

ESCOLA DE MEDICINA
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/CLÍNICA MÉDICA

JONATAN WILLIAM RODRIGUES JUSTO

LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS BENIGNAS NAS IMAGENS DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA PESADAS EM DIFUSÃO:
O PAPEL DAS IMAGENS PESADAS EM DIFUSÃO (DWI) E DO COEFICIENTE
APARENTE DE DIFUSÃO (ADC) NA CARACTERIZAÇÃO E NO DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL

Porto Alegre 2019

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
ESCOLA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/CLÍNICA MÉDICA

**LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS BENIGNAS NAS IMAGENS DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA PESADAS EM DIFUSÃO:
O PAPEL DAS IMAGENS PESADAS EM DIFUSÃO (DWI) E DO COEFICIENTE
APARENTE DE DIFUSÃO (ADC) NA CARACTERIZAÇÃO E NO DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL**

JONATAN WILLIAM RODRIGUES JUSTO

Dissertação de mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger

**Porto Alegre,
2019**

Ficha Catalográfica

J96L Justo, Jônatan William Rodrigues

Lesões hepáticas focais benignas nas imagens de ressonância magnética pesadas em difusão : O papel das imagens pesadas em difusão (DWI) e do coeficiente aparente de difusão (ADC) na caracterização e no diagnóstico diferencial / Jônatan William Rodrigues Justo . – 2019.

72 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hocchegger.

1. Diffusion Magnetic Resonance Imaging. 2. Diffusion MRI. 3. Hemangioma. 4. Focal Nodular Hyperplasias. 5. Adenoma, Liver Cell. I. Hocchegger, Bruno. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

JONATAN WILLIAM RODRIGUES JUSTO

**LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS BENIGNAS NAS IMAGENS DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA PESADAS EM DIFUSÃO:
O PAPEL DAS IMAGENS PESADAS EM DIFUSÃO (DWI) E DO COEFICIENTE
APARENTE DE DIFUSÃO (ADC) NA CARACTERIZAÇÃO E NO DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL**

Dissertação de mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Fernando Ferreira Gazzoni

Prof. Dr. Guilherme Watte

Prof. Dr. Ricardo Bernardi Soder

Suplente Prof. Dr. Felipe Soares Torres

Porto Alegre,

2019

AGRADECIMENTOS

O caminho que percorremos não fazemos sozinhos. Não foi diferente durante a caminhada para conclusão deste trabalho, quando pude contar com o auxílio de várias pessoas que se tornaram referências como colaboradores e amigos, não só acrescentando para o crescimento técnico e científico, mas também muitos dos quais confirmando sua importância na minha vida.

Desse modo, gostaria de agradecer:

À minha mãe, Madeleine Rodrigues, que faz parte de uma caminhada muito mais longa, que me ensinou não só a sonhar mas também me impulsionou a conquistar os sonhos com que sonhei.

À minha companheira Natália Sarzi Sartori, que acreditou em mim e me estimulou direta ou indiretamente a querer sempre mais, e foi imprescindível nesta jornada.

Ao meu irmão David Thiago Alberto Rodrigues Justo, por sua presença constante e amizade.

Ao Prof. Dr. Bruno Hochegger, pelos incentivo, amizade, paciência, disponibilidade e competência, sempre acrescentando para conhecimento e sem o suporte e apoio do qual este trabalho não seria possível.

Aos amigos e colegas do Hospital Mãe de Deus, em especial Dr. Henrique Rodrigues de Abreu, Dr. Marcelo Rodrigues de Abreu e Dr. Armando de Abreu, responsáveis pela base do meu conhecimento como Médico Radiologista.

À Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e ao Hospital Mãe de Deus / Universidade Corporativa, centros de ensino e de desenvolvimento científico.

À CAPES / CNPQ, instituição de fomento imprescindível para muitas destas jornadas darem certo.

A minha amiga que conquistei durante esta jornada, Carla Rothmann, pela disponibilidade, pela educação, pela delicadeza e pela ajuda incondicional em todos os momentos durante estes dois anos.

RESUMO

Objetivo: nosso estudo analisou o papel da difusão e do mapa de ADC na diferenciação entre as lesões hepáticas sólidas em pacientes não cirróticos.

Materiais e métodos: foi realizada análise retrospectiva de exames realizados consecutivos de janeiro de 2015 a junho de 2018 em um hospital terciário de Porto Alegre, sendo selecionados aqueles com lesões hepáticas focais sólidas. Os exames foram avaliados por dois médicos radiologistas com experiência acima de 10 anos na área, e a coleta do ADC por médico com experiência de 4 anos. Foram obtidos valores do ADC e do ADC hepático para cálculo do ADC parametrizado. Foi utilizada a curva ROC (Receiver Operating Characteristic), com determinação do ponto de corte para o ADC e para o ADC parametrizado para determinar sua capacidade de diferenciação das lesões. Um modelo de regressão de Poisson foi aplicado para avaliar possíveis variáveis confundidoras da amostra.

Resultados: foram mantidos na análise final 58 representando ao todo 118 lesões hepáticas focais (78 lesões benignas, sendo 11 adenomas, 33 hemangiomas, 34 hiperplasias nodular focais, e 40 lesões malignas, todas metástases). O valor do ADC médio e do ADC parametrizado para lesões benignas foi maior do que das lesões malignas ($1,420 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ para $1,130 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e de $1,350 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ para $1,140 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ com $p < 0,001$ e $0,036$ respectivamente). A análise da curva ROC mostrou área sob a curva de 0,79 e 0,67 respectivamente para o ADC e ADC parametrizado (com pontos de corte de $1,19 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $1,08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), com sensibilidades e especificidades de 75% e 73,1% para o ADC e de 65% e 69,2% para o ADC parametrizado. As variáveis faixa etária e história oncológica prévia mostraram associação com malignidade das lesões mesmo após ajuste (com aumento de chance de sete vezes nos pacientes com história oncológica positiva).

Conclusão: é apropriado o emprego das imagens com difusão, do ADC e do ADC parametrizado na caracterização das lesões benignas sólidas e na sua diferenciação das lesões metastáticas. Estes resultados auxiliam na elaboração do diagnóstico diferencial das lesões hepáticas focais em fígados de pacientes não cirróticos.

Palavras-chave: Diffusion Magnetic Resonance Imaging; Diffusion MRI; Hemangioma; Focal Nodular Hyperplasias; Neoplasm Metastasis; Adenoma, Liver Cell

ABSTRACT

Objective: Our study analyzed the role of diffusion and of ADC in the differentiation between solid hepatic lesions in non-cirrhotic patients.

Materials and methods: a retrospective analysis of consecutive exams from January 2015 to June 2018 was carried out in a tertiary hospital in Porto Alegre, and those with solid focal liver lesions were selected. The examinations were evaluated by two radiologists with more than 10 years' experience in the area and the ADC collected by a physician with 4 years of experience. Values of ADC and hepatic ADC were obtained to calculate the parameterized ADC. The Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was used, with determination of the cut-off point for the ADC and the parameterized ADC to determine its ability to differentiate the lesions. A Poisson regression model was applied to evaluate possible confounding variables of the sample.

Results: The total of 118 focal hepatic lesions (78 benign lesions, 11 adenomas, 33 hemangiomas, 34 focal nodular hyperplasia, and 40 malignant lesions, all metastases) were observed in the final analysis. The mean ADC and parameterized ADC values for benign lesions were higher than those for malignant lesions ($1,420 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ for $1,130 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ and $1,350 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ for $1,140 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ with $p < 0.001$ and 0.036 respectively). The analysis of the ROC curve showed area under the curve of 0.79 and 0.67 respectively for the ADC and parameterized ADC (with cut-offs of $1.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ and $1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$), with sensitivities and specificities of 75% and 73.1% for the ADC and 65% and 69.2% for the parameterized ADC. The age of the patient and previous oncologic history were variables that showed an association with malignancy of lesions even after adjustment (with a sevenfold increase in chance in patients with positive oncologic history).

Conclusion: the use of diffusion images, of ADC and of parameterized ADC in the characterization of solid benign lesions and their differentiation with metastases is appropriate. These results help in the elaboration of the differential diagnosis of focal liver lesions in livers of non-cirrhotic patients.

Keywords: Diffusion Magnetic Resonance Imaging; Diffusion MRI; Hemangioma; Focal Nodular Hyperplasias; Neoplasm Metastasis; Adenoma, Liver Cell

LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1.** Marco teórico representativo dos fins que se almejam com este trabalho. 20
- Gráfico 1.** Curva ROC do ADC na predição de malignidade de lesão hepática focal. Escala em ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). 48
- Gráfico 2.** Curva ROC do ADC parametrizado (índice calculado a partir da divisão do ADC da lesão pelo ADC hepático), na avaliação de predição de malignidade de lesão hepática focal. Escala em ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). 49
- Fig. 2.** Duas lesões focais do tipo hiperplasia nodular em mulher com 40 anos com 4,4 cm e 2,7 cm (flechas) mostram. A: Tênue hipersinal na ponderação em T2 B: Leve hipossinal na ponderação em T1. C: Realce rápido já na fase arterial. D: Retenção do contraste nas imagens durante excreção hepatobiliar (20 min), sugerindo presença de hepatócitos funcionantes. 50
- Fig. 3.** Lesões focais do tipo hiperplasia nodular (A) nas imagens com difusão com coeficiente de difusibilidade de $b=800 \text{ mm}^2/\text{s}^2$ e (B) nas imagens do mapa de ADC, com $1,17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $1,19 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 51
- Fig. 4.** Hemangioma hepático medindo 5,6 cm em paciente do gênero feminino com 63 anos. A: Hipersinal em T2 B: Hipossinal em T1. C: Realce característico periférico globuliforme. D: Nas imagens durante excreção hepatobiliar (20 min) sem reter o contraste 52
- Fig. 5.** Hemangioma nas imagens com difusão frente a coeficientes de difusibilidade de $b=0 \text{ mm}^2/\text{s}^2$ (A) e $b=800 \text{ mm}^2/\text{s}^2$ (B) e nas imagens do mapa de ADC (C) com $1,53 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 53
- Fig. 6.** Adenoma exibindo realce hipervascular (A e B) e ausência de retenção do contraste na imagem ponderada em T1 adquirida durante a fase de excreção hepatobiliar com 20 minutos (C). 54
- Fig. 7.** Adenoma apresentando sinal elevado em imagem com coeficiente de difusibilidade elevado (A), e valor de $1,12 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ na imagem do mapa de ADC (B). 55
- Fig. 8.** Metástases hepáticas de neoplasia de mama em paciente com 47 anos. A: Imagem ponderada em T2 com sinal elevado heterogêneo. B: Imagem ponderada em T1 durante a fase arterial após infusão de contraste mostra lesão com realce hipervascular. C: A lesão não retém o contraste na imagem obtida da fase de excreção hepatobiliar (com 20 min). 56
-

Fig. 9. Metástases hepáticas de neoplasia de mama nas imagens com difusão mostram persistência do sinal elevado mesmo nas imagens com crescente coeficiente de difusibilidade (A, B e C). Restrição a difusão corroborada pelo baixo sinal no mapa de ADC (D), com $1,06 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características de base dos pacientes e das lesões.....	45
Tabela 2 - Associação das características de base da amostra com a malignidade da lesão ...	46
Tabela 3 - Análise de regressão de Poisson na avaliação de fatores independentemente associados à malignidade da lesão.....	47
Tabela 4 - Associação entre valor do ADC e o caráter maligno da lesão.....	47
Tabela 5 - Análise das propriedades diagnósticas do valor do ADC para o caráter maligno da lesão focal.	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
ACO	Anticonceptivo oral
ADC	Coefficiente de difusão aparente
ANOVA	Análise de variância
ANRM	Angiorressonância Magnética
AUC	Área sob a curva ROC
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CLRM	Colangiorressonância Magnética
CT	Tomografia Computadorizada
DP	Desvio padrão
DWI	Imagens pesadas em difusão
DW-MRI	Ressonância Magnética pesada em difusão
FID	Decaimento de indução livre (<i>Free Induction Decay</i>)
Gd-BOPTA	Gadobênico dissódio (MultiHance®, Bracco Imaging, Itália)
Gd-EOB-DTPA -	Gadolinium pentaacetic acid (Primovist®, Bayer, Alemanha)
HNF	Hiperplasia Nodular Focal
HNF1-α	Fator 1- α dos núcleos dos hepatócitos
IC	Intervalo de confiança
I-HCA	Adenoma hepatocelular (subtipo inflamatório)
Mn-DPDP	Manganês Dipiridoxil Difosfato (Teslascan®, GE Health-care)
MRI	Imagens de Ressonância Magnética
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RNM	Ressonância nuclear magnética
ROC	Característica de operação do receptor
ROI	Região de interesse
SIPESQ-PUCRS	Sistema de Pesquisa da PUCRS
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
US	Ultrassom
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	14
2.1.1 A física das imagens com difusão e do mapa de ADC	14
2.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO HEPÁTICA	15
2.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NAS LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS?.....	16
2.3.1 Cisto	16
2.3.2 Hemangioma	16
2.3.3 Adenoma e Hiperplasia Nodular Focal (HNF)	18
2.4 DIFUSÃO E MAPA DE ADC NAS LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS.....	19
3 JUSTIFICATIVA	21
4 OBJETIVOS	22
4.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS	22
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	22
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
5.1 DELINEAMENTO	23
5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	23
5.2.1 Critérios de inclusão.....	23
5.2.2 Critérios de exclusão	23
5.3 CARACTERIZAÇÃO DAS LESÕES FOCAIS	24
5.3.1 Adenoma	24
5.3.2 Hiperplasia nodular focal	24
5.3.3 Hemangioma	25
5.3.4 Cisto	25
5.3.5 Lesões focais malignas.....	25
5.4 ANÁLISE DAS IMAGENS	25
5.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	27
5.6 CUIDADOS DO PONTO DE VISTA ÉTICO	27
5.6.1 Comitê de ética.....	27
5.6.2 Consentimento informado dos pacientes.....	27
5.6.3 Consentimento para o uso dos dados dos pacientes.....	28
5.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	28

5.7.1 Limitações intrínsecas a estudos retrospectivos.....	28
5.7.2 Limitações relacionadas à referência diagnóstica	29
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
7 ARTIGO	36
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
9 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	64
ANEXOS	65
ANEXO A - Guideline do Colégio Americano de Gastroenterologia (ACG) para diagnóstico de lesões hepáticas focais	65
ANEXO B - Condutas recomendadas segundo Guideline do colégio americano de gastroenterologia (acg) para lesões hepáticas focais	66
ANEXO C - Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) - checklist of items that should be included in reports of cross-sectional studies	67
ANEXO D - Termo de consentimento para uso dos dados do banco de imagens e dos registros eletrônicos do hospital Mãe de Deus.	70
ANEXO E - Aprovação do Projeto pela Comissão Científica da Escola de Medicina da PUCRS.....	71
ANEXO F - Aprovação do Projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP).....	72

1 INTRODUÇÃO

Ressonância magnética com difusão pode atualmente ser aplicada a análise hepática com alta qualidade de imagem. Aquisições de ressonância magnética com difusão permitem avaliação qualitativa e quantitativa da difusibilidade tecidual (o coeficiente de difusão aparente - ADC), sem o uso de gadolínio, particularmente benéfico em pacientes com disfunção renal em risco de fibrose sistêmica nefrogênica.

Ademais, sabe-se atualmente que estes agentes de contraste utilizados na Ressonância Magnética acabam acumulando em tecidos do corpo, como por exemplo o tecido cerebral (mesmo quando utilizado em baixas doses e com um número pequeno de exposições); todavia, as consequências deste acúmulo nos tecidos ainda são desconhecidas por serem substâncias relativamente novas.

Aquisições com difusão disponibilizam informações qualitativas e quantitativas que refletem mudanças em um nível celular e fornecem características únicas sobre a celularidade tecidual e a integridade das membranas celulares. Avanços recentes nas imagens com difusão permitem que a técnica seja amplamente aplicada para análise de tumores abdominais e pélvicos, e têm ensejado o desenvolvimento da técnica de difusão de corpo inteiro.

A técnica da Ressonância Magnética com difusão é útil para *screening* de lesões hepáticas focais e também para elaboração de diagnósticos diferenciais.

O propósito deste estudo é caracterizar as lesões hepáticas focais benignas sólidas por meio de imagens de ressonância magnética pesadas em difusão, particularmente a partir da análise do mapa do coeficiente aparente de difusão (ADC), e na sua diferenciação das lesões hepáticas malignas em fígados não cirróticos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

2.1.1 A física das imagens com difusão e do mapa de ADC

A difusão das moléculas é o resultado do movimento browniano, ou seja, o movimento aleatório, em todas as direções, destas moléculas individualmente, em um fluido e conseqüente à agitação térmica. A resultante da soma de todos os movimentos aleatórios das moléculas tende a ser nulo. Apesar desta nulidade do deslocamento médio, existe uma probabilidade não nula de encontrar uma molécula individual a uma distância de seu ponto de origem. E o deslocamento da raiz quadrada média aumenta proporcionalmente à raiz quadrada do tempo (e a constante de proporcionalidade sendo uma constante de difusão “D” que caracteriza o fluido estudado). Por exemplo, a 25 °, por exemplo, o coeficiente de difusão da água pura é de cerca de $2,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$. Dado que nosso organismo é composto em grande parte por líquido, os tecidos moles tendem a se comportar como soluções aquosas (os quais obviamente apresentam uma mobilidade diminuída das moléculas de água em relação à água livre por exemplo), e, portanto, o coeficiente de difusão é geralmente menor que o da água pura.^{7; 8}

Entretanto, se considerarmos que os tecidos apresentam ao longo dos seus limites vários graus de permeabilidade diferentes (que interferem de maneira diferente com a difusão das moléculas de água), concluímos que mesmo este coeficiente de difusão acaba sendo uma média da difusão em diferentes pontos do mesmo tecido (o coeficiente de difusão aparente).^{7; 8}

Portanto, as imagens com difusão nada mais são do que uma análise da atenuação do sinal deste movimento aleatório das moléculas de água (captado pelas bobinas do aparelho de Ressonância magnética) frente a um gradiente de difusão, permitindo uma visão do comportamento microscópico dos tecidos (compreendendo desde a permeabilidade de membranas celulares, equilíbrio de água extracelular, equilíbrio das moléculas de água intracelulares, dentre outros) nos tecidos avaliados – como reflexo do movimento das moléculas de água.

