. A. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology*, v.230(2), p.479-84, 2004.
- ANGULO, P. Current best treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother*, v.4(5), p.611-23, 2003.
- ANGULO, P., KEACH, J. C., BATTS, K. P., LINDOR, K. D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, v.30(6), p.1356-62, 1999.
- AUBE, C., OBERTI, F., KORALI, N., NAMOUR, M. A., LOISEL, D., TANGUY, J. Y., VALSESIA, E., PILETTE, C., ROUSSELET, M. C., BEDOSSA, P., RIFFLET, H., MAIGA, M. Y., PENNEAU-FONTBONNE, D., CARON, C., CALES, P. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol*, v.30(3), p.472-8, 1999.
- AUBE, C., RACINEUX, P. X., LEBIGOT, J., OBERTI, F., CROQUET, V., ARGAUD, C., CALES, P., CARON, C. [Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results]. *J Radiol*, v.85(3), p.301-6, 2004.
- BATALLER, R., BRENNER, D. A. Liver fibrosis. *J Clin Invest*, v.115(2), p.209-18, 2005.
- BATALLER, R., GINES, P., NICOLAS, J. M., GORBIG, M. N., GARCIA-RAMALLO, E., GASULL, X., BOSCH, J., ARROYO, V., RODES, J. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*, v.118(6), p.1149-56, 2000.
- BATTS, K. P. Iron overload syndromes and the liver. *Mod Pathol*, v.20 Suppl 1, p.S31-9, 2007.
- BEDOGNI, G., BELLENTANI, S., MIGLIOLI, L., MASUTTI, F., PASSALACQUA, M., CASTIGLIONE, A., TIRIBELLI, C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*, v.6, p.33, 2006.
- BEDOSSA, P., DARGERÉ, D., PARADIS, V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, v.38(6), p.1449-57, 2003.
- BERNATIK, T., STROBEL, D., HAHN, E. G., BECKER, D. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, v.14(4), p.383-7, 2002.
- BHATHAL, P. S., GROSSMAN, H. J. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol*, v.1(4), p.325-37, 1985.
- BILAJ, F., HYSLOP, W. B., RIVERO, H., FIRAT, Z., VAIDEAN, G., SHRESTHA, R., WOOSLEY, J. T., SEMELKA, R. C. MR imaging findings in autoimmune hepatitis: correlation with clinical staging. *Radiology*, v.236(3), p.896-902, 2005.
- BLOMLEY, M. J., LIM, A. K., HARVEY, C. J., PATEL, N., ECKERSLEY, R. J., BASILICO, R., HECKEMANN, R., URBANK, A., COSGROVE, D. O., TAYLOR-ROBINSON, S. D. Liver microbubble transit time compared with histology and Child-Pugh score in diffuse liver disease: a cross sectional study. *Gut*, v.52(8), p.1188-93, 2003.
- BOLOGNESI, M., SACERDOTI, D., MESCOLI, C., BOMBONATO, G., CILLO, U., MERENDA, R., GIACOMELLI, L., MERKEL, C., RUGGE, M., GATTA, A. Different hemodynamic patterns of alcoholic and viral endstage cirrhosis: analysis of explanted liver weight, degree of fibrosis and splanchnic Doppler parameters. *Scand J Gastroenterol*, v.42(2), p.256-62, 2007.
- BONEKAMP, S., KAMEL, I., SOLGA, S., CLARK, J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol*, v.50(1), p.17-35, 2009.
- BOSCH, F. X., RIBES, J., BORRAS, J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*, v.19(3), p.271-85, 1999.
- BOSCH, J., BERZIGOTTI, A., GARCIA-PAGAN, J. C., ABRALDES, J. G. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*, v.48 Suppl 1, p.S68-92, 2008.
- BOURSIER, J., KONATE, A., GOREA, G., REAUD, S., QUEMENER, E., OBERTI, F., HUBERT-FOUCHARD, I., DIB, N., CALES, P. Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry. *Clin Gastroenterol Hepatol*, v.6(11), p.1263-9, 2008.