2.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO HEPÁTICA

Existe um número de vantagens no uso da imagem de ressonância magnética (RM) que a constitui como útil no diagnóstico de problemas clínicos: (a) existem características específicas na dos tecidos pela RM que permitem que estes sejam avaliados durante o estudo convencional, por exemplo o tecido adiposo; (b) há achados específicos tanto na avaliação de líquidos estáticos como na análise de líquidos com fluxo que faz deste exame útil na avaliação das vias biliares (colangiressonância) e de estruturas vasculares (angiressonância) de forma não invasiva; (c) há benefícios quando se trata de segurança quando comparada com outros métodos de imagem como a Tomografia Computadorizada por exemplo, ou seja, ela é exame com menos reação adversa a agentes de contraste, é um exame que não expõe o paciente a radiação ionizante.^{9; 10; 11; 12}

Há algumas substâncias de contraste endovenoso em uso para a Ressonância Magnética. Estes meios de contraste se encaixam em um dos grupos principais: (a) agentes quelatos de Gadolínio; (b) agentes que focam no sistema fagocítico dos macrófagos; (c) agentes com excreção hepatobiliar; (d) agentes que tendem a permanecer mais tempo no "pool" hemático.^{13; 14}

Especificamente no uso de agentes quelatos de gadolínio, tem-se que estes se comportam farmacologicamente como os agentes de contraste iodado utilizados nos exames de tomografia computadorizada.¹⁵

E já que ele possui a vantagem particular dos agentes de contraste de Ressonância Magnética (significativa menor incidência de reação adversa e de anafilaxia do que aqueles usados no exame de Tomografia Computadorizada),¹⁶ a conclusão a que se chega é que com o exame de Ressonância Magnética com gadolínio concede os benefícios da análise do estudo dinâmico contrastado da tomografia, sem expor o paciente à radiação e aos riscos específicos do uso do contraste iodado.

Especificamente no uso de agentes de excreção hepatobiliar na Ressonância Magnética, cita-se por ora que estão incluídos neste grupo a substância a base de manganês (manganese dipiridoxil diphosphate, ou Mn-DPDP), e os agentes com formula química baseada no gadolínio (Gd-BOPTA, Gd-EOB- DTPA).^{14; 16}

2.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NAS LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS

2.3.1 Cisto

A incidência de lesões císticas hepáticas é em torno de 17 a cada 10000 casos.^{17; 18}

A prevalência de cistos hepáticos relatada na literatura Americana gira em torno de 15-18%.^{17; 19}

Cistos simples são considerados como malformações biliares derivadas de exclusões congênitas de ductos biliares aberrantes, que cortam sua comunicação com a árvore biliar normal. Histopatologicamente, são revestidos por uma fina camada de células epiteliais cuboides ou colunares, idênticas às das células epiteliais das vias biliares, que continuamente produzem líquido seroso.²⁰

Os cistos simples são o subtipo mais comum encontrado na população.^{19; 21}

Os cistos congênitos são mais comuns em mulheres com idades entre 40 e 70 anos. Já os cistos adquiridos (estão incluídos neste subgrupo cistos hidáticos, traumáticos e inflamatórios) ocorrem mais comumente em homens com idades entre 30 e 50 anos.^{17; 18}

A maioria dos cistos hepáticos é assintomática. À medida em que aumentam eles se tornam sintomáticos, o que ocorre em 15 a 16% dos pacientes com cistos hepáticos.²²

Diversos estudos investigaram o uso de ressonância magnética ponderada em difusão (DW-MRI) no diagnóstico de lesões hepáticas císticas. O que se tem é que há poucos estudos focados na literatura, e alguns destes resultados são conflitantes.^{21; 23}

2.3.2 Hemangioma

Os hemangiomas hepáticos são as lesões sólidas hepáticas benignas mais comuns, com uma incidência que pode chegar a 20% da população geral.²⁴

A lesão consiste em cavidades vasculares preenchidas com sangue de diferentes tamanhos, revestidas por uma simples camada de células endoteliais planas apoiadas em um tecido conjuntivo. Cabe ressaltar que histologicamente estas lesões não são todas iguais, existindo 3 subtipos possíveis, e teoria que contempla uma possível continuidade evolutiva

entre eles: cavernoso, capilar e esclerosante. A estrutura patológica da lesão acaba por condicionar sua ecogenicidade (padrão à imagem de ultrassonografia), atenuação (padrão à avaliação na tomografia), e intensidade do sinal (achado à avaliação com ressonância magnética), bem como o padrão de realce nos exames contrastados.²⁵

Especificamente à avaliação com a ressonância magnética, o alto teor de água dos hemangiomas se correlaciona com a intensidade de sinal relativamente homogênea e alta nas imagens T2, e mantém a hiperintensidade em tempos de eco maiores ($TE > 120$ ms), com baixa intensidade de sinal nas sequências T1.

Após a infusão de contraste, existe um padrão típico na Ressonância Magnética frente ao uso de agentes de contraste extracelulares, que é a presença do realce nodular periférico na fase arterial, com uma progressão centrípeta, com preenchimento na fase portal/venosa estendida e fase tardia, o que é muito específico.²⁶

A necessidade de melhoria na caracterização do hemangioma e no diagnóstico consistente a partir da análise das imagens pesadas em difusão da ressonância magnética tornou-se ainda mais importante à medida em que existe um aumento no uso de contraste específico no intuito de avaliar o comportamento de lesões com células hepáticas funcionantes (hepatócitos), haja vista seu valor diagnóstico adicional sobre os agentes de contraste extra vasculares (no caso da caracterização e diferenciação entre adenoma e hiperplasia nodular focal, por exemplo). Entretanto, estes agentes na avaliação do hemangioma acabam por pecar uma vez que os hemangiomas e as metástases, por exemplo, ambos têm um comportamento similar frente a estes agentes de contraste (não absorvem agentes específicos biliares).²⁷

À caracterização específica destas lesões com a difusão, alguns trabalhos têm levantado o benefício da sua caracterização a partir do desvio padrão do ADC, somado ou não ao valor do ADC médio (haja vista algum grau de sobreposição do valor do ADC do hemangioma sobre o ADC de outras lesões focais, e sua relativa homogeneidade tecidual quando comparados, por exemplo, com metástases, que teriam uma maior heterogeneidade tecidual).²⁸

2.3.3 Adenoma e Hiperplasia Nodular Focal (HNF)

Adenomas e HNF têm semelhanças epidemiológicas, ocorrendo em pacientes com mesmo perfil, ou seja, mulheres em idade fértil, sem manifestação clínica característica, sem teste diagnóstico índice, e possuem achados de imagem radiológicos semelhantes.²⁹

Existem alguns subtipos de adenoma: adenomas com mutação no gene HNF1- α , adenomas inflamatórios, adenomas não classificados, e adenomas com ativação da β -catenina.^{30; 31; 32; 33; 34}

A falta de achados típicos na ressonância magnética dificulta a diferenciação do adenoma de outras lesões hepáticas, especialmente a hiperplasia nodular focal (HNF), pois ambas apresentam um padrão de realce acentuado na fase arterial.^{35; 36}

O ácido gadoxético (Gd-EOB-DTP A) é um agente de contraste para ressonância magnética baseado na captação hepatobiliar em lesões com hepatócitos normais. Este agente de contraste é usado principalmente no diagnóstico e na avaliação do tratamento do carcinoma hepatocelular (na detecção de lesões dos nódulos, com boa sensibilidade) e no diagnóstico diferencial de tumores intra-hepáticos hipervasculares (adenoma e hiperplasia nodular focal).³⁷

A importância principal na diferenciação entre o adenoma e a hiperplasia nodular focal é porque alguns adenomas, independentemente do tamanho, devem ser removidos por cirurgia.³⁸

A literatura corrobora que as lesões do tipo adenoma à avaliação com o contraste hepático específico, demonstram um sinal baixo na fase de excreção hepatobiliar do agente de contraste (91%) quando comparados com a lesão do tipo hiperplasia nodular focal. A maioria dos adenomas portanto demonstra baixo sinal na fase de excreção hepatobiliar, com uma especificidade muito alta (95%) e ótima sensibilidade (92%). E esta característica bastante específica pode ser usada na diferenciação destas lesões e na tomada de condutas subsequentes.³⁷

2.4 DIFUSÃO E MAPA DE ADC NAS LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS

As imagens pesadas em difusão fornecem um contraste de tecido baseado nas propriedades de difusão das moléculas de água no tecido estudado, sem o uso de qualquer meio de contraste.

A sensibilidade inerente das sequências de difusão aos artefatos de movimento (especialmente respiratórios) continua sendo uma fonte de problemas para a avaliação especialmente do fígado.^{39; 40; 41}

Os movimentos respiratórios degradam as imagens através do desfoque temporal e da geração de artefatos que se sobrepõem.

Várias técnicas podem ser usadas para mitigar estes artefatos do movimento respiratório sobre as imagens com difusão na ressonância magnética, dentre as quais tem-se: "gatilho" respiratório, codificação de fase ordenada pela respiração, "gatilho" de navegador e média de sinal. Nenhum desses métodos elimina totalmente a queda da qualidade da imagem associada ao movimento. A obtenção de imagens com apneia respiratória tem provado ser a mais eficaz.^{42; 43}

A literatura revela que as aquisições pesadas em difusão são capazes de diferenciar lesões com alto conteúdo de água (cistos e hemangiomas, por exemplo) das lesões sólidas (sejam benignas ou malignas). Além disso, há também diferenças que foram demonstradas nos coeficientes de difusão aparente (ADC) entre lesões hepáticas focais benignas e malignas.^{41; 44; 45; 46}

Ademais, há de se levantar também que existem alguns estudos que advogam que, não apenas o ADC pode ser uma fonte de informação para caracterizar a lesão hepática focal na difusão, mas também o desvio padrão deste ADC, valor que forneceria informação extra sobre a homogeneidade destas lesões.²⁸

Não obstante o que já se fez, a consequente conclusão a que se chega após uma análise da literatura é que as características das lesões hepáticas focais nas imagens com difusão têm sido investigadas de forma não suficiente, e requerem estudos adicionais.⁴⁷

MARCO TEÓRICO

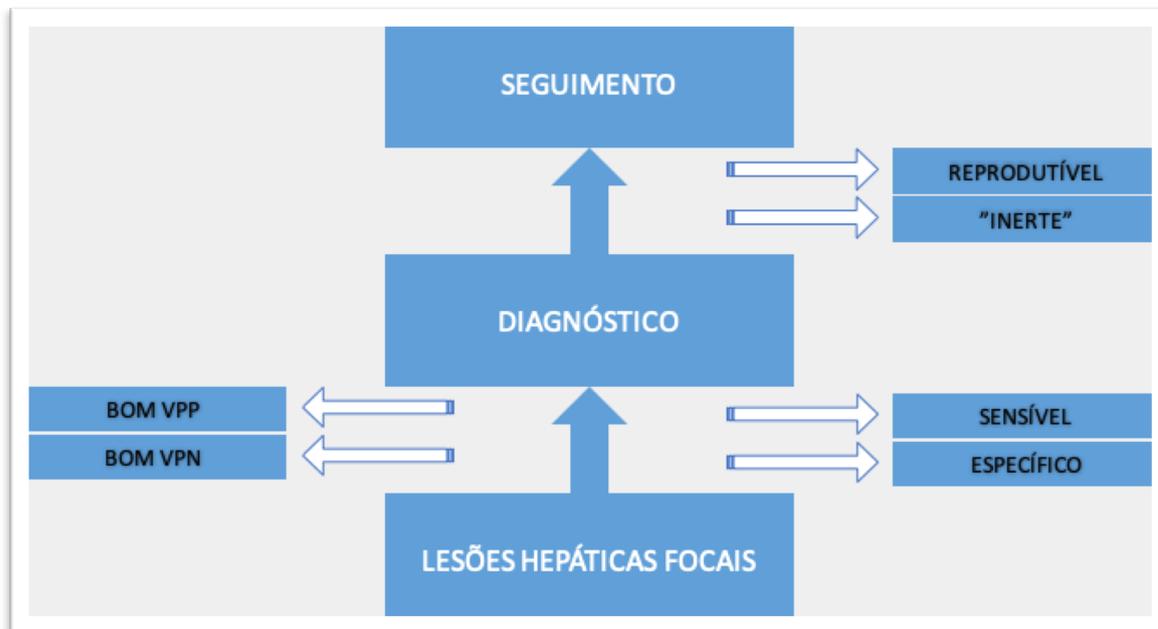


Fig. 1. Marco teórico representativo dos fins que se almejam com este trabalho.

3 JUSTIFICATIVA

Hipótese do estudo:

O emprego das imagens com difusão e do mapa de ADC têm alta acurácia no diagnóstico das lesões hepáticas focais sólidas em fígados não cirróticos quando comparado com as demais ponderações da ressonância magnética contrastada.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- Caracterização das lesões hepáticas focais benignas sólidas por meio da difusão e do ADC, e diferenciação destas das lesões hepáticas malignas em fígados não cirróticos, comparando com método de referência padrão*.

(*) no presente estudo o padrão de referência utilizado foi o padrão das lesões nas demais ponderações do estudo de ressonância magnética, associado em alguns casos a anatomopatológico das lesões (principalmente naqueles casos de lesões malignas que foram submetidas a procedimento para confirmação histológica e/ou para ressecção).

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Realizar análise descritiva na população estudada quanto à prevalência dos diferentes tipos de lesões, quanto às características da população.
 - Realizar análise de regressão para identificar na população estudada aqueles fatores mais fortemente associados à malignidade da lesão (dentre os quais, localização segmentar da lesão no fígado, idade, gênero e história oncológica prévia dos pacientes).
-

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo transversal, realizado a partir de busca em bancos de exames de imagem do Hospital Mãe de Deus.

5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foi realizada análise retrospectiva dos exames de ressonância magnética realizados no HMD de janeiro de 2015 a junho de 2018.

Os seguintes critérios de inclusão e de exclusão foram contemplados.

5.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos exames de ressonância magnética com contraste e com aquisição de imagens pesadas em difusão.

Foram incluídos aqueles estudos obtidos com meio de contraste hepático específico (não só para ampliar a sensibilidade na detecção das lesões, como também para realizar a diferenciação clínica entre lesões hepáticas hipervasculares características – ou seja, diferenciação entre o adenoma e a hiperplasia nodular focal).

5.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da amostra aqueles pacientes que apresentassem:

- ausência de lesões focais;
 - lesões focais muito pequenas (inferiores a 1,0 cm);
-

- lesões focais císticas;
- exame com protocolo incompleto (ou seja, com exames incompletos), ou no caso dos com lesões focais hipervasculares foram excluídos os não tenham realizado exame com contraste hepático específico (caso não tenham confirmação histopatológica da lesão em questão);
- exames com limitações técnicas decorrentes de artefatos que limitem a avaliação ou das imagens do protocolo padrão ou do estudo das aquisições com difusão;
- cirrose diagnosticada na história clínica ou estigmas de hepatopatia crônica no exame de ressonância.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DAS LESÕES FOCAIS

Dentre as lesões focais mais comuns, em especial no grupo das lesões benignas, o padrão de referência diagnóstica utilizado de forma predominante foi a caracterização destas lesões nas imagens do protocolo padrão de RM (ou seja, as características de sinal destas lesões nas diferentes ponderações e o padrão de impregnação nas imagens do estudo dinâmico contrastado), algo com respaldo na literatura em face da alta especificidade já demonstrada na caracterização e no diagnóstico destas lesões por meio da RM com contraste:

5.3.1 Adenoma

Sinal baixo em T1, realce hipervascular, e ausência de retenção do meio de contraste hepático específico nas fases de excreção hepatobiliar.

5.3.2 Hiperplasia nodular focal

Sinal baixo em T1, realce hipervascular, retenção do meio de contraste hepático específico nas fases de excreção hepatobiliar.

5.3.3 Hemangioma

Sinal elevado em T2, realce hipovascular com padrão inicialmente periférico e globuliforme, com progressão centrípeta nas demais aquisições.

5.3.4 Cisto

Caracterização nas outras aquisições do protocolo padrão (hipersinal em T2, ausência de realce pelo meio de contraste).

5.3.5 Lesões focais malignas

Associação de achados de imagem em conjunto com histórico oncológico e com dados de prontuário (como por exemplo, histórico de acompanhamento de lesão já referendada previamente ou não), buscando: (a) ou aparência típica de lesão metastática na ressonância magnética e/ou em outros exames de imagem; (b) ou evidência de aumento e/ou diminuição das lesões após quimioterapia; (c) ou diagnóstico por meio de biopsia.

5.4 ANÁLISE DAS IMAGENS

O método de aquisição dos dados a partir das imagens disponíveis nos bancos seguirá o seguinte protocolo, baseado nos utilizados em outros estudos ^{48; 49; 50; 51; 52}.

- As imagens de ressonância magnética convencionais foram avaliadas por médicos com experiência acima de dez anos em estudos de imagem do abdome. A avaliação das imagens com difusão e do mapa de ADC foi realizada por médico especialista com experiência de três anos na área de radiologia do abdome.
-

- No momento da obtenção do ADC, o médico responsável pela análise da imagem não dispôs de outras aquisições ou do diagnóstico estabelecido conforme critérios de referência (de forma a reduzir potenciais vieses de aferição).
 - Para aquelas lesões mais difíceis de serem detectadas nas imagens com difusão ou no mapa de ADC, foram utilizadas outras aquisições para melhor posicionamento das regiões de interesse (ROI).
 - Regiões de interesse ("ROI") a partir de uma ferramenta com formato circular foi posicionada sobre as lesões identificadas, com diâmetro mínimo 1.0 cm, respeitando os seguintes parâmetros:
 - Colocação de ROI sobre a imagem que englobe o maior diâmetro da lesão, de modo a incluir a maior área interna da lesão, procurando-se evitar tecido hepático periférico;
 - Para as lesões maiores, contemplando vários cortes no plano axial, obtenção de pelo menos mais um ROI a fim de obter uma representação mais ampla do volume da lesão, com subsequente cálculo de média simples;
 - Obtenção dos valores do ADC médio e do desvio padrão do ADC informados pela ferramenta na estação de trabalho.
-

5.5 ANÁLISE DOS DADOS

Nosso trabalho foi baseado no número de pacientes disponíveis nos bancos de imagens, conforme critérios já estabelecidos para inclusão (com protocolo de aquisição do exame necessário já determinado, que tenham sido submetidos exame de ressonância entre janeiro de 2015 e junho de 2018).