- BRAGA, L., GULLER, U., SEMELKA, R. C. Modern hepatic imaging. *Surg Clin North Am*, v.84(2), p.375-400, 2004.
- BRANCATELLI, G., FEDERLE, M. P., AMBROSINI, R., LAGALLA, R., CARRIERO, A., MIDIRI, M., VILGRAIN, V. Cirrhosis: CT and MR imaging evaluation. *Eur J Radiol*, v.61(1), p.57-69, 2007.

- BROWN, M. A., SEMELKA, R. C. MR imaging abbreviations, definitions, and descriptions: a review. **Radiology**, v.213(3), p.647-62, 1999.
- BROWNING, J. D., SZCZEPANIAK, L. S., DOBBINS, R., NUREMBERG, P., HORTON, J. D., COHEN, J. C., GRUNDY, S. M., HOBBS, H. H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. **Hepatology**, v.40(6), p.1387-95, 2004.
- BRUIX, J., BOIX, L., SALA, M., LLOVET, J. M. Focus on hepatocellular carcinoma. **Cancer Cell**, v.5(3), p.215-9, 2004.
- CALDWELL, S. H., OELSNER, D. H., IEZZONI, J. C., HESPENHEIDE, E. E., BATTLE, E. H., DRISCOLL, C. J. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. **Hepatology**, v.29(3), p.664-9, 1999.
- CARNEIRO, A. A., FERNANDES, J. P., DE ARAUJO, D. B., ELIAS, J., JR., MARTINELLI, A. L., COVAS, D. T., ZAGO, M. A., ANGULO, I. L., ST PIERRE, T. G., BAFFA, O. Liver iron concentration evaluated by two magnetic methods: Magnetic resonance imaging and magnetic susceptibility. **Magn Reson Med**, v.54(1), p.122-128, 2005.
- CARNEIRO, A. A., VILELA, G. R., FERNANDES, J. B., ARAUJO, D., BAFFA, O., ELIAS, J., JR., ST PIERRE, G., ANGULO, I. L., COVAS, D. T. In vivo tissue characterization using magnetic techniques. **Neuro Clin Neurophysiol**, v.2004, p.85, 2004.
- CARRION, J. A., NAVASA, M., BOSCH, J., BRUGUERA, M., GILABERT, R., FORNS, X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. **Liver Transpl**, v.12(12), p.1791-8, 2006.
- CLARK, J. M., DIEHL, A. M. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. **Jama**, v.289(22), p.3000-4, 2003.
- COBBOLD, J. F., MORIN, S., TAYLOR-ROBINSON, S. D. Transient elastography for the assessment of chronic liver disease: ready for the clinic? **World J Gastroenterol**, v.13(36), p.4791-7, 2007.
- COLLI, A., COCCIOLO, M., MUMOLI, N., CATTALINI, N., FRAQUELLI, M., CONTE, D. Hepatic artery resistance in alcoholic liver disease. **Hepatology**, v.28(5), p.1182-6, 1998.
- COLLI, A., FRAQUELLI, M., ANDREOLETTI, M., MARINO, B., ZUCCOLI, E., CONTE, D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. **Radiology**, v.227(1), p.89-94, 2003.
- DANET, I. M., SEMELKA, R. C., BRAGA, L. MR imaging of diffuse liver disease. **Radiol Clin North Am**, v.41(1), p.67-87, 2003.
- DENNINGER, M. H., CHAIT, Y., CASADEVALL, N., HILLAIRE, S., GUILLIN, M. C., BEZEAUD, A., ERLINGER, S., BRIERE, J., VALLA, D. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. **Hepatology**, v.31(3), p.587-91, 2000.
- DEUGNIER, Y., BRISSOT, P., LOREAL, O. Iron and the liver: update 2008. **J Hepatol**, v.48 Suppl 1, p.S113-23, 2008.
- DONG, M. H., SAAB, S. Complications of cirrhosis. **Dis Mon**, v.54(7), p.445-56, 2008.
- FALCK-YTTER, Y., MCCULLOUGH, A. J. The risks of percutaneous liver biopsy. **Hepatology**, v.33(3), p.764, 2001.
- FERRUCCI, J. T. Advances in abdominal MR imaging. **Radiographics**, v.18(6), p.1569-86, 1998.
- FORD, E. S., GILES, W. H., DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Jama**, v.287(3), p.356-9, 2002.
- FRANCA, A. V., ELIAS JUNIOR, J., LIMA, B. L., MARTINELLI, A. L., CARRILHO, F. J. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. **Braz J Med Biol Res**, v.37(11), p.1689-705, 2004.
- FRIEDMAN, S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. **Gastroenterology**, v.134(6), p.1655-69, 2008.
- FRIEDRICH-RUST, M., ONG, M. F., HERRMANN, E., DRIES, V., SAMARAS, P., ZEUZEM, S., SARRAZIN, C. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. **AJR Am J Roentgenol**, v.188(3), p.758-64, 2007.
- FUNG, K. T., LI, F. T., RAIMONDO, M. L., MAUDGIL, D., MANCUSO, A., TIBBALLS, J. M., WATKINSON, A. A., PATCH, D., BURROUGHS, A. K. Systematic review of radiological imaging for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. **Br J Radiol**, v.77(920), p.633-40, 2004.
- GAIANI, S., BOLONDI, L., LI BASSI, S., ZIRONI, G., SIRINGO, S., BARBARA, L. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. **Gastroenterology**, v.100(1), p.160-7, 1991.
- GANDON, Y., GUYADER, D., HEAUTOT, J. F., REDA, M. I., YAOUANQ, J., BUHE, T., BRISSOT, P., CARSIN, M., DEUGNIER, Y. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. **Radiology**, v.193(2), p.533-8, 1994.
- GANDON, Y., OLIVIE, D., GUYADER, D., AUBE, C., OBERTI, F., SEBILLE, V., DEUGNIER, Y. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. **Lancet**, v.363(9406), p.357-62, 2004.
- GONCALVES, C. S., PEREIRA, F. E., GAYOTTO, L. C. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianopolis, SC, 1995). **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.39(3), p.165-70, 1997.
- GOTO, T., MIKAMI, K. I., MIURA, K., OHSHIMA, S., YONEYAMA, K., NAKANE, K., WATANABE, D., OTAKA, M., WATANABE, S. Mechanical stretch induces matrix metalloproteinase 1 production in human hepatic stellate cells. **Pathophysiology**, v.11(3), p.153-158, 2004.
- GUHA, I. N., PARKES, J., RODERICK, P. R., HARRIS, S., ROSENBERG, W. M. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. **Gut**, v.55(11), p.1650-60, 2006.
- HIDAJAT, N., STOBBE, H., GRIESSHABER, V., FELIX, R., SCHRODER, R. J. Imaging and radiological interventions of portal vein thrombosis. **Acta Radiol**, v.46(4), p.336-43, 2005.
- HOLUND, B., POULSEN, H., SCHLICHTING, P. Reproducibility of liver biopsy diagnosis in relation to the size of the specimen. **Scand J Gastroenterol**, v.15(3), p.329-35, 1980.
- JENSEN, P. D. Evaluation of iron overload. **Br J Haematol**, v.124(6), p.697-711, 2004.
- KANEKO, T., TESHIGAWARA, O., SUGIMOTO, H., HIROTA, M., INOUE, S., TAKEDA, S., NAKAO, A. Signal intensity of the liver parenchyma in microbubble contrast agent in the late liver phase reflects advanced fibrosis of the liver. **Liver Int**, v.25(2), p.288-93, 2005.
- KANEMATSU, M., DANET, M. I., LEONARDOU, P., MASTROPASQUA, M., MOSETTI, M. A., BRAGA, L., WOOSLEY, J. T., SEMELKA, R. C. Early heterogeneous enhancement of the liver: magnetic resonance imaging findings and clinical significance. **J Magn Reson Imaging**, v.20(2), p.242-9, 2004.