Foram obtidos valores de ADC para as lesões focais e para o parênquima hepático adjacente, com cálculo subsequente do índice de ADC.

Variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil. Variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de média foi utilizado o teste T de Student ou análise de variância (ANOVA) complementada pelo teste de Tukey. Para a comparação de proporções, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

Para determinar a capacidade do ADC e do ADC parametrizado em diferenciar entre as lesões benignas e malignas, foi utilizada a curva ROC (Receiver Operating Characteristic), com determinação do ponto de corte para o ADC e para o ADC parametrizado.

Para controle de fatores confundidores, foi aplicado modelo de regressão de Poisson. As variáveis que apresentassem um valor de $p < 0,20$ na análise bivariada foram incluídas no modelo multivariado.

O nível de significância adotado foi de 5% para todas as análises.

As análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0 da IBM.

5.6 CUIDADOS DO PONTO DE VISTA ÉTICO

5.6.1 Comitê de ética

Foi encaminhado e aceito pelo comitê de ética.

5.6.2 Consentimento informado dos pacientes

Foi um estudo baseado em análise retrospectiva de banco de exames de imagem já disponíveis, e registros eletrônicos vinculados a estes bancos, sem necessidade de obtenção de consentimento informado dos pacientes.

5.6.3 Consentimento para o uso dos dados dos pacientes

Foi obtido consentimento do Chefe do Serviço de Imagem do Hospital Mãe de Deus para uso dos respectivos bancos de imagem e prontuários, com emprego específico no estudo em questão. (ANEXO D)

5.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Devem inicialmente ser consideradas como limitações deste estudo as intrínsecas a todo estudo retrospectivo e realizado com amostra de banco de instituição hospitalar única. Adicionalmente, deve ser considerada a limitação da referência utilizada para elaboração do diagnóstico final das lesões benignas. Muito embora com boas especificidade e sensibilidade, o padrão ouro é histológico. Apesar de ser a referência almejada para comparação, a ausência de dados histológicos neste tipo de trabalho acaba por ser justificada, uma vez que biópsia se trata de um exame invasivo, cujo benefício na avaliação de lesão focal hepática provavelmente benigna em exame de imagem é ausente.^{47; 49; 51; 52; 53; 54; 55; 56}

5.7.1 Limitações intrínsecas a estudos retrospectivos

Em sendo um estudo retrospectivo, sabe-se das consequências intrínsecas deste tipo de estudo como a possível perda de dados por falta de registro.

A própria aquisição das imagens, que teoricamente seguiria um padrão conforme protocolo de exame diagnóstico, fica exposta a variações individuais (por exemplo, diferenças de clareza / adequação no momento de orientação do paciente pela equipe de técnicos responsáveis).

5.7.2 Limitações relacionadas à referência diagnóstica

Muito embora a alta especificidade diagnóstica do padrão de imagem, especialmente às ponderações padrão da ressonância com contraste, seja considerada para o estudo presente, tem-se conhecimento de que se abre mão do padrão ouro que seria a análise tecidual das lesões (no entanto, a taxa restrita de métodos invasivos para a elucidação diagnóstica de lesões hepáticas focais, sobretudo aqueles com características benignas à imagem, limita de forma copiosa o número de lesões com confirmação por biopsia).

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ VAUGHAN, B. Magnetic resonance imaging. Physics and technical aspects. **Australas Radiol**, v. 33, n. 1, p. 34-9, Feb 1989. ISSN 0004-8461 (Print) 0004-8461 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2712787> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1673.1989.tb03232.x> >.
 - ² MOORE, M. M.; CHUNG, T. Review of key concepts in magnetic resonance physics. **Pediatr Radiol**, v. 47, n. 5, p. 497-506, May 2017. ISSN 1432-1998 (Electronic) 0301-0449 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28409253> <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00247-017-3791-3> >.
 - ³ BALTER, S. An introduction to the physics of magnetic resonance imaging. **Radiographics**, v. 7, n. 2, p. 371-83, Mar 1987. ISSN 0271-5333 (Print) 0271-5333 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3448640> >.
 - ⁴ PATZ, S. Basic physics of nuclear magnetic resonance. **Cardiovasc Intervent Radiol**, v. 8, n. 5-6, p. 225-37, 1986. ISSN 0174-1551 (Print) 0174-1551 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3084086> >.
 - ⁵ KISELEV, V. G. Larmor frequency in heterogeneous media. **J Magn Reson**, v. 299, p. 168-175, Dec 15 2018. ISSN 1096-0856 (Electronic) 1090-7807 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30639748> >.
 - ⁶ SMITH, R. C.; MCCARTHY, S. Physics of magnetic resonance. **J Reprod Med**, v. 37, n. 1, p. 19-26, Jan 1992. ISSN 0024-7758 (Print) 0024-7758 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1548634> >.
 - ⁷ MOSELEY, M. E. et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. **Radiology**, v. 176, n. 2, p. 439-45, Aug 1990. ISSN 0033-8419 (Print) 0033-8419 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2367658> >.
 - ⁸ LE BIHAN, D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. **Magn Reson Q**, v. 7, n. 1, p. 1-30, Jan 1991. ISSN 0899-9422 (Print) 0899-9422 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2043461> >.
 - ⁹ MACDONALD, G. A.; PEDUTO, A. J. Magnetic resonance imaging (MRI) and diseases of the liver and biliary tract. Part 1. Basic principles, MRI in the assessment of diffuse and focal hepatic disease. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 15, n. 9, p. 980-91, Sep 2000. ISSN 0815-9319 (Print) 0815-9319 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11059926> >.
 - ¹⁰ _____. Magnetic resonance imaging and diseases of the liver and biliary tract. Part 2. Magnetic resonance cholangiography and angiography and conclusions. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 15, n. 9, p. 992-9, Sep 2000. ISSN 0815-9319 (Print)
-

- 0815-9319 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11059927>>.
- 11 BUDJAN, J.; SCHOENBERG, S. O.; ATTENBERGER, U. I. [CT and MRI of the liver: when, what, why?]. **Radiologe**, v. 57, n. 5, p. 366-372, May 2017. ISSN 1432-2102 (Electronic) 0033-832X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28280859>>.
- 12 ATTENBERGER, U. I. et al. Fifty Years of Technological Innovation: Potential and Limitations of Current Technologies in Abdominal Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. **Invest Radiol**, v. 50, n. 9, p. 584-93, Sep 2015. ISSN 1536-0210 (Electronic) 0020-9996 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039773>>.
- 13 MAHFOUZ, A. E.; HAMM, B.; TAUPITZ, M. Hepatic magnetic resonance imaging: new techniques and contrast agents. **Endoscopy**, v. 29, n. 6, p. 504-14, Aug 1997. ISSN 0013-726X (Print) 0013-726X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9342568>>.
- 14 SCALI, E. P. et al. A Pictorial Review of Hepatobiliary Magnetic Resonance Imaging With Hepatocyte-Specific Contrast Agents: Uses, Findings, and Pitfalls of Gadoxetate Disodium and Gadobenate Dimeglumine. **Can Assoc Radiol J**, v. 68, n. 3, p. 293-307, Aug 2017. ISSN 1488-2361 (Electronic) 0846-5371 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28583364>>.
- 15 IBRAHIM, M. A.; DUBLIN, A. B. Magnetic Resonance Imaging (MRI), Gadolinium. In: (Ed.). **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2018.
- 16 SCHNALL, M. Magnetic resonance imaging of focal liver lesions. **Semin Roentgenol**, v. 30, n. 4, p. 347-61, Oct 1995. ISSN 0037-198X (Print) 0037-198X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8539644>>.
- 17 MARRERO, J. A. et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. **Am J Gastroenterol**, v. 109, n. 9, p. 1328-47; quiz 1348, Sep 2014. ISSN 1572-0241 (Electronic) 0002-9270 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135008>>.
- 18 SANFELIPPO, P. M.; BEAHR, O. H.; WEILAND, L. H. Cystic disease of the liver. **Ann Surg**, v. 179, n. 6, p. 922-5, Jun 1974. ISSN 0003-4932 (Print) 0003-4932 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4835513>>.
- 19 LANTINGA, M. A.; GEVERS, T. J.; DRENTH, J. P. Evaluation of hepatic cystic lesions. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 23, p. 3543-54, Jun 21 2013. ISSN 2219-2840 (Electronic) 1007-9327 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801855>>.
- 20 KELLY, K.; WEBER, S. M. Cystic diseases of the liver and bile ducts. **J Gastrointest Surg**, v. 18, n. 3, p. 627-34; quiz 634, Mar 2014. ISSN 1873-4626 (Electronic) 1091-255X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356979>>.
-

- 21 INAN, N. et al. Diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of simple and hydatid cysts of the liver. **AJR Am J Roentgenol**, v. 189, n. 5, p. 1031-6, Nov 2007. ISSN 1546-3141 (Electronic) 0361-803X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954636> >.
- 22 KARAM, A. R. et al. Alcohol sclerosis of a giant liver cyst following failed deroofings. **J Radiol Case Rep**, v. 5, n. 2, p. 19-22, 2011. ISSN 1943-0922 (Electronic) 1943-0922 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22470778> >.
- 23 ORUC, E. et al. The role of diffusion-weighted MRI in the classification of liver hydatid cysts and differentiation of simple cysts and abscesses from hydatid cysts. **Diagn Interv Radiol**, v. 16, n. 4, p. 279-87, Dec 2010. ISSN 1305-3612 (Electronic) 1305-3825 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20658444> >.
- 24 CASEIRO-ALVES, F. et al. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. **Eur Radiol**, v. 17, n. 6, p. 1544-54, Jun 2007. ISSN 0938-7994 (Print) 0938-7994 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17260159> >.
- 25 FLEJOU, J. F. [WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition]. **Ann Pathol**, v. 31, n. 5 Suppl, p. S27-31, Nov 2011. ISSN 0242-6498 (Print) 0242-6498 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054452> >.
- 26 BRANNIGAN, M.; BURNS, P. N.; WILSON, S. R. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. **Radiographics**, v. 24, n. 4, p. 921-35, Jul-Aug 2004. ISSN 1527-1323 (Electronic) 0271-5333 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256618> >.
- 27 SZUROWSKA, E. et al. Is hepatotropic contrast enhanced MR a more effective method in differential diagnosis of hemangioma than multi-phase CT and unenhanced MR? **BMC Gastroenterol**, v. 11, p. 43, Apr 19 2011. ISSN 1471-230X (Electronic) 1471-230X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504593> >.
- 28 HARDIE, A. D.; EGBERT, R. E.; RISSING, M. S. Improved differentiation between hepatic hemangioma and metastases on diffusion-weighted MRI by measurement of standard deviation of apparent diffusion coefficient. **Clin Imaging**, v. 39, n. 4, p. 654-8, Jul-Aug 2015. ISSN 1873-4499 (Electronic) 0899-7071 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25937301> >.
- 29 BIOULAC-SAGE, P. et al. [Adenoma or focal nodular hyperplasia of the liver? A difficult pathological diagnosis]. **Gastroenterol Clin Biol**, v. 25, n. 10, p. 866-8, Oct 2001. ISSN 0399-8320 (Print) 0399-8320 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852387> >.
- 30 BIOULAC-SAGE, P. et al. Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. **Semin Liver Dis**, v. 31, n. 1, p. 91-
-

- 103, Feb 2011. ISSN 1098-8971 (Electronic) 0272-8087 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21344354> >.
- 31 BIOULAC-SAGE, P. et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. **Hepatology**, v. 50, n. 2, p. 481-9, Aug 2009. ISSN 1527-3350 (Electronic) 0270-9139 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585623> >.
- 32 BIOULAC-SAGE, P. et al. Hepatic resection for inflammatory hepatocellular adenomas: pathological identification of micronodules expressing inflammatory proteins. **Liver Int**, v. 30, n. 1, p. 149-54, Jan 2010. ISSN 1478-3231 (Electronic) 1478-3223 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845852> >.
- 33 KHANNA, M. et al. Current updates on the molecular genetics and magnetic resonance imaging of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. **Insights Imaging**, v. 6, n. 3, p. 347-62, Jun 2015. ISSN 1869-4101 (Print) 1869-4101 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25790815> >.
- 34 ZUCMAN-ROSSI, J. et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. **Hepatology**, v. 43, n. 3, p. 515-24, Mar 2006. ISSN 0270-9139 (Print) 0270-9139 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16496320> >.
- 35 HUSAINY, M. A.; SAYYED, F.; PEDDU, P. Typical and atypical benign liver lesions: A review. **Clin Imaging**, v. 44, p. 79-91, Jul - Aug 2017. ISSN 1873-4499 (Electronic) 0899-7071 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28486156> >.
- 36 STOOT, J. H. et al. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. **HPB (Oxford)**, v. 12, n. 8, p. 509-22, Oct 2010. ISSN 1477-2574 (Electronic) 1365-182X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20887318> >.
- 37 GUO, Y. et al. Diagnostic Value of Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging to Distinguish HCA and Its Subtype from FNH: A Systematic Review. **Int J Med Sci**, v. 14, n. 7, p. 668-674, 2017. ISSN 1449-1907 (Electronic) 1449-1907 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28824299> >.
- 38 RNOT, M. et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. **Hepatology**, v. 53, n. 4, p. 1182-91, Apr 2011. ISSN 1527-3350 (Electronic) 0270-9139 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21480324> >.
- 39 BARRAL, M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in colorectal cancer. **J Visc Surg**, v. 153, n. 5, p. 361-369, Nov 2016. ISSN 1878-7886 (Electronic) 1878-7886 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618699> >.
-

- 40 HARADOME, H. et al. T2-weighted and diffusion-weighted MRI for discriminating benign from malignant focal liver lesions: diagnostic abilities of single versus combined interpretations. **J Magn Reson Imaging**, v. 35, n. 6, p. 1388-96, Jun 2012. ISSN 1053-1807. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmri.23573> >.
- 41 MANNELLI, L. et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: a comprehensive review. **Curr Probl Diagn Radiol**, v. 42, n. 3, p. 77-83, May-Jun 2013. ISSN 1535-6302 (Electronic) 0363-0188 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683849> >.
- 42 GAA, J. et al. Liver masses: replacement of conventional T2-weighted spin-echo MR imaging with breath-hold MR imaging. **Radiology**, v. 200, n. 2, p. 459-64, Aug 1996. ISSN 0033-8419 (Print) 0033-8419 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8685342> >.
- 43 ROFSKY, N. M. et al. Abdominal MR imaging with a volumetric interpolated breath-hold examination. **Radiology**, v. 212, n. 3, p. 876-84, Sep 1999. ISSN 0033-8419 (Print) 0033-8419 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10478260> >.
- 44 COENEGRACHTS, K. et al. Focal liver lesion detection and characterization: comparison of non-contrast enhanced and SPIO-enhanced diffusion-weighted single-shot spin echo echo planar and turbo spin echo T2-weighted imaging. **Eur J Radiol**, v. 72, n. 3, p. 432-9, Dec 2009. ISSN 1872-7727 (Electronic) 0720-048X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849130> >.
- 45 COENEGRACHTS, K. et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot spin-echo echo-planar and superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MRI. **J Magn Reson Imaging**, v. 27, n. 1, p. 117-24, Jan 2008. ISSN 1053-1807 (Print) 1053-1807 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050350> >.
- 46 D'ASSIGNIES, G. et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. **Radiology**, v. 268, n. 2, p. 390-9, Aug 2013. ISSN 1527-1315 (Electronic) 0033-8419 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23533288> >.
- 47 CHEN, Z. G. et al. Lesion discrimination with breath-hold hepatic diffusion-weighted imaging: a meta-analysis. **World J Gastroenterol**, v. 21, n. 5, p. 1621-7, Feb 7 2015. ISSN 1007-9327. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316105/pdf/WJG-21-1621.pdf> >.
- 48 TESTA, M. L. et al. Is DWI/ADC a useful tool in the characterization of focal hepatic lesions suspected of malignancy? **PLoS One**, v. 9, n. 7, p. e101944, 2014. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025151> >.
-

- 49 ONUR, M. R. et al. The role of ADC measurement in differential diagnosis of focal hepatic lesions. **Eur J Radiol**, v. 81, n. 3, p. e171-6, Mar 2012. ISSN 1872-7727 (Electronic) 0720-048X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353418> >.
- 50 KAYA, B.; KOC, Z. Diffusion-weighted MRI and optimal b-value for characterization of liver lesions. **Acta Radiol**, v. 55, n. 5, p. 532-42, Jun 2014. ISSN 1600-0455 (Electronic) 0284-1851 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982322> >.
- 51 JAHIC, E.; SOFIC, A.; SELIMOVIC, A. H. DWI/ADC in Differentiation of Benign from Malignant Focal Liver Lesion. **Acta Inform Med**, v. 24, n. 4, p. 244-247, Jul 16 2016. ISSN 0353-8109 (Print) 0353-8109 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27708485> >.
- 52 BATTAL, B. et al. Diffusion-weighted imaging in the characterization of focal liver lesions: efficacy of visual assessment. **J Comput Assist Tomogr**, v. 35, n. 3, p. 326-31, May-Jun 2011. ISSN 1532-3145 (Electronic) 0363-8715 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21586924> >.
- 53 BRUEGEL, M. et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. **Eur Radiol**, v. 18, n. 3, p. 477-85, Mar 2008. ISSN 0938-7994 (Print) 0938-7994 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960390> >.
- 54 PANKAJ JAIN, T. et al. Evaluation of ADCratio on liver MRI diffusion to discriminate benign versus malignant solid liver lesions. **Eur J Radiol Open**, v. 5, p. 209-214, 2018. ISSN 2352-0477 (Print) 2352-0477 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480057> >.
- 55 PARIKH, T. et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. **Radiology**, v. 246, n. 3, p. 812-22, Mar 2008. ISSN 1527-1315 (Electronic) 0033-8419 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223123> >.
- 56 ROUX, M. et al. Differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: Is hepatobiliary phase MRI (HBP-MRI) using linear gadolinium chelates always useful? **Abdom Radiol (NY)**, v. 43, n. 7, p. 1670-1681, Jul 2018. ISSN 2366-0058 (Electronic). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29110059> >.
-

7 ARTIGO**ADC NA CARACTERIZAÇÃO E NA DIFERENCIAÇÃO DE LESÕES
HEPÁTICAS FOCAIS: ANÁLISE EM
POPULAÇÃO NÃO CIRRÓTICA.****CHARACTERIZATION OF FOCAL HEPATIC LESIONS ON ADC: A
NON-CIRRHOTIC
POPULATION ANALYSIS**

Jonatan William Rodrigues Justo¹, Guilherme Watted², Bruno Hochhegger²

¹ Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Mãe de Deus, Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

² Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas da PUCRS, Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Correspondência para: Jonatan William Rodrigues Justo, Hospital Mãe de Deus, Rua José de Alencar, 286, Porto Alegre, RS 90035-903, Brasil. E-mail: jonatan.just@gmail.com

RESUMO

Objetivo: nosso estudo analisou o papel da difusão e do mapa de ADC na diferenciação entre as lesões hepáticas sólidas em pacientes não cirróticos.