- KANEMATSU, M., KONDO, H., SEMELKA, R. C., MATSUO, M., GOSHIMA, S., HOSHI, H., MORIYAMA, N., ITAI, Y. Early-enhancing non-neoplastic lesions on gadolinium-enhanced MRI of the liver. **Clin Radiol**, v.58(10), p.778-86, 2003.
- KEOGAN, M. T., EDELMAN, R. R. Technologic advances in abdominal MR imaging. **Radiology**, v.220(2), p.310-20, 2001.
- KOWDLEY, K. V., CALDWELL, S. Nonalcoholic steatohepatitis: a twenty-first century epidemic? **J Clin Gastroenterol**, v.40(3 Suppl 1), p.S2-4, 2006.
- KUDO, M., ZHENG, R. Q., KIM, S. R., OKABE, Y., OSAKI, Y., IJIMA, H., ITANI, T., KASUGAI, H., KANEMATSU, M., ITO, K., USUKI, N., SHIMAMATSU, K., KAGE, M., KOJIRO, M. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. **Intervirol**, v.51 Suppl 1, p.17-26, 2008.
- KURZ, A. K., BLUM, H. E. [Duplexsonography of the liver: state-of-the-art and perspectives]. **Dtsch Med Wochenschr**, v.131(18), p.1035-9, 2006.
- LEFTON, H. B., ROSA, A., COHEN, M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. **Med Clin North Am**, v.93(4), p.787-99, vii, 2009.
- LESCANO, M., CARNEIRO, M., JUNIOR, J. E., MARTINELLI, A., FRANÇA, A. Experiência inicial em la evaluación de pacientes com carcinoma hepatocelular em um Hospital terciário. **Gastroenterol Hepatol**, v.25(Supl 2), p.9-43 (abstract), 2002.
- LIM, A. K., PATEL, N., ECKERSLEY, R. J., GOLDIN, R. D., THOMAS, H. C., COSGROVE, D. O., TAYLOR-ROBINSON, S. D., BLOMLEY, M. J. Hepatic vein transit time of SonoVue: a comparative study with Levovist. **Radiology**, v.240(1), p.130-5, 2006.
- LIM, A. K., PATEL, N., HAMILTON, G., HAJNAL, J. V., GOLDIN, R. D., TAYLOR-ROBINSON, S. D. The relationship of in vivo 31P MR spectroscopy to histology in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v.37(4), p.788-94, 2003.
- MANNING, D. S., AFDHAL, N. H. Diagnosis and quantitation of fibrosis. **Gastroenterology**, v.134(6), p.1670-81, 2008.
- MARCHESEINI, G., BUGIANESI, E., FORLANI, G., CERRELLI, F., LENZI, M., MANINI, R., NATALE, S., VANNI, E., VILLANOVA, N., MELCHIONDA, N., RIZZETTO, M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. **Hepatology**, v.37(4), p.917-23, 2003.
- MARKS, S. J., MOORE, N. R., RYLEY, N. G., CLARK, M. L., POINTON, J. J., STRAUSS, B. J., HOCKADAY, T. D. Measurement of liver fat by MRI and its reduction by dexfenfluramine in NIDDM. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.21(4), p.274-9, 1997.
- MARTIN, D. R. Magnetic resonance imaging of diffuse liver diseases. **Top Magn Reson Imaging**, v.13(3), p.151-63, 2002.
- MARTINELLI, A. L., FILHO, A. B., FRANCO, R. F., TAVELLA, M. H., RAMALHO, L. N., ZUCOLOTO, S., RODRIGUES, S. S., ZAGO, M. A. Liver iron deposits in hepatitis B patients: association with severity of liver disease but not with hemochromatosis gene mutations. **J Gastroenterol Hepatol**, v.19(9), p.1036-41, 2004.
- MARTINELLI, A. L., RAMALHO, L. N., ZUCOLOTO, S. Hepatic stellate cells in hepatitis C patients: relationship with liver iron deposits and severity of liver disease. **J Gastroenterol Hepatol**, v.19(1), p.91-8, 2004.
- MARUYAMA, H., MATSUTANI, S., OKUGAWA, H., KOBAYASHI, S., YOSHIZUMI, H., EBARA, M., SAISHO, H. Microbubble disappearance-time is the appropriate timing for liver-specific imaging after injection of Levovist. **Ultrasound Med Biol**, v.32(12), p.1809-15, 2006.
- MATERNE, R., ANNET, L., DECHAMBRE, S., SEMPOUX, C., SMITH, A. M., COROT, C., HORSMANS, Y., VAN BEERS, B. E. Dynamic computed tomography with low- and high-molecular-mass contrast agents to assess microvascular permeability modifications in a model of liver fibrosis. **Clin Sci (Lond)**, v.103(2), p.213-6, 2002.
- MATTEONI, C. A., YOUNOSSI, Z. M., GRAMLICH, T., BOPARAI, N., LIU, Y. C., MCCULLOUGH, A. J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. **Gastroenterology**, v.116(6), p.1413-9, 1999.

- MCCULLOUGH, A. J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. **J Clin Gastroenterol**, v.40(3 Suppl 1), p.S17-29, 2006.
- MEGIBOW, A. J., LAVELLE, M. T., ROFSKY, N. M. MR imaging of the pancreas. **Surg Clin North Am**, v.81(2), p.307-20, ix-x, 2001.
- MOFRAD, P., CONTOS, M. J., HAQUE, M., SARGEANT, C., FISHER, R. A., LUKETIC, V. A., STERLING, R. K., SHIFFMAN, M. L., STRAVITZ, R. T., SANYAL, A. J. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. **Hepatology**, v.37(6), p.1286-92, 2003.
- MORTELE, K. J., ROS, P. R. Imaging of diffuse liver disease. **Semin Liver Dis**, v.21(2), p.195-212, 2001.
- MURTAGH, J., FOERSTER, V. Transient elastography (FibroScan) for non-invasive assessment of liver fibrosis. **Issues Emerg Health Technol**(90), p.1-4, 2006.
- NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. Nonalcoholic steatohepatitis: an evolving diagnosis. **Can J Gastroenterol**, v.14(4), p.321-6, 2000.
- NEUSCHWANDER-TETRI, B. A., CALDWELL, S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. **Hepatology**, v.37(5), p.1202-19, 2003.
- NGUYEN-KHAC, E., CAPRON, D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonographic transient elastography (Fibroscan). **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v.18(12), p.1321-5, 2006.
- NGUYEN, M. H., KEEFFE, E. B. Screening for hepatocellular carcinoma. **J Clin Gastroenterol**, v.35(5 Suppl 2), p.S86-91, 2002.
- NICOLAOU, C., BIANCHI, L., VILANA, R. Gray-scale ultrasound in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis: diagnosis, screening, and intervention. **Semin Ultrasound CT MR**, v.23(1), p.3-18, 2002.
- OBERTI, F., VALSESIA, E., PILETTE, C., ROUSSELET, M. C., BEDOSSA, P., AUBE, C., GALLOIS, Y., RIFFLET, H., MAIGA, M. Y., PENNEAU-FONTBONNE, D., CALES, P. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. **Gastroenterology**, v.113(5), p.1609-16, 1997.
- OKUDA, K., OHNISHI, K., KIMURA, K., MATSUTANI, S., SUMIDA, M., GOTO, N., MUSA, H., TAKASHI, M., SUZUKI, N., SHINAGAWA, T., ET AL. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. **Gastroenterology**, v.89(2), p.279-86, 1985.
- ONAYA, H., ITAI, Y. MR imaging of hepatocellular carcinoma. **Magn Reson Imaging Clin N Am**, v.8(4), p.757-68, 2000.
- ONG, J. P., YOUNOSSE, Z. M. Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Clin Liver Dis**, v.9(4), p.617-34, vi, 2005.
- PEREZ, N. E., SIDDIQUI, F. A., MUTCHNICK, M. G., DHAR, R., TOBI, M., ULLAH, N., SAKSOUK, F. A., WHEELER, D. E., EHRINPREIS, M. N. Ultrasound diagnosis of fatty liver in patients with chronic liver disease: a retrospective observational study. **J Clin Gastroenterol**, v.41(6), p.624-9, 2007.