Materiais e métodos: foi realizada análise retrospectiva de exames realizados consecutivos de janeiro de 2015 a junho de 2018 em um hospital terciário de Porto Alegre, sendo selecionados aqueles com lesões hepáticas focais sólidas. Os exames foram avaliados por dois médicos radiologistas com experiência acima de 10 anos na área, e a coleta do ADC por médico com experiência de 4 anos. Foram obtidos valores do ADC e do ADC hepático para cálculo do ADC parametrizado. Foi utilizada a curva ROC (Receiver Operating Characteristic), com determinação do ponto de corte para o ADC e para o ADC parametrizado para determinar sua capacidade de diferenciação das lesões. Um modelo de regressão de Poisson foi aplicado para avaliar possíveis variáveis confundidoras da amostra.

Resultados: foram mantidos na análise final 58 representando ao todo 118 lesões hepáticas focais (78 lesões benignas, sendo 11 adenomas, 33 hemangiomas, 34 hiperplasias nodular focais, e 40 lesões malignas, todas metástases). O valor do ADC médio e do ADC parametrizado para lesões benignas foi maior do que das lesões malignas ($1,420 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ para $1,130 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e de $1,350 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ para $1,140 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ com $p < 0,001$ e $0,036$ respectivamente). A análise da curva ROC mostrou área sob a curva de 0,79 e 0,67 respectivamente para o ADC e ADC parametrizado (com pontos de corte de $1,19 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $1,08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), com sensibilidades e especificidades de 75% e 73,1% para o ADC e de 65% e 69,2% para o ADC parametrizado. As variáveis faixa etária e história oncológica prévia mostraram associação com malignidade das lesões mesmo após ajuste (com aumento de chance de sete vezes nos pacientes com história oncológica positiva).

Conclusão: é apropriado o emprego das imagens com difusão e do mapa de ADC na caracterização das lesões benignas sólidas e na sua diferenciação com metástases. O ADC parametrizado se mostrou menos eficaz na diferenciação entre lesões hepáticas focais benignas e lesões metastáticas. Estes resultados auxiliam na elaboração do diagnóstico diferencial das lesões hepáticas focais em fígados de pacientes não cirróticos.

Palavras-chave: Diffusion Magnetic Resonance Imaging; Diffusion MRI; Hemangioma; Focal Nodular Hyperplasias; Neoplasm Metastasis; Adenoma, Liver Cell

Introdução

Ressonância magnética é uma modalidade de imagem diagnóstica bem estabelecida e amplamente utilizada tanto na detecção como na caracterização de lesões focais hepáticas. A depender do protocolo e do meio de contraste utilizado, possui alta acurácia na elaboração do diagnóstico diferencial destas lesões.^{1; 2; 3} Imagens de ressonância magnética pesadas em difusão ou simplesmente imagens pesadas em difusão (do inglês “diffusion weighted imaging” – DWI), é uma técnica que, ainda que relativamente recente, se apresenta promissora na avaliação de lesões hepáticas focais, em uma curva ascendente proporcional à evolução da tecnologia envolvida nos aparelhos de RM.^{4; 5; 6; 7; 8} Ademais, DWI pode fornecer características tanto qualitativas como quantitativas úteis na avaliação da lesão, e é incorporada nos protocolos de RM do abdome atuais sem um aumento significativo do tempo total de aquisição do exame.^{9; 10}

O fígado tem uma alta prevalência de lesões focais, benignas e malignas. As lesões benignas mais comuns são as císticas (descritos na literatura americana com cerca de 15-18%) e as lesões sólidas do tipo hemangioma.^{11; 12; 13} As metástases com disseminação hematogênica são a lesão maligna mais comum no fígado, sendo as mais prevalentes aquelas derivadas de neoplasias gastrointestinais, de tumores neuroendócrinos e de melanoma.¹⁴ Por conseguinte, tornou-se imprescindível dispor de métodos que distingam entre estas lesões, de forma acurada e com o menor risco possível para o paciente. Ainda que haja na literatura trabalhos avaliando a difusão e o ADC na diferenciação de lesões hepáticas focais, muitos destes estudos ou apresentam uma análise de um número pequeno de lesões, ou incluem cistos simples no grupo das lesões benignas (suscitando viés de seleção haja vista o característico alto valor do ADC das lesões císticas).^{4; 15; 16; 17} Adicionalmente, em alguns destes trabalhos incluem no grupo das lesões malignas tanto lesões primárias originárias em fígados cirróticos por exemplo, como também lesões metastáticas, prejudicando a homogeneidade da análise e por conseguinte prejudicando suas inferências. São raros os estudos que analisaram o papel da difusão e do ADC na diferenciação entre lesões hepáticas benignas sólidas e lesões malignas metastáticas do fígado.¹⁸

Nosso estudo analisou o papel da DWI e do mapa de ADC na diferenciação entre as lesões hepáticas sólidas em pacientes não cirróticos.

Materiais e métodos

População do estudo

Foi realizada análise retrospectiva dos exames de ressonância magnética realizados em um hospital terciário de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, de janeiro de 2015 a junho de 2018. Foram incluídos pacientes com lesões hepáticas focais que tenham se submetido a exame de ressonância magnética com sequência de difusão completa sem artefatos de movimentação. Foram excluídos os pacientes que apresentaram lesões hepáticas císticas. Por fim, foram também excluídos os exames que apresentaram sinais de hepatopatia crônica (cirrose) nas imagens de ressonância – superfície hepática nodular sobretudo no lobo esquerdo anterior; lobo direito atrófico; lobo caudado e segmento lateral do lobo esquerdo hipertrofiados; segmento medial do lobo esquerdo atrofiado; proeminência do leito da vesícula biliar; veia hepática direita <5 mm; caudado aumentado para razão do lobo direito, com relação modificada > 0,90; proeminência do espaço periportal ao nível do hilo hepático com espessura acima de 10 mm).¹⁹

A divisão das lesões dentro dos grupos benigno ou maligno foi determinada por critérios de imagem e/ou análise histológica no grupo das lesões malignas e predominantemente por critérios de imagem no grupo das lesões benignas (para os adenomas, T1 com sinal baixo ou discretamente elevado, realce hipervascular, e ausência de retenção do meio de contraste hepático específico nas fases de excreção hepatobiliar; para as HNF, T1 com sinal baixo ou discretamente elevado, realce hipervascular, retenção do meio de contraste hepático específico nas fases de excreção hepatobiliar; para hemangiomas, sinal elevado em T2, realce hipovascular com padrão inicialmente periférico e globuliforme, com progressão centrípeta, com tendência a ou com homogeneização completa nas imagens tardias).^{14; 20; 21; 22; 23}

Protocolo de aquisição das imagens

Os exames foram obtidos com aparelhos de ressonância de 1.5 T. O protocolo de imagem do fígado incluía aquisições sem contraste no plano axial ponderadas em T1 gradiente eco com imagens “dentro de fase” e “fora de fase”, em T2 Spin Eco, com difusão eco planar com distintos valores de difusibilidade (com maior valor de B de 800 seg/mm²), e em T2 Spin Eco com supressão de gordura.

O estudo dinâmico do realce foi adquirido seguindo infusão endovenosa de substância de contraste com 0.025 mmol/kg gadoxetato dissódio (Primovist, Bayern), com imagens

sequencialmente adquiridas durante as fases arterial dominante, venosa, de equilíbrio (com aproximadamente 10 minutos após infusão do contraste), e de excreção hepatobiliar.

Análise das imagens

Os estudos foram avaliados por 2 médicos radiologistas com experiência acima de 10 anos na área. Os valores do ADC da lesão e do ADC do parênquima hepático circunjacente foram coletados por um médico radiologista com 4 anos de experiência. A região de interesse (do inglês “region of interest”, ou ROI) era determinada a partir do posicionamento de uma forma geométrica circunferencial / elíptica que inicialmente buscava englobar a maior área da região de maior diâmetro da lesão (ao nível do corte que sobrepunha a zona mais central da lesão). A partir desta ROI inicialmente posicionada, a depender do volume da lesão, eram posicionados mais duas ROI imediatamente acima e abaixo da ROI inicial.

Posteriormente, era posicionada uma ROI sobre o parênquima hepático, buscando-se sempre evitar englobar interface com o bordo hepático, trajetos vasculares. Eram coletadas ROI de cada lobo hepático, a fim de dirimir vieses de coleta.

Análise dos dados

Foram obtidos valores de ADC para as lesões focais e para o parênquima hepático adjacente, com cálculo subsequente do índice de ADC.

Variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil. Variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de média foi utilizado o teste T de Student ou análise de variância (ANOVA) complementada pelo teste de Tukey. Para a comparação de proporções, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

Para determinar a capacidade do ADC e do ADC parametrizado em diferenciar entre as lesões benignas e malignas, foi utilizada a curva ROC (Receiver Operating Characteristic), com determinação do ponto de corte para o ADC e para o ADC parametrizado.

Para controle de fatores confundidores, foi aplicado modelo de regressão de Poisson. As variáveis que apresentassem um valor de $p < 0,20$ na análise bivariada foram incluídas no modelo multivariado.

O nível de significância adotado foi de 5% para todas as análises.

As análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0 da IBM.

Resultados

Características de base da amostra

Foram avaliados exames de 97 pacientes consecutivos, dos quais foram excluídos 39 estudos (9 com lesões císticas, 15 sem lesões focais, 8 com lesões menores que 1,0 cm e 7 com presença de artefatos de movimentação), restando ao todo 58 pacientes na análise final, sendo 22 apresentando lesão focal única, e 36 contendo lesões múltiplas, representando ao todo 118 lesões hepáticas focais. A amostra de 118 lesões foi composta por 78 lesões benignas (11 adenomas, 33 hemangiomas, 34 hiperplasias nodular focais – HNF), e 40 lesões malignas (metástases). **(Tabela 1)**

Na análise relativa das características de base quanto ao caráter maligno das lesões, identificou-se associação deste com a faixa etária mais elevada, com o gênero masculino, com o diagnóstico prévio de neoplasia de outros sítios, com a multiplicidade das lesões, assim como com o tamanho maior da lesão dentro do grupo de lesões malignas. Foi realizado ajuste pelo modelo multivariado para identificar aquelas características que se manteriam associadas, permanecendo deste modo após o ajuste as correlações com a faixa etária (onde se observou um aumento de chance de 2% de malignidade a cada ano de idade a mais) e com a positividade para história oncológica prévia (com aumento de chance de sete vezes). **(Tabelas 2 e 3)**.

Análise dos valores do ADC

O valor do ADC médio para lesões benignas foi $1,420 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e para as lesões malignas foi $1,130 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$). **(Tabela 4)**.

A análise do valor do ADC por meio da curva ROC demonstrou uma área sob a curva de 0,79, com ponto de corte de $1,19 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ como o melhor valor na diferenciação entre lesões malignas e benignas, com sensibilidade e especificidade de 75% e 73,1% respectivamente. **(Figura 9 e Tabela 5)**.

Análise dos valores do ADC parametrizado

O ADC parametrizado pelo ADC hepático (ou seja, o índice entre o ADC da lesão e o ADC do parênquima hepático adjacente) teve como valores médios para os grupos de lesões benignas e malignas de $1,350 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $1,140 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa entre eles ($p = 0,036$). (Tabela 5).

A análise por meio da curva ROC apresentou uma área sob a curva de 0,67, com melhor valor de ponto de corte na diferenciação entre lesões malignas e benignas de 1,08, com sensibilidade e especificidade de 65% e 69,2%, respectivamente. (**Figura 10 e Tabela 5**).

Discussão

Os valores do ADC e do ADC parametrizado.

A evolução da técnica da difusão possibilitou o emprego desta ferramenta na avaliação hepática. As técnicas de imagem ecoplanar, de aquisição de imagens em paralelo, e a disponibilidade de bobinas com múltiplos canais foram decisivos para a melhoria da qualidade das imagens com difusão, com diminuição dos artefatos de movimentação (relacionados com os movimentos do batimento cardíaco, da respiração e da motilidade intestinal), permitindo a interpretação do mapa de ADC, outrora impossível.^{24; 25; 26}

À medida em que se tornou possível a avaliação do parênquima hepático de forma adequada, a caracterização das lesões hepáticas por meio da difusão e do mapa de ADC tem sido objeto de estudo crescente, algo relativamente recente. O interesse pelo potencial da técnica na caracterização de lesões hepáticas acompanha o crescimento da tecnologia, e com a redução da suscetibilidade destas aquisições à produção de artefatos, principalmente de movimentação, tem sido possível para os scanners adquirir imagens com coeficiente de difusibilidade (valor b) cada vez mais elevados, mantendo ao fim uma boa relação entre o sinal e o ruído e uma maior resolução das imagens com difusão.

Nossos resultados indicam que o valor do ADC e também do ADC parametrizado podem ser aplicados na diferenciação entre as lesões hepáticas sólidas benignas e malignas, com valores de $1,42 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e de $1,13 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ nos grupos benigno e maligno, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$ e $< 0,05$), e com ponto de corte obtido a partir da construção da curva ROC de $1,19 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e de $1,08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ para ADC e ADC parametrizado, respectivamente. Este achado vai ao encontro do que tem sido mostrado na literatura até o momento, onde valores de ADC são mais altos nas lesões benignas e mais baixos nas malignas.^{4; 5; 7; 8; 15; 27; 28} Nosso ponto de corte destoa

de alguns estudos publicados. Entretanto a busca do ponto de corte nesta diferenciação tem sido motivo de estudo na literatura, e ainda merece maior investigação. De fato, o valor encontrado nos trabalhos tem sido variável. Esta inconstância nos valores do ponto de corte do ADC é consequente provavelmente, dentre outros motivos, a diferenças entre os scanners utilizados e os parâmetros na obtenção das imagens com difusão e do mapa de ADC.^{22; 29; 30}

Na nossa análise dentro do grupo das lesões benignas, o adenoma e a HNF apresentaram valores de ADC de $1,41 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $1,30 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, intermediários, sem diferença estatística entre si ou na comparação com o ADC das lesões malignas. A aplicação da difusão e do ADC na caracterização de algumas lesões hepáticas sólidas benignas e o potencial desta técnica na sua diferenciação ainda é tema de discussão. Lesões sólidas benignas como a HNF e o adenoma também podem apresentar restrição a difusão quando comparadas com o parênquima hepático normal, dependendo, dentre outros motivos, da proporção dos tecidos que as constituem. Os valores encontrados para o ADC destas lesões, principalmente no caso do adenoma e da HNF, têm apresentado sobreposição ao ADC das lesões malignas.^{1; 8}

Em consequência desta sobreposição dos valores do ADC do adenoma e da HNF com o das lesões malignas, há quem advogue que a técnica da difusão não teria aplicação na diferenciação do adenoma e da HNF, sendo neste caso uma sequência a ser avaliada em conjunto com outras convencionais dentro do protocolo padrão de ressonância.^{31; 32; 33} No entanto, a literatura tem demonstrado papel do ADC na avaliação do grau de diferenciação e de invasão microvascular de alguns tipos de neoplasia, com valores mais baixos nos tumores menos diferenciados.^{34; 35; 36; 37} O mesmo tem sido investigado no caso das lesões benignas, na busca da diferença do ADC dentre os subtipos destas lesões, porém de forma ainda incipiente. Acreditamos que estudos mais robustos que permitam a divisão das lesões hepáticas benignas dentro de subtipos que respeitem suas características constitucionais poderia ser o que ainda falta nesta equação.

Pode-se concluir que os resultados do nosso estudo mostram ser apropriado o emprego das imagens com difusão e do mapa de ADC na diferenciação entre lesões benignas sólidas e lesões malignas metastáticas; no entanto, pelo menos no momento presente, não de modo isolado. Ainda se faz necessário o emprego das informações que ela carrega em conjunto com as características não só do sinal das demais aquisições da ressonância magnética, mas também com o padrão de realce destas lesões.

Análise das características das amostras.

Na análise das características populacionais associadas com a malignidade da lesão, as lesões malignas tiveram uma associação com a faixa etária mais elevada, com o gênero masculino, com o diagnóstico prévio de neoplasia, com a multiplicidade das lesões, com as lesões de tamanhos maiores, assim como com os valores de ADC e de ADC parametrizado menores.

No ajuste pelo modelo multivariado, mantiveram-se associadas após o ajuste as correlações com a faixa etária (com um aumento de chance de 2% de malignidade a cada ano de idade a mais) e com a positividade para história oncológica prévia (com aumento de chance de sete vezes nos pacientes com história oncológica positiva).

Limitações do estudo

Devem inicialmente ser consideradas como limitações deste estudo as intrínsecas a todo estudo retrospectivo e realizado com amostra de banco de instituição hospitalar única. Adicionalmente, deve ser considerada a limitação da referência utilizada para elaboração do diagnóstico final das lesões benignas. Muito embora com boas especificidade e sensibilidade, o padrão ouro é histológico. Apesar de ser a referência almejada para comparação, a ausência de dados histológicos neste tipo de trabalho acaba por ser justificada, uma vez que biópsia se trata de um exame invasivo, cujo benefício na avaliação de lesão focal hepática provavelmente benigna em exame de imagem é ausente.^{3; 4; 7; 18; 20; 22; 23; 38}

Conclusão

Pode-se concluir que os resultados do nosso estudo mostram ser apropriado o emprego das imagens com difusão, do ADC e do ADC parametrizado na caracterização das lesões benignas sólidas e na diferenciação entre estas e as lesões malignas metastáticas. Estes resultados auxiliam na elaboração do diagnóstico diferencial das lesões hepáticas focais em fígados de pacientes não cirróticos.

Conflitos de interesse: os autores não possuem conflitos de interesse.

Financiamento: foi obtido financiamento por meio de verba de bolsa de iniciação científica por meio da CAPES, instituição pública de estímulo ao desenvolvimento da ciência no país.

Tabela 1 - Características de base dos pacientes e das lesões.

	Variáveis	N
<i>População</i> (n=58)	Idade (anos) – média±DP	44,7±14,5
	Sexo – n (%)	
	Feminino	45 (77,6%)
	Masculino	13 (22,4%)
	Diagnóstico prévio de neoplasia – n (%)	
	Sim	14 (24,1%)
<i>Lesões</i> (n=118)	Não	44 (75,9%)
	Lesão única – n (%)	
	Sim	22 (18,6)
	Não	96 (81,4)
	Segmento hepático – n(%)	
	I	6 (5,1)
	II	16 (13,6)
	III	5 (4,2)
	IV	11 (9,3)
	V	14 (11,9)
	VI	10 (8,5)
	VII	25 (21,2)
	VIII	31 (26,3)
	Lobo hepático – n (%)	
	Direito	80 (67,8)
	Esquerdo	33 (28,0)
	Caudado	5 (4,2)
	Tamanho da lesão (cm) – mediana (P25-P75)	1,9 (1,3 – 3)
	Diagnóstico das lesões – n (%)	
	Adenoma	11 (9,3)
Hemangioma	33 (28)	
Hiperplasia nodular focal	34 (28,8)	
Metástase	40 (33,9)	
Lesão maligna – n (%)		
Sim	40 (33,9)	
Não	78 (66,1)	
ADC médio – média±DP	1,32±0,44 x10 ⁻³ mm ² /s	
ADC parametrizado (ADC lesão / ADC hepático) – média±DP	1,27±0,52 x10 ⁻³ mm ² /s	

Tabela 2 - Associação das características de base da amostra com a malignidade da lesão

Variáveis	Maligno (n=40)	Benigno (n=78)	P
Idade (anos) – média±DP	56,9±13,4	40,5±12,0	<0,001
Sexo – n (%)			<0,001
Feminino	11 (27,5)	65 (83,3)	
Masculino	29 (72,5)	13 (16,7)	
Diagnóstico prévio de neoplasia – n (%)			<0,001
Sim	35 (87,5)	6 (7,7)	
Não	5 (12,5)	72 (92,3)	
Lesão única – n (%)			0,013
Sim	2 (5,0)	20 (25,6)	
Não	38 (95,0)	58 (74,4)	
Segmento hepático – n(%)			0,738
I	2 (5,0)	4 (5,1)	
II	4 (10,0)	12 (15,4)	
III	2 (5,0)	3 (3,8)	
IV	6 (15,0)	5 (6,4)	
V	6 (15,0)	8 (10,3)	
VI	4 (10,0)	6 (7,7)	
VII	8 (20,0)	17 (21,8)	
VIII	8 (20,0)	23 (29,5)	
Lobo hepático – n (%)			0,886
Direito	36 (65,0)	54 (69,2)	
Esquerdo	12 (30,0)	21 (26,9)	
Caudado	2 (5,0)	3 (3,8)	
Tamanho da lesão (cm) – mediana (P25-P75)	2,3 (1,4 a 3,7)	1,8 (1,2 a 2,5)	0,027
Diagnóstico das lesões – n (%)			<0,001
Adenoma	0 (0,0)	11 (14,1)	
Hamangioma	0 (0,0)	33 (42,3)	
Hiperplasia nodular focal	0 (0,0)	34 (43,6)	
Metástase	40 (100)	0 (0,0)	
ADC médio ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). – n (%)			<0,001
<1,19	10 (25,0)	57 (73,1)	
$\geq 1,19$	30 (75,0)	21 (26,9)	
ADC parametrizado ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) – n (%)			0,001
<1,08	14 (35,0)	54 (69,2)	
$\geq 1,08$	26 (65,0)	24 (30,8)	

Tabela 3 - Análise de regressão de Poisson na avaliação de fatores independentemente associados à malignidade da lesão.

Variáveis	RR	IC 95%	P
Idade (anos)	1,02	(1,01 a 1,04)	0,004
Sexo Masculino	0,94	(0,63 a 1,39)	0,745
Diagnóstico prévio de neoplasia	6,67	(2,51 a 17,7)	<0,001
Lesão única	0,62	(0,22 a 1,79)	0,379
Tamanho da lesão (cm)	1,05	(0,97 a 1,12)	0,215

Tabela 4 - Associação entre valor do ADC e o caráter maligno da lesão.

Variáveis	Benigno	Maligno	p
	média±DP	média±DP	
ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	1,42±0,38	1,13±0,49	0,001
ADC parametrizado ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	1,35±0,54	1,14±0,45	0,036

Tabela 5 - Análise das propriedades diagnósticas do valor do ADC para o caráter maligno da lesão focal.

	ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	ADC parametrizado ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)
AUC (IC 95%)	0,79 (0,69 – 0,89)	0,67 (0,55 – 0,78)
Ponto de Corte	<1,19	<1,08
Sensibilidade	75% (59,8 – 85,8)	65% (49,5 – 77,9)
Especificidade	73,1% (62,3 – 81,7)	69,2% (58,3 – 78,4)
VPP	58,8% (45,3 – 72,3)	52% (38,2 – 65,8)
VPN	85,1% (76,6 – 93,7)	79,4% (69,8 – 89,0)
Acurácia	73,7% (65,8 – 81,6)	67,8% (59,4 – 76,2)
Kappa (p)	0,45 (p<0,001)	0,32 (p<0,001)

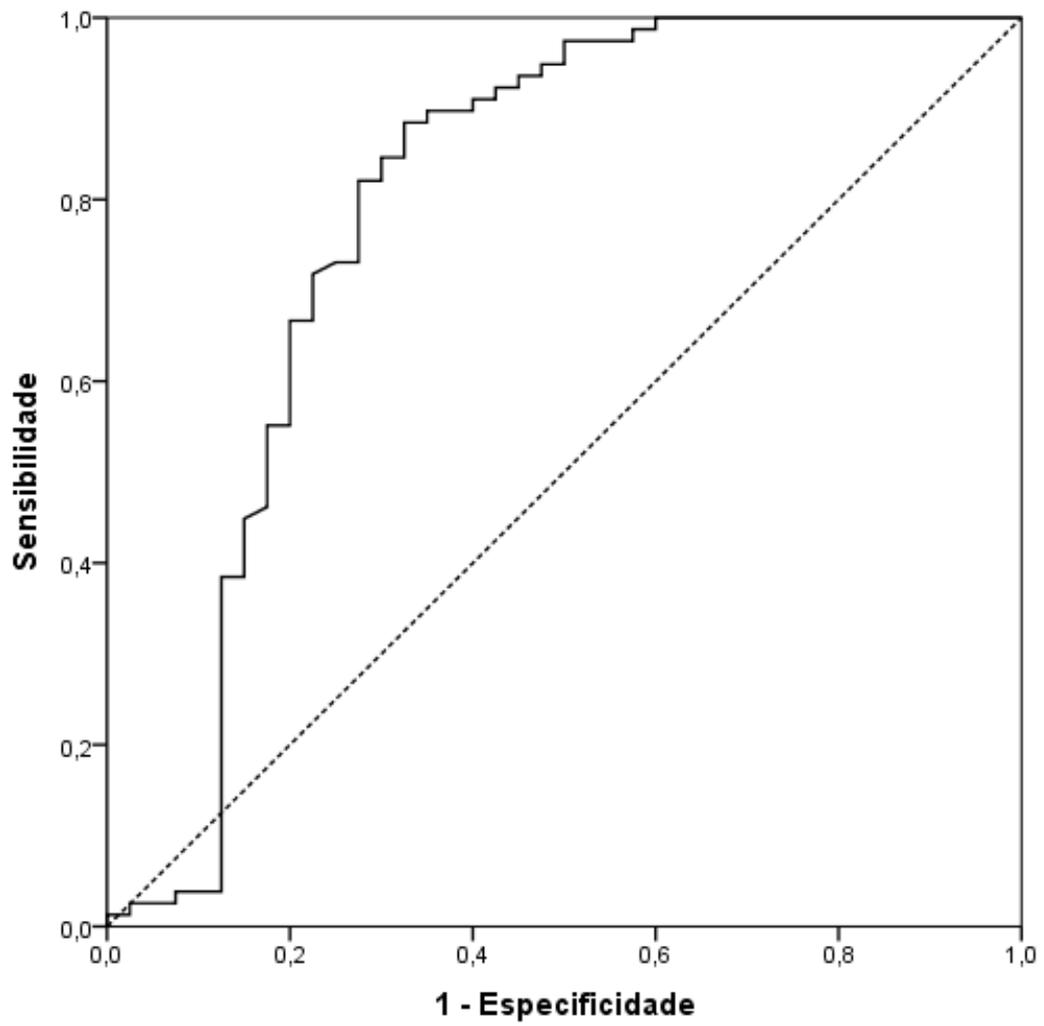


Gráfico 1. Curva ROC do ADC na predição de malignidade de lesão hepática focal. Escala em ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

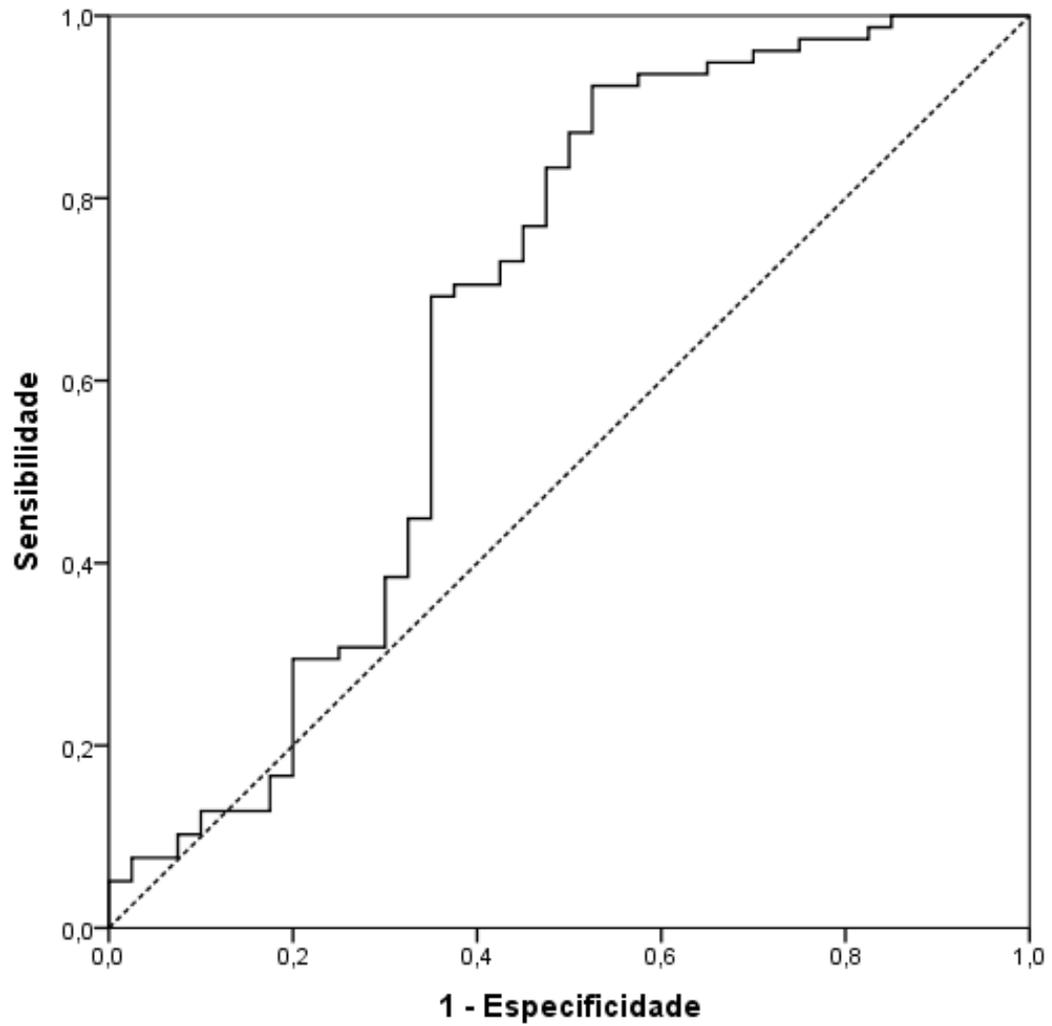


Gráfico 2. Curva ROC do ADC parametrizado (índice calculado a partir da divisão do ADC da lesão pelo ADC hepático), na avaliação de predição de malignidade de lesão hepática focal. Escala em ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

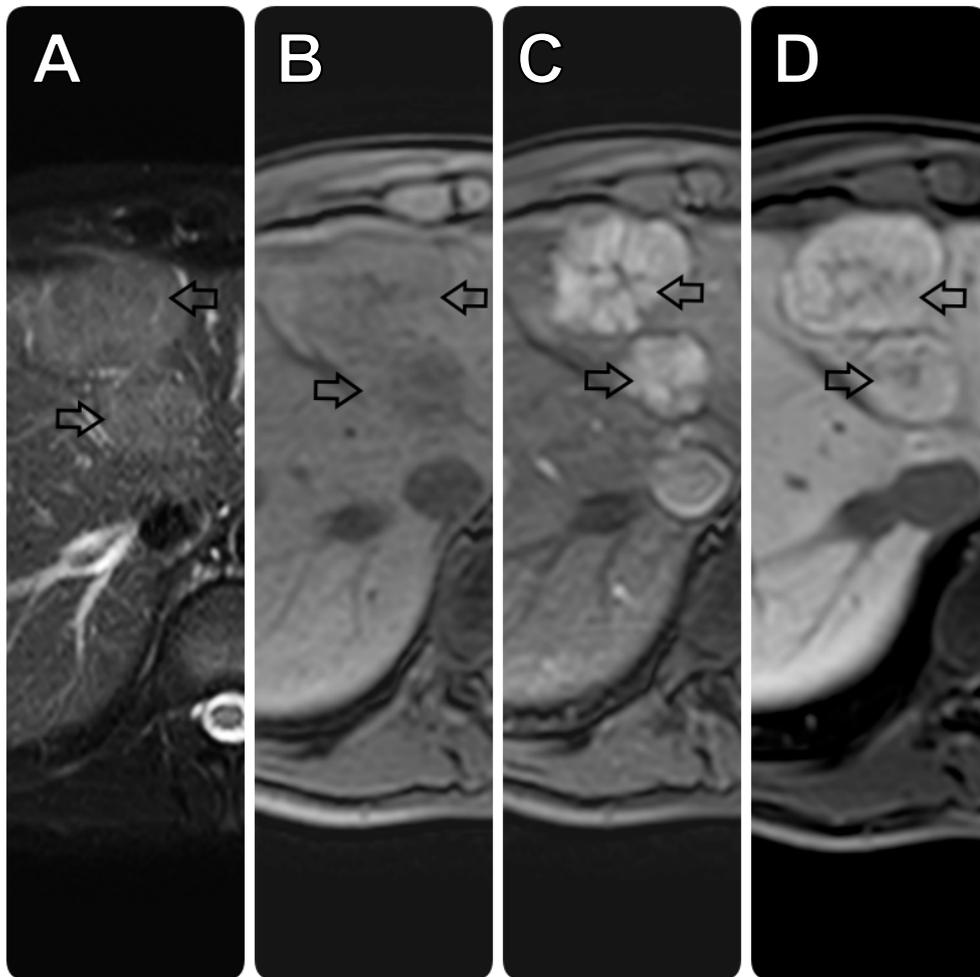


Fig. 2. Duas lesões focais do tipo hiperplasia nodular em mulher com 40 anos com 4,4 cm e 2,7 cm (flechas) mostram. A: Tênue hipersinal na ponderação em T2 B: Leve hipossinal na ponderação em T1. C: Realce rápido já na fase arterial. D: Retenção do contraste nas imagens durante excreção hepatobiliar (20 min), sugerindo presença de hepatócitos funcionantes.

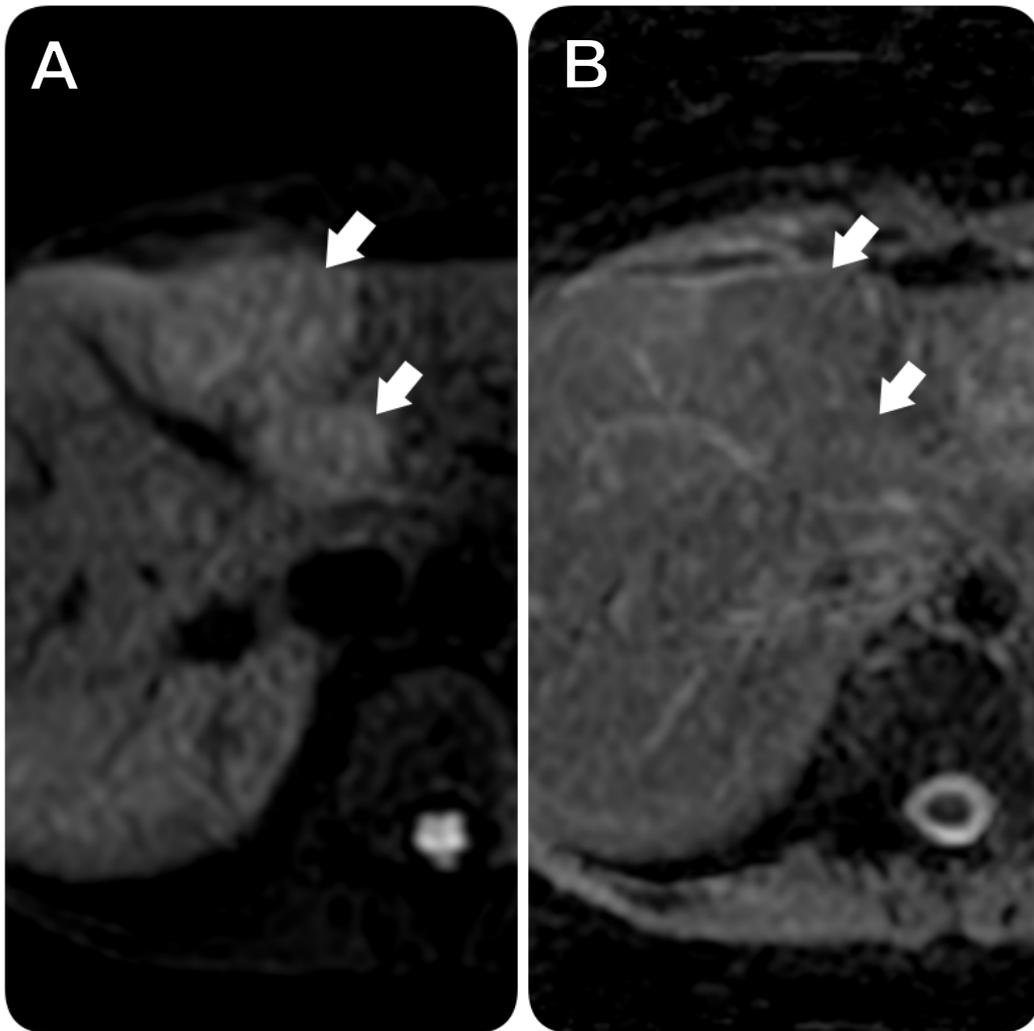


Fig. 3. Lesões focais do tipo hiperplasia nodular (A) nas imagens com difusão com coeficiente de difusibilidade de $b=800 \text{ mm}^2/\text{s}^2$ e (B) nas imagens do mapa de ADC, com $1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $1,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

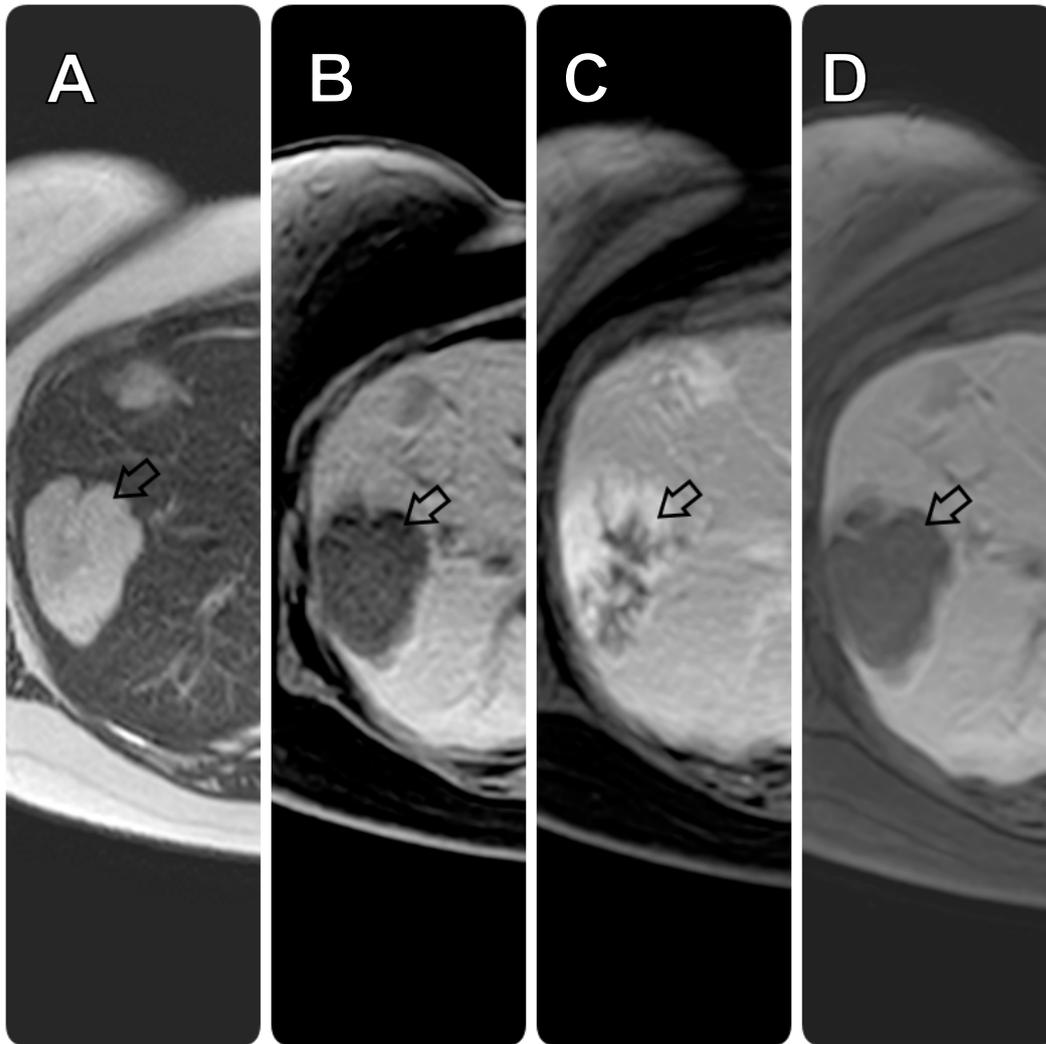


Fig. 4. Hemangioma hepático medindo 5,6 cm em paciente do gênero feminino com 63 anos. A: Hipersinal em T2 B: Hipossinal em T1. C: Realce característico periférico globuliforme. D: Nas imagens durante excreção hepatobiliar (20 min) sem reter o contraste

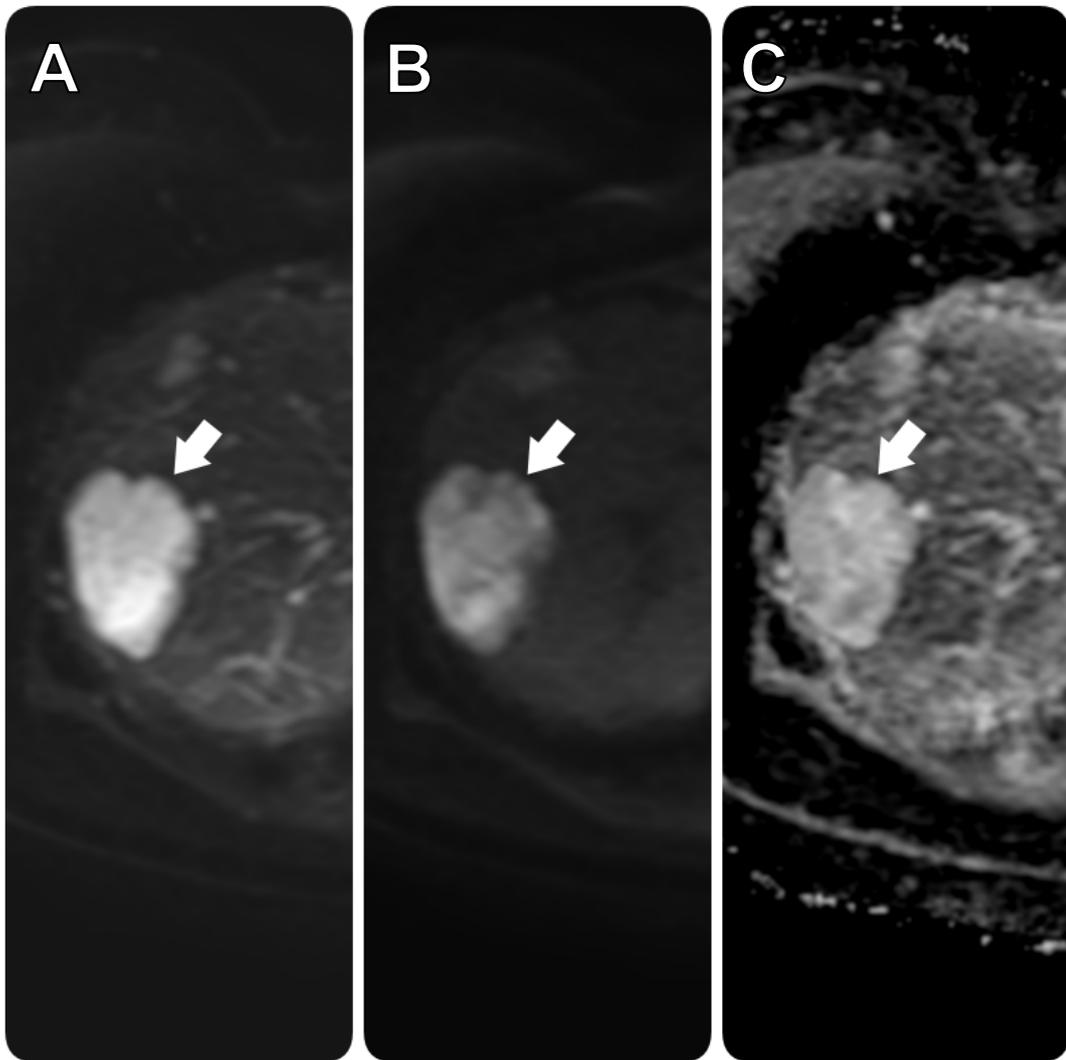


Fig. 5. Hemangioma nas imagens com difusão frente a coeficientes de difusibilidade de $b=0$ mm^2/s^2 (A) e $b=800$ mm^2/s^2 (B) e nas imagens do mapa de ADC (C) com $1,53 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

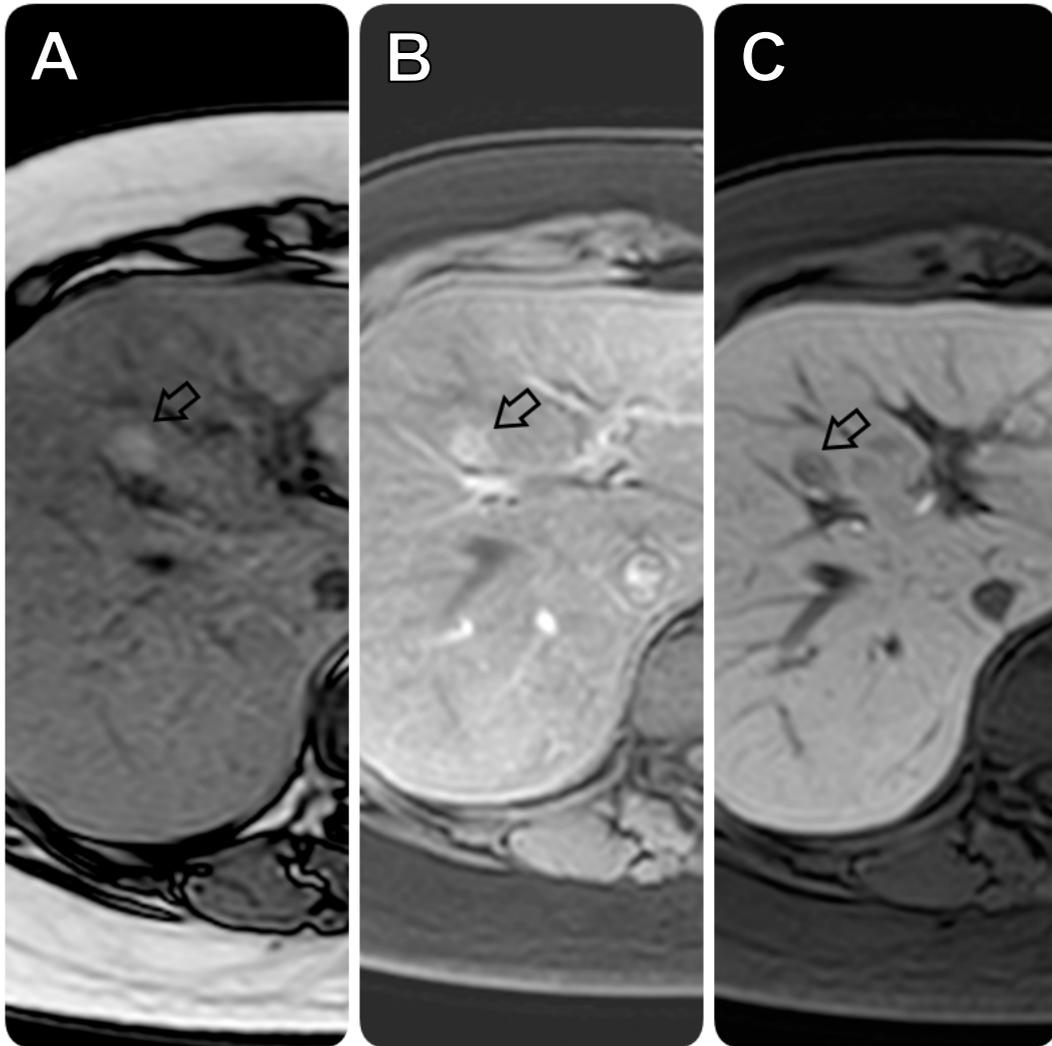


Fig. 6. Adenoma exibindo realce hipervascular (A e B) e ausência de retenção do contraste na imagem ponderada em T1 adquirida durante a fase de excreção hepatobiliar com 20 minutos (C).

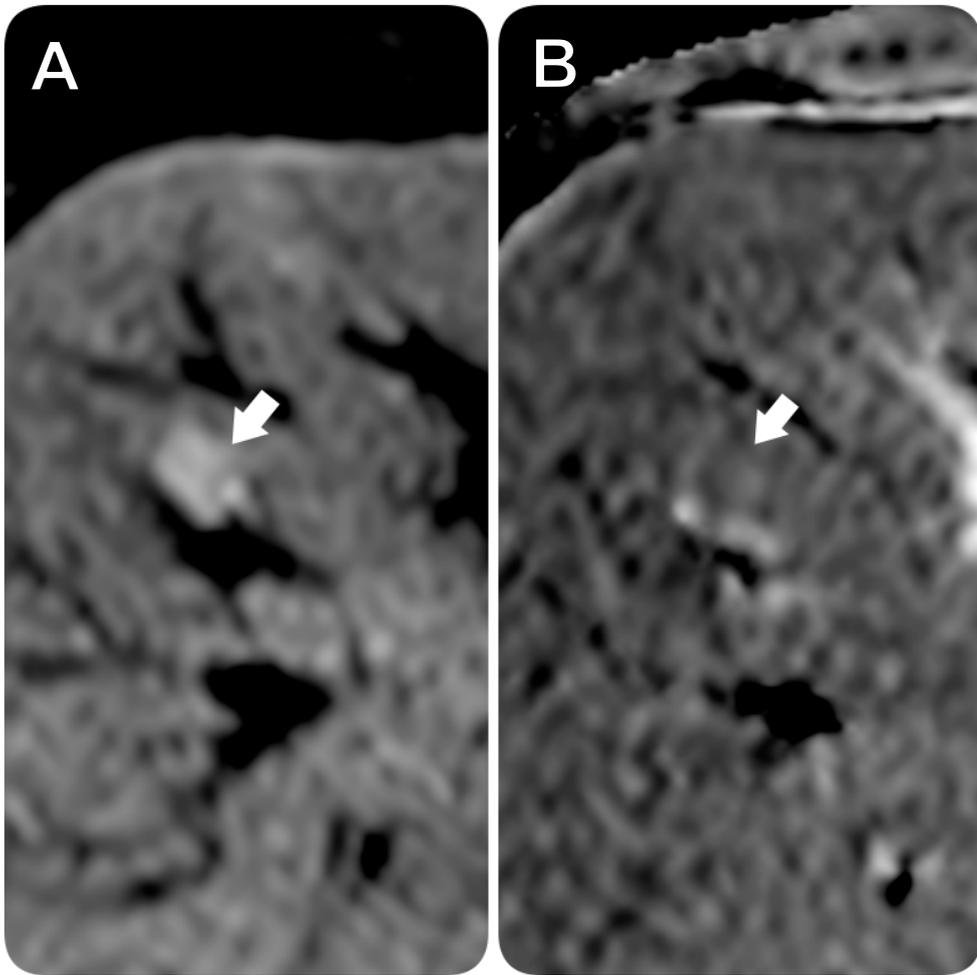


Fig. 7. Adenoma apresentando sinal elevado em imagem com coeficiente de difusibilidade elevado (A), e valor de $1,12 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ na imagem do mapa de ADC (B).

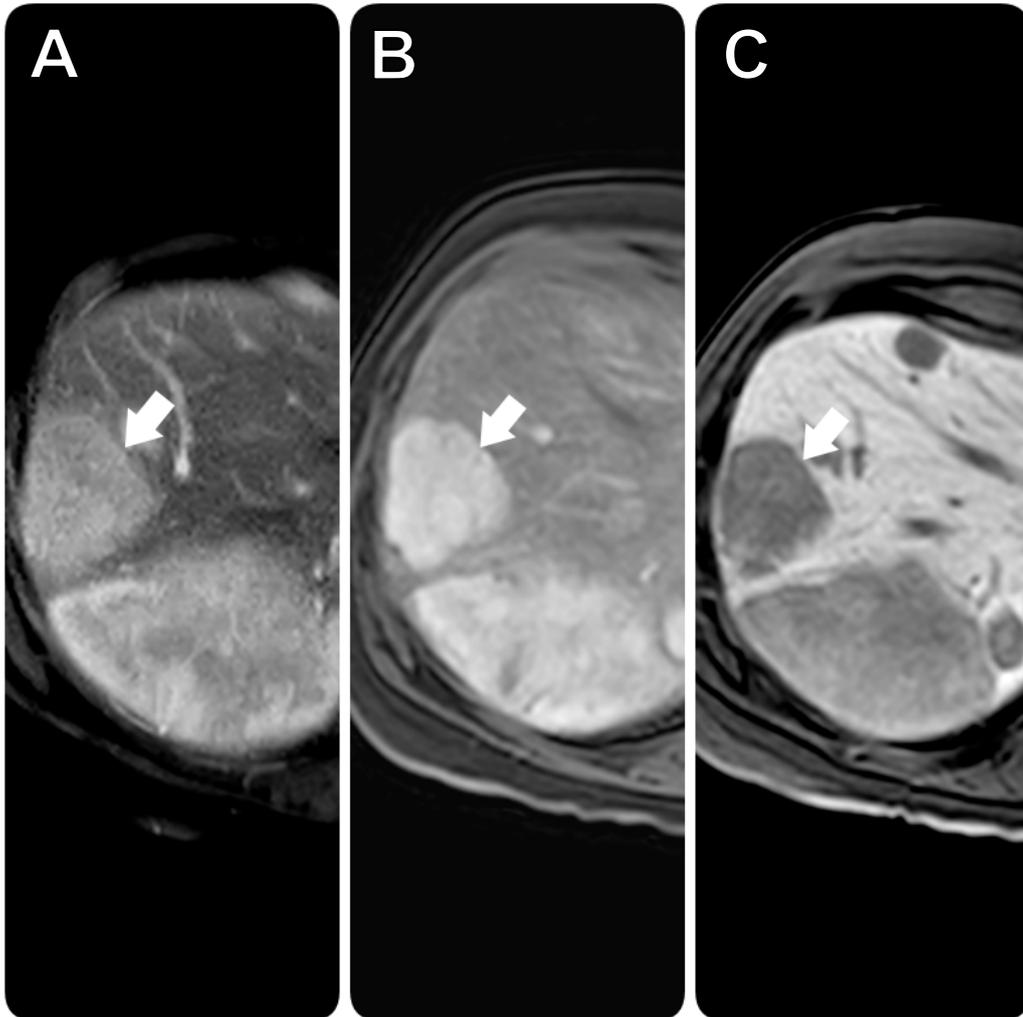


Fig. 8. Metástases hepáticas de neoplasia de mama em paciente com 47 anos. A: Imagem ponderada em T2 com sinal elevado heterogêneo. B: Imagem ponderada em T1 durante a fase arterial após infusão de contraste mostra lesão com realce hipervascular. C: A lesão não retém o contraste na imagem obtida da fase de excreção hepatobiliar (com 20 min).

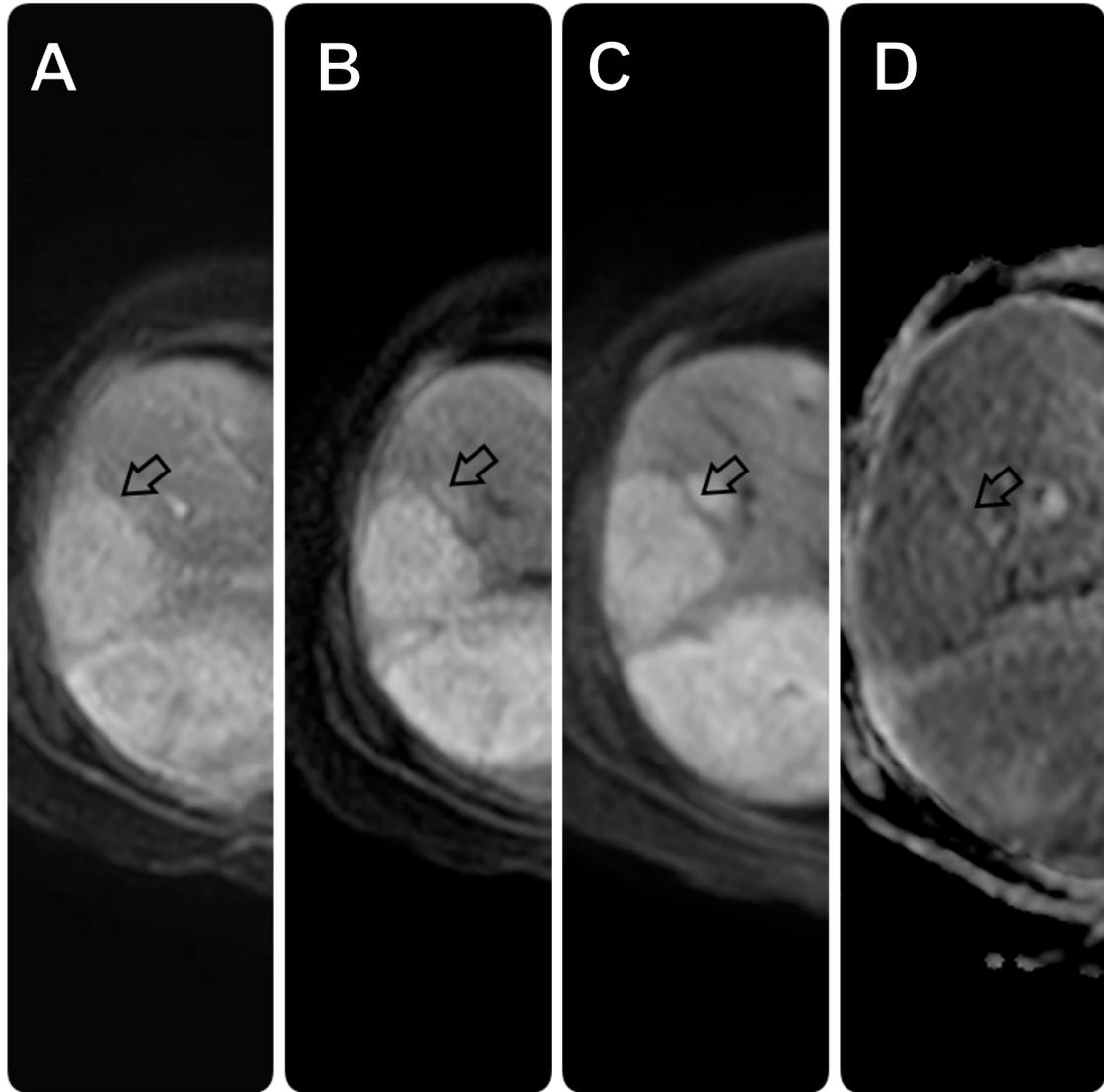


Fig. 9. Metástases hepáticas de neoplasia de mama nas imagens com difusão mostram persistência do sinal elevado mesmo nas imagens com crescente coeficiente de difusibilidade (A, B e C). Restrição a difusão corroborada pelo baixo sinal no mapa de ADC (D), com $1,06 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

Referências bibliográficas

- 1 TAOULI, B. et al. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. **Radiology**, v. 226, n. 1, p. 71-8, Jan 2003. ISSN 0033-8419 (Print) 0033-8419 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12511671> >.
 - 2 NOWICKI, T. K. et al. Efficacy comparison of multi-phase CT and hepatotropic contrast-enhanced MRI in the differential diagnosis of focal nodular hyperplasia: a prospective cohort study. **BMC Gastroenterol**, v. 18, n. 1, p. 10, Jan 15 2018. ISSN 1471-230X (Electronic) 1471-230X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29334905> >.
 - 3 ROUX, M. et al. Differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: Is hepatobiliary phase MRI (HBP-MRI) using linear gadolinium chelates always useful? **Abdom Radiol (NY)**, v. 43, n. 7, p. 1670-1681, Jul 2018. ISSN 2366-0058 (Electronic). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29110059> >.
 - 4 BRUEGEL, M. et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. **Eur Radiol**, v. 18, n. 3, p. 477-85, Mar 2008. ISSN 0938-7994 (Print) 0938-7994 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960390> >.
 - 5 ICHIKAWA, T. et al. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. **AJR Am J Roentgenol**, v. 170, n. 2, p. 397-402, Feb 1998. ISSN 0361-803X (Print) 0361-803X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9456953> >.
 - 6 KOH, D. M. et al. Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. **Eur Radiol**, v. 16, n. 9, p. 1898-905, Sep 2006. ISSN 0938-7994 (Print) 0938-7994 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16691378> >.
 - 7 PARIKH, T. et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. **Radiology**, v. 246, n. 3, p. 812-22, Mar 2008. ISSN 1527-1315 (Electronic) 0033-8419 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223123> >.
 - 8 PARSAI, A. et al. Assessment of diffusion-weighted imaging for characterizing focal liver lesions. **Clin Imaging**, v. 39, n. 2, p. 278-84, Mar-Apr 2015. ISSN 1873-4499 (Electronic) 0899-7071 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433855> >.
 - 9 BARNES, A. et al. UK quantitative WB-DWI technical workgroup: consensus meeting recommendations on optimisation, quality control, processing and analysis of
-

- quantitative whole-body diffusion-weighted imaging for cancer. **Br J Radiol**, v. 91, n. 1081, p. 20170577, Jan 2018. ISSN 1748-880X (Electronic) 0007-1285 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29076749> >.
- ¹⁰ KOH, D. M.; COLLINS, D. J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. **AJR Am J Roentgenol**, v. 188, n. 6, p. 1622-35, Jun 2007. ISSN 1546-3141 (Electronic) 0361-803X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515386> >.
- ¹¹ MARRERO, J. A. et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. **Am J Gastroenterol**, v. 109, n. 9, p. 1328-47; quiz 1348, Sep 2014. ISSN 1572-0241 (Electronic) 0002-9270 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135008> >.
- ¹² SANFELIPPO, P. M.; BEAHR, O. H.; WEILAND, L. H. Cystic disease of the liver. **Ann Surg**, v. 179, n. 6, p. 922-5, Jun 1974. ISSN 0003-4932 (Print) 0003-4932 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4835513> >.
- ¹³ CASEIRO-ALVES, F. et al. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. **Eur Radiol**, v. 17, n. 6, p. 1544-54, Jun 2007. ISSN 0938-7994 (Print) 0938-7994 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17260159> >.
- ¹⁴ TESTA, M. L. et al. Is DWI/ADC a useful tool in the characterization of focal hepatic lesions suspected of malignancy? **PLoS One**, v. 9, n. 7, p. e101944, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4099077/pdf/pone.0101944.pdf> >.
- ¹⁵ GALEA, N.; CANTISANI, V.; TAOULI, B. Liver lesion detection and characterization: role of diffusion-weighted imaging. **J Magn Reson Imaging**, v. 37, n. 6, p. 1260-76, Jun 2013. ISSN 1522-2586 (Electronic) 1053-1807 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23712841> >.
- ¹⁶ COENEGRACHTS, K. et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot diffusion-weighted echoplanar and single-shot T2 weighted turbo spin echo techniques. **Br J Radiol**, v. 80, n. 955, p. 524-31, Jul 2007. ISSN 1748-880X (Electronic) 0007-1285 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17510250> >.
- ¹⁷ HOLZAPFEL, K. et al. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods. **Abdom Imaging**, v. 37, n. 1, p. 74-82, Feb 2012. ISSN 1432-0509 (Electronic) 0942-8925 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597893> >.
- ¹⁸ PANKAJ JAIN, T. et al. Evaluation of ADCratio on liver MRI diffusion to discriminate benign versus malignant solid liver lesions. **Eur J Radiol Open**, v. 5, p. 209-214, 2018. ISSN 2352-0477 (Print) 2352-0477 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480057> >.
-

-
- 19 EXPERT PANEL ON GASTROINTESTINAL, I. et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Chronic Liver Disease. **J Am Coll Radiol**, v. 14, n. 11S, p. S391-S405, Nov 2017. ISSN 1558-349X (Electronic) 1546-1440 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29101980> >.
- 20 ONUR, M. R. et al. The role of ADC measurement in differential diagnosis of focal hepatic lesions. **Eur J Radiol**, v. 81, n. 3, p. e171-6, Mar 2012. ISSN 1872-7727 (Electronic) 0720-048X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353418> >.
- 21 KAYA, B.; KOC, Z. Diffusion-weighted MRI and optimal b-value for characterization of liver lesions. **Acta Radiol**, v. 55, n. 5, p. 532-42, Jun 2014. ISSN 1600-0455 (Electronic) 0284-1851 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982322> >.
- 22 JAHIC, E.; SOFIC, A.; SELIMOVIC, A. H. DWI/ADC in Differentiation of Benign from Malignant Focal Liver Lesion. **Acta Inform Med**, v. 24, n. 4, p. 244-247, Jul 16 2016. ISSN 0353-8109 (Print) 0353-8109 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27708485> >.
- 23 BATTAL, B. et al. Diffusion-weighted imaging in the characterization of focal liver lesions: efficacy of visual assessment. **J Comput Assist Tomogr**, v. 35, n. 3, p. 326-31, May-Jun 2011. ISSN 1532-3145 (Electronic) 0363-8715 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21586924> >.
- 24 FU, Z. Z. et al. Value of apparent diffusion coefficient (ADC) in assessing radiotherapy and chemotherapy success in cervical cancer. **Magn Reson Imaging**, v. 33, n. 5, p. 516-24, Jun 2015. ISSN 1873-5894 (Electronic) 0730-725X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660642> >.
- 25 CHEN, Y. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for early response assessment of chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. **Magn Reson Imaging**, v. 32, n. 6, p. 630-7, Jul 2014. ISSN 1873-5894 (Electronic) 0730-725X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24703576> >.
- 26 PADHANI, A. R.; KOH, D. M. Diffusion MR imaging for monitoring of treatment response. **Magn Reson Imaging Clin N Am**, v. 19, n. 1, p. 181-209, Feb 2011. ISSN 1557-9786 (Electronic) 1064-9689 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21129641> >.
- 27 CALISTRI, L. et al. Focal Liver Lesions Classification and Characterization: What Value Do DWI and ADC Have? **J Comput Assist Tomogr**, v. 40, n. 5, p. 701-8, Sep-Oct 2016. ISSN 1532-3145 (Electronic) 0363-8715 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27454786> >.
- 28 CARAIANI, C. N. et al. The role of the diffusion sequence in magnetic resonance imaging for the differential diagnosis between hepatocellular carcinoma and benign liver lesions. **Clujul Med**, v. 89, n. 2, p. 241-9, 2016. ISSN 1222-2119 (Print) 1222-2119 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27152076> >.
-

- 29 CHAN, J. H. et al. Diffusion-weighted MR imaging of the liver: distinguishing hepatic abscess from cystic or necrotic tumor. **Abdom Imaging**, v. 26, n. 2, p. 161-5, Mar-Apr 2001. ISSN 0942-8925 (Print) 0942-8925 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11178693> >.
- 30 KARAN, B. et al. Utility of Diffusion-Weighted MRI to Detect Changes in Liver Diffusion in Benign and Malignant Distal Bile Duct Obstruction: The Influence of Choice of b-Values. **Can Assoc Radiol J**, v. 67, n. 4, p. 395-401, Nov 2016. ISSN 1488-2361 (Electronic) 0846-5371 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592163> >.
- 31 PARK, H. J. et al. Differentiating hepatic abscess from malignant mimickers: value of diffusion-weighted imaging with an emphasis on the periphery of the lesion. **J Magn Reson Imaging**, v. 38, n. 6, p. 1333-41, Dec 2013. ISSN 1522-2586 (Electronic) 1053-1807 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23559325> >.
- 32 WEI, C. et al. Differential diagnosis between hepatic metastases and benign focal lesions using DWI with parallel acquisition technique: a meta-analysis. **Tumour Biol**, v. 36, n. 2, p. 983-90, Feb 2015. ISSN 1423-0380 (Electronic) 1010-4283 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25318600> >.
- 33 LEE, N. K. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for non-neoplastic conditions in the hepatobiliary and pancreatic regions: pearls and potential pitfalls in imaging interpretation. **Abdom Imaging**, v. 40, n. 3, p. 643-62, Mar 2015. ISSN 1432-0509 (Electronic) 0942-8925 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25216848> >.
- 34 TANG, Y. et al. Diffusion-weighted imaging of hepatocellular carcinomas: a retrospective analysis of correlation between apparent diffusion coefficients and histological grade. **Abdom Radiol (NY)**, v. 41, n. 8, p. 1539-45, Aug 2016. ISSN 2366-0058 (Electronic). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27003574> >.
- 35 OKAMURA, S. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts malignant potential in small hepatocellular carcinoma. **Dig Liver Dis**, v. 48, n. 8, p. 945-52, Aug 2016. ISSN 1878-3562 (Electronic) 1590-8658 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27338850> >.
- 36 NAKANISHI, M. et al. Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and histological tumor grading of hepatocellular carcinoma. **Ann Surg Oncol**, v. 19, n. 4, p. 1302-9, Apr 2012. ISSN 1534-4681 (Electronic) 1068-9265 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927976> >.
- 37 HEO, S. H. et al. Apparent diffusion coefficient value of diffusion-weighted imaging for hepatocellular carcinoma: correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor. **Korean J Radiol**, v. 11, n. 3, p. 295-303, May-Jun 2010. ISSN 2005-8330 (Electronic) 1229-6929 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461183> >.
-

- ³⁸ CHEN, Z. G. et al. Lesion discrimination with breath-hold hepatic diffusion-weighted imaging: a meta-analysis. **World J Gastroenterol**, v. 21, n. 5, p. 1621-7, Feb 7 2015. ISSN 2219-2840 (Electronic) 1007-9327 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663782>>.
-

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- ❖ A técnica de RM com difusão ainda é muito recente. São necessários mais estudos sobre o verdadeiro poder analítico da difusão e do ADC na avaliação de lesões hepáticas focais, ainda não completamente deslindado.
 - ❖ Ainda que mereça maiores estudos, é fato que sua aplicação em conjunto com as demais aquisições do protocolo padrão de RM do abdome auxilia tanto na detecção como na caracterização das lesões focais com maior segurança pelo médico radiologista, e o conhecimento aprofundado da técnica pelos profissionais médicos da área é primordial.
 - ❖ A qualidade das imagens de ressonância magnética evoluem com a tecnologia; os estudos e a literatura têm de acompanhar esta rápida e constante evolução.
 - ❖ Existe carência na literatura de trabalhos que caracterizem de forma adequada as lesões hepáticas focais na difusão, pois muitos estudos publicados ainda recentemente contemplavam na sua amostra lesões císticas (de ADC caracteristicamente elevado).
 - ❖ A medicina trabalha de forma constante na busca de métodos com alta eficácia diagnóstica que não carreguem riscos para o paciente; a disponibilidade de métodos mais avançados de diagnóstico por imagem como a RM cresceu bastante desde seu surgimento. Desenvolver técnicas de imagem com alta acurácia diagnóstica de rápida reprodução e sem radiação é um dos objetivos da especialidade.
 - ❖ Ainda que sem o ônus da radiação, a RM, em especial na avaliação hepática, é bastante dependente da utilização de substâncias de contraste. Estes agentes são de fato potencialmente danosos, mas seu potencial de dano ainda é pouco ou quase nada conhecido - em vista da sua utilização em maior escala relativamente recente
 - ❖ Os conhecimentos auferidos com este trabalho vêm a encorpar o que se tem de conhecimento na literatura sobre a técnica da difusão na análise das lesões hepáticas focais; desejamos que sejam úteis na construção e no desenvolvimento teórico e prático das técnicas de ressonância magnética, com benefícios para os pacientes, para os médicos, e para a ciência como um todo.
-

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Pode-se considerar como um dos problemas inevitáveis nas imagens de Ressonância Magnética, em especial nas imagens com difusão, o fato do sinal resultante ser uma média do sinal da amostra. Ainda que a amostra do sinal seja tão pequena quanto um voxel de imagem, ainda assim é muito grande em relação ao volume das células biológicas microscópicas, e nesta média invariavelmente se acabam perdendo informações sobre propriedades mais específicas a nível celular.

Tecidos diferentes na sua microarquitetura, em face desta “média”, podem acabar tendo características de sinal na Ressonância Magnética bastante similares. E esta pode ser uma das explicações do por que em muitos estudos, apesar de diferentes, o Adenoma e a Hiperplasia Nodular Focal apresentarem Coeficientes de atenuação aparentes com valores que se sobrepõem entre si e que mimetizam lesões malignas.

Porém, há técnicas de medida estudadas que conseguem acessar estas características micro estruturais mais específicas dos tecidos. Dentre elas podemos citar as imagens obtidas a partir de múltiplos vetores, que acabam por detectar a chamada “anisotropia micro estrutural” (que nas imagens com difusão atuais acaba esvanecendo pelo cálculo da “média” obtida a partir das várias unidades estruturais anisotrópicas justapostas que tendem a se apresentar isotrópicas). A avaliação destas características a nível micro arquitetural pode vir a auxiliar na diferenciação das lesões hepáticas focais com a técnica da Ressonância com difusão, e mais estudos neste sentido podem ser merecidos.

ANEXOS

ANEXO A - Guideline do Colégio Americano de Gastroenterologia (ACG) para diagnóstico de lesões hepáticas focais.

Guideline do Colégio Americano de Gastroenterologia (ACG) para diagnóstico de lesões hepáticas focais	
LESÃO	RM
ADENOMA	<p>HNF1 α: signal lost on chemical shift; moderate arterial enhancement without persistent enhancement during delayed phase</p> <p>IHCA: markedly hyperintense on T2 with stronger signal peripherally; persistent enhancement in delayed phase</p> <p>β-Catenin: inflammatory subtype has same appearance as IHCA; noninflammatory is heterogeneous with no signal dropout on chemical shift, isointense of T1 and T2 with strong arterial enhancement and delayed washout</p>
HEMANGIOMA	<p>T1: hypointense; discontinuous peripheral enhancement with centripetal fill-in</p> <p>T2: hyperintense relative to spleen</p>
HNF	<p>T1: isointense or slightly hypointense. Gadolinium produces early enhancement with central scar enhancement during delayed phase</p> <p>T2: slightly hyperintense or isointense</p>
HNF, focal nodular hyperplasia; HNF1 α , hepatocyte nuclear factor-1 α ; IHCA, inflammatory hepatocellular adenoma; MRI, magnetic resonance imaging;	
Adaptado de "ACG Home / Guideline / Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions"	

ANEXO B - Condutas recomendadas segundo Guideline do colégio americano de gastroenterologia (acg) para lesões hepáticas focais

CONDUTAS RECOMENDADAS SEGUNDO GUIDELINE DO COLÉGIO AMERICANO DE GASTROENTEROLOGIA (ACG) PARA LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS	
Suspected hepatocellular adenoma	Oral contraceptives, hormone-containing IUDs, and anabolic steroids are to be avoided in patients with hepatocellular adenoma (strong recommendation, moderate quality of evidence).
	Obtaining a biopsy should be reserved for cases in which imaging is inconclusive and biopsy is deemed necessary to make treatment decisions (strong recommendation, low quality of evidence).
	Pregnancy is not generally contraindicated in cases of hepatocellular adenoma < 5 cm and an individualized approach is advocated for these patients (conditional recommendation, low quality of evidence).
	In hepatocellular adenoma \geq 5 cm, intervention through surgical or nonsurgical modalities is recommended, as there is a risk of rupture and malignancy (conditional recommendation, low quality of evidence).
	If no therapeutic intervention is pursued, lesions suspected of being hepatocellular adenoma require follow-up CT or MRI at 6- to 12-month intervals. The duration of monitoring is based on the growth patterns and stability of the lesion over time (conditional recommendation, low quality of evidence).
Suspected hemangioma	An MRI or CT scan should be obtained to confirm a diagnosis of hemangioma (strong recommendation, moderate quality of evidence).
	Liver biopsy should be avoided if the radiologic features of a hemangioma are present (strong recommendation, low quality of evidence).
	Pregnancy and the use of oral contraceptives or anabolic steroids are not contraindicated in patients with a hemangioma (conditional recommendation, low quality of evidence).
	Regardless of the size, no intervention is required for asymptomatic hepatic hemangiomas. Symptomatic patients with impaired quality of life can be referred for surgical or nonsurgical therapeutic modalities by an experienced team (conditional recommendation, low quality of evidence).
Suspected focal nodular hyperplasia	An MRI or CT scan should be obtained to confirm a diagnosis of FNH. A liver biopsy is not routinely indicated to confirm the diagnosis (strong recommendation, low quality of evidence).
	Pregnancy and the use of oral contraceptives or anabolic steroids are not contraindicated in patients with FNH (conditional recommendation, low quality of evidence).
	Asymptomatic FNH does not require intervention (strong recommendation, moderate quality of evidence).
	Annual US for 2 – 3 years is prudent in women diagnosed with FNH who wish to continue OCP use. Individuals with a firm diagnosis of FNH who are not using OCP do not require follow-up imaging (conditional recommendation, low quality of evidence)
Suspect simple hepatic cysts	A hepatic cyst identified on US with septations, fenestrations, calcifications, irregular walls, or daughter cysts should prompt further evaluation with a CT or MRI (strong recommendation, low quality of evidence).
	Asymptomatic simple hepatic cysts should be observed with expectant management (strong recommendation, moderate quality of evidence).
	Symptomatic simple hepatic cysts may be managed with laparoscopic deroofting rather than aspiration and sclerotherapy, dictated based on availability of local expertise (conditional recommendation, low quality of evidence).
<i>Adaptado de "ACG Home / Guideline / Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions"</i>	

ANEXO C - Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) - checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item n°	Recommendation	Check	Página
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	√	Pág. 36
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	√	Pág. 37
Introduction				
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	√	Pág. 38
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	√	Pág. 38
Methods				
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	√	Pág. 36
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	√	Pág. 39
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	√	Pág. 39
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	√	Pág. 38
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	√	Pág. 40
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	√	Pág. 40
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	√	Pág. 40
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	√	Pág. 40
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	√	Pág. 40
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	√	Pág. 40

		(c) Explain how missing data were addressed	√	Pág. 40
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	√	Pág. 40
		(e) Describe any sensitivity analyses	√	Pág. 40
Results				
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	√	Pág. 41
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	√	Pág. 41
		(c) Consider use of a flow diagram	√	*
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	√	Pág. 41, 45
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	√	Pág. 41
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	√	Pág. 45
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	√	Pág. 41
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	√	Pág. 41
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	√	*
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	√	Pág. 41, 46, 47, 47
Discussion				
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	√	Pág. 42, 47
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	√	Pág. 44
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results	√	Pág. 44

		considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence		
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	√	Pág. 44
Other information				
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	√	Pág. 44

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

ANEXO D - Termo de consentimento para uso dos dados do banco de imagens e dos registros eletrônicos do hospital Mãe de Deus.

TERMO DE CIÊNCIA E AUTORIZAÇÃO DO (A) COORDENADOR (A) DO SERVIÇO ONDE SERÁ REALIZADA A PESQUISA

Srs.

Venho por meio deste informar que eu, **Armando de Abreu**, Coordenador do Serviço / responsável pela área de Radiologia do Hospital Mãe de Deus, conheço o protocolo de pesquisa intitulada:

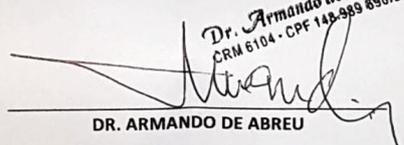
“Lesões hepáticas focais benignas nas imagens de ressonância magnética pesadas em difusão: O papel das imagens pesadas em difusão (DWI) e do coeficiente aparente de difusão (ADC) na caracterização e no diagnóstico diferencial”,

desenvolvida por **Jonatan William Rodrigues Justo**, conheço seus objetivos e conheço a metodologia que será desenvolvida, estando ciente de que o pesquisador não interferirá no fluxo normal deste Serviço.

Autorizo, através deste, o acesso aos prontuários e aos exames de imagem dos sujeitos definidos para fins **exclusivos** da pesquisa acima nominada, tendo a garantia da confidencialidade e privacidade quanto à identificação dos sujeitos.

A coleta só terá início após o parecer de aprovação do Comitê de Ética, conforme diretrizes e normas da Resolução CNS 466/12.

Dr. Armando de Abreu
CRM 6104 - CPF 148.989.890/28



DR. ARMANDO DE ABREU

Data 25, 06, 2018

ANEXO E - Aprovação do Projeto pela Comissão Científica da Escola de Medicina da PUCRS.



SIPESQ
Sistema de Pesquisas da PUCRS

Código SIPESQ: 8763

Porto Alegre, 27 de agosto de 2018.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "Lesões hepáticas focais benignas nas imagens de ressonância magnética pesadas em difusão: O papel das imagens pesadas em difusão (DWI) e do coeficiente aparente de difusão (ADC) na caracterização e no diagnóstico diferencial". Este projeto necessita da apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA

ANEXO F - Aprovação do Projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP).

<p style="text-align: center;">PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL - PUC/RS </p> <p style="text-align: center;">PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</p> <p>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</p> <p>Título da Pesquisa: Lesões hepáticas focais benignas nas imagens de ressonância magnética pesadas em difusão - O papel das imagens pesadas em difusão (DWI) e do coeficiente aparente de difusão (ADC) na caracterização e no diagnóstico diferencial</p> <p>Pesquisador: Bruno Hochhegger Área Temática: Versão: 1 CAAE: 96753318.0.0000.5336 Instituição Proponente: UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA Patrocinador Principal: Financiamento Próprio</p> <p>DADOS DO PARECER</p> <p>Número do Parecer: 2.925.786</p> <p>Apresentação do Projeto: A ressonância magnética com difusão pode atualmente ser aplicada a análise hepática com alta qualidade de imagem, permitindo avaliação qualitativa e quantitativa da difusibilidade tecidual (o chamado coeficiente de difusão aparente, ou ADC), refletindo mudanças em um nível celular e - no tocante à análise de lesões hepáticas focais - fornecendo características únicas sobre a celularidade tumoral e a integridade das membranas celulares, prescindindo do uso de gadolínio (característica que é particularmente benéfica em pacientes com disfunção renal grave com risco de fibrose sistêmica nefrogênica). O propósito deste estudo é buscar de modo definitivo o papel que as imagens pesadas em difusão e o ADC no estudo de ressonância magnética têm na análise das lesões focais hepáticas benignas, particularmente no que se refere a lesões do tipo adenoma e do tipo hiperplasia nodular focal. Trata-se de um estudo transversal retrospectivo com análise de banco de imagens do INSCER e do HOSPITAL MÃE DE DEUS. As lesões serão caracterizadas por imagem tanto qualitativamente como quantitativamente (por meio da construção do mapa de ADC).</p> <p>Objetivo da Pesquisa: Objetivo Primário:</p>	<p style="text-align: center;">PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL - PUC/RS </p> <p style="text-align: center;"><small>Continuação do Parecer: 2.925.786</small></p> <p>O objetivo do presente estudo é caracterizar as lesões hepáticas focais nas imagens pesadas em difusão, detalhando tanto suas características quanto aos diferentes coeficientes de difusibilidade, quanto ao valor médio do ADC, e também quanto ao desvio padrão médio do ADC, utilizando-se dos referenciais estabelecidos e detalhados logo abaixo.</p> <p>Objetivo Secundário: Paralelamente, será realizada uma análise secundária do coeficiente de difusão aparente (ADC) padronizado para o ADC esplênico e para o ADC dos músculos paravertebrais, com subsequente análise de concordância entre estes valores padronizados e o ADC bruto. Adicionalmente, será realizada uma avaliação qualitativa dos dados no intuito de obter informações a respeito de eventuais fatores determinantes de confusão no resultado final dos dados, sejam eles: a. localização da lesão no fígado; b. concomitantes alterações do parênquima hepático; c. qualidade das imagens com difusão.</p> <p>Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos: Riscos mínimos, como a exposição dos dados pessoais. Com avaliação de dados já existentes em estudos prévios realizados no Serviço de Diagnóstico por Imagem do HSL e no Hospital Mãe de Deus, sem coleta de material biológico ou ónus financeiro para os participantes.</p> <p>Benefícios: O estudo trará como benefício um maior conhecimento da prevalência das alterações hepáticas.</p> <p>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: É um estudo transversal, retrospectivo e acadêmico, com análise de banco de imagens do InScer e do Hospital Mãe de Deus. Os resultados, caso confirmem a hipótese, podem prescindir o paciente do uso de gadolínio, beneficiando aqueles com disfunção renal grave com risco de fibrose sistêmica nefrogênica.</p> <p>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Todos os termos foram apresentados, porém, há uma recomendação (ver abaixo).</p>																																																																						
<p style="text-align: center;">PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL - PUC/RS </p> <p style="text-align: center;"><small>Continuação do Parecer: 2.925.786</small></p> <p>Recomendações: Recomenda-se atualizar o item "coleta de dados" no cronograma da Plataforma Brasil.</p> <p>Concluídos ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há pendências.</p> <p>Considerações Finais a critério do CEP: O CEP-PUCRS, de acordo com as suas atribuições definidas nas Resoluções nº 466 de 2012 (e suas complementares), nº 510 de 2016 e Norma Operacional nº 001 de 2013 do Conselho Nacional de Saúde, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.</p> <p>Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tipo Documento</th> <th>Arquivo</th> <th>Postagem</th> <th>Autor</th> <th>Situação</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Informações Básicas do Projeto</td> <td>RS_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1215881.pdf</td> <td>12/09/2018 23:18:13</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>Orçamento</td> <td>OrçamentoJonatan.pdf</td> <td>12/09/2018 23:17:39</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>Outros</td> <td>LinkCurriculoLattesJonatan.pdf</td> <td>12/09/2018 23:17:19</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>Outros</td> <td>checklistsubmissaoProjetoJonatan.pdf</td> <td>12/09/2018 23:17:02</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>Outros</td> <td>ChecklistprojetoJonatan.pdf</td> <td>12/09/2018 23:16:31</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>Outros</td> <td>CartachefereservicoMaedeDeus.pdf</td> <td>12/09/2018 23:15:07</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>Outros</td> <td>AutorizacaoDiretorTecnicoHSL0805Jonatan.pdf</td> <td>12/09/2018 23:14:44</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>Outros</td> <td>ApresentacaoCEPJonatan.pdf</td> <td>12/09/2018 23:13:26</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Agência</td> <td>TCUD.pdf</td> <td>12/09/2018 23:12:54</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>Projeto Detalhado / Brochura Investigador</td> <td>ProjetoJonatan1908.docx</td> <td>12/09/2018 23:11:25</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>Parecer Anterior</td> <td>DocumentoUnificadJonatan.pdf</td> <td>12/09/2018 23:09:57</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>Parecer Anterior</td> <td>CartadeAprovacaoComissaoC.pdf</td> <td>12/09/2018 23:09:33</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> <tr> <td>Folha de Rosto</td> <td>SilhaDeRostoJonatan1209.pdf</td> <td>12/09/2018 23:07:48</td> <td>Bruno Hochhegger</td> <td>Aceito</td> </tr> </tbody> </table>	Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação	Informações Básicas do Projeto	RS_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1215881.pdf	12/09/2018 23:18:13	Bruno Hochhegger	Aceito	Orçamento	OrçamentoJonatan.pdf	12/09/2018 23:17:39	Bruno Hochhegger	Aceito	Outros	LinkCurriculoLattesJonatan.pdf	12/09/2018 23:17:19	Bruno Hochhegger	Aceito	Outros	checklistsubmissaoProjetoJonatan.pdf	12/09/2018 23:17:02	Bruno Hochhegger	Aceito	Outros	ChecklistprojetoJonatan.pdf	12/09/2018 23:16:31	Bruno Hochhegger	Aceito	Outros	CartachefereservicoMaedeDeus.pdf	12/09/2018 23:15:07	Bruno Hochhegger	Aceito	Outros	AutorizacaoDiretorTecnicoHSL0805Jonatan.pdf	12/09/2018 23:14:44	Bruno Hochhegger	Aceito	Outros	ApresentacaoCEPJonatan.pdf	12/09/2018 23:13:26	Bruno Hochhegger	Aceito	TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Agência	TCUD.pdf	12/09/2018 23:12:54	Bruno Hochhegger	Aceito	Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoJonatan1908