- PORTER, J. B. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. **Semin Hematol**, v.42(2 Suppl 1), p.S14-8, 2005.
- POWELL, E. E., COOKSLEY, W. G., HANSON, R., SEARLE, J., HALLIDAY, J. W., POWELL, L. W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. **Hepatology**, v.11(1), p.74-80, 1990.
- PUTTEMANS, T. Update on abdominal imaging: contrast enhanced ultrasonography. **JBR-BTR**, v.90(6), p.497-502, 2007.
- RATZIU, V., BONYHAY, L., DI MARTINO, V., CHARLOTTE, F., CAVALLARO, L., SAYEGH-TAINTURIER, M. H., GIRAL, P., GRIMALDI, A., OPOLO, P., POYNARD, T. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. **Hepatology**, v.35(6), p.1485-93, 2002.
- RATZIU, V., POYNARD, T. Assessing the outcome of nonalcoholic steatohepatitis? It's time to get serious. **Hepatology**, v.44(4), p.802-5, 2006.
- RICCI, P., CANTISANI, V., BIANCARI, F., DRUD, F. M., CONIGLIO, M., DI FILIPPO, A., FASOLI, F., PASSARIELLO, R. Contrast-enhanced color Doppler US in malignant portal vein thrombosis. **Acta Radiol**, v.41(5), p.470-3, 2000.
- RILEY, T. R., 3RD, BHATTI, A. M. Preventive strategies in chronic liver disease: part I. Alcohol, vaccines, toxic medications and supplements, diet and exercise. **Am Fam Physician**, v.64(9), p.1555-60, 2001.
- SALAROLI, L. B., BARBOSA, G. C., MILL, J. G., MOLINA, M. C. [Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitoria, ES-Brazil]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.51(7), p.1143-52, 2007.
- SANYAL, A. J., BOSCH, J., BLEI, A., ARROYO, V. Portal hypertension and its complications. **Gastroenterology**, v.134(6), p.1715-28, 2008.
- SCHUPPAN, D., AFDHAL, N. H. Liver cirrhosis. **Lancet**, v.371(9615), p.838-51, 2008.
- SEMELKA, R. C., ARMAO, D. M., ELIAS JR, J., HUDA, W. Imaging Strategies to Reduce Risk of Radiation in CT Studies, Including Selective Substitution with MRI **J Magn Reson Imaging**, v.accepted for publication; in production, 2007.
- SEMELKA, R. C., ASCHER, S. M., REINHOLD, C. General considerations for performing magnetic resonance studies of the abdomen and pelvis. In: R. C. Semelka, S. M. Ascher eC. Reinhold **MRI of the Abdomen and Pelvis**. New York, Wiley-Liss, Inc.(1997): 1-17.
- SEMELKA, R. C., CHUNG, J. J., HUSSAIN, S. M., MARCOS, H. B., WOOSLEY, J. T. Chronic hepatitis: correlation of early patchy and late linear enhancement patterns on gadolinium-enhanced MR images with histopathology initial experience. **J Magn Reson Imaging**, v.13(3), p.385-91, 2001.
- SEMELKA, R. C., VOULTSINOS, V., ALTUN, E., ELIAS JR, J. (2007). MRI of Focal Lesions in Normal and Chronically Diseased Liver. **Annual Meeting**. A. R. R. Society. Vancouver, B.C.
- SEMELKA, R. C., WILBER, K. P., BRAGA, L. Diagnostic approach to protocoling and interpreting MR studies of the abdomen and pelvis. In: R. C. Semelka **Abdominal-Pelvic MRI**. New York, Wiley-Liss, Inc.(2002): 1-32.
- SHEN, L., LI, J. Q., ZENG, M. D., LU, L. G., FAN, S. T., BAO, H. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to chronic virus hepatitis. **World J Gastroenterol**, v.12(8), p.1292-5, 2006.
- SMITH, I. C. P., STEWART, L. C. Magnetic resonance spectroscopy in medicine: clinical impact. **Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**, v.40(1), p.1-34, 2002.
- ST PIERRE, T. G., CLARK, P. R., CHUA-ANUSORN, W., FLEMING, A. J., JEFFREY, G. P., OLYNYK, J. K., POOTRAKUL, P., ROBINS, E., LINDEMAN, R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. **Blood**, v.105(2), p.855-61, 2005.
- STAUBER, R. E., LACKNER, C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. **World J Gastroenterol**, v.13(32), p.4287-94, 2007.
- SZKLARUK, J., SILVERMAN, P. M., CHARNSANGAVEJ, C. Imaging in the diagnosis, staging, treatment, and surveillance of hepatocellular carcinoma. **AJR Am J Roentgenol**, v.180(2), p.441-54, 2003.
- TALWALKAR, J. A., YIN, M., FIDLER, J. L., SANDERSON, S. O., KAMATH, P. S., EHMAN, R. L. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. **Hepatology**, v.47(1), p.332-42, 2008.
- TCHELEPI, H., RALLS, P. W., RADIN, R., GRANT, E. Sonography of diffuse liver disease. **J Ultrasound Med**, v.21(9), p.1023-32; quiz 1033-4, 2002.
- TELI, M. R., JAMES, O. F., BURT, A. D., BENNETT, M. K., DAY, C. P. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. **Hepatology**, v.22(6), p.1714-9, 1995.
- THAMPANITCHAWONG, P., PIRATVISUTH, T. Liver biopsy: complications and risk factors. **World J Gastroenterol**, v.5(4), p.301-304, 1999.
- TOROK, N. J. Recent advances in the pathogenesis and diagnosis of liver fibrosis. **J Gastroenterol**, v.43(5), p.315-21, 2008.
- VALLS, C., ANDIA, E., ROCA, Y., COS, M., FIGUERAS, J. CT in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. **Semin Ultrasound CT MR**, v.23(1), p.37-61, 2002.
- VENTAKESH, S. K., YIN, M., TAKAHASHI, N., GLOCKNER, J. F., TALWALKAR, J. A., EHMAN, R. L. (2008). **Non-invasive detection of liver fibrosis: MR imaging features versus quantitative stiffness values with MR elastography**. 94th Scientific Assembly and Annual Meeting - Radiological Society of North America, Chicago, IL, RSNA.
- VIZZUTTI, F., ARENA, U., ROMANELLI, R. G., REGA, L., FOSCHI, M., COLAGRANDE, S., PETRARCA, A., MOSCARELLA, S., BELLI, G., ZIGNEGO, A. L., MARRA, F., LAFFI, G., PINZANI, M. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. **Hepatology**, v.45(5), p.1290-7, 2007.
- VOROBIOFF, J., BREDFELDT, J. E., GROSZMANN, R. J. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. **Gastroenterology**, v.87(5), p.1120-6, 1984.
- WANLESS, I. R., WONG, F., BLENDIS, L. M., GREIG, P., HEATHCOTE, E. J., LEVY, G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. **Hepatology**, v.21(5), p.1238-47, 1995.
- YAMANE, Y., UMEDA, M., O'UCHI, T., MITSUSHIMA, T., NAKATA, K., NAGATAKI, S. Phosphorus-31 nuclear magnetic resonance in vivo spectroscopy of human liver during hepatitis A virus infection. **Dig Dis Sci**, v.39(1), p.33-8, 1994.
- YERDEL, M. A., GUNSON, B., MIRZA, D., KARAYALCIN, K., OLLIFF, S., BUCKELS, J., MAYER, D., MCMMASTER, P., PIRENNE, J. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. **Transplantation**, v.69(9), p.1873-81, 2000.
- YESHUA, H., OREN, R. Non invasive assessment of liver fibrosis. **Ann Transplant**, v.13(2), p.5-11, 2008.
- ZAFRANI, E. S. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. **Virchows Arch**, v.444(1), p.3-12, 2004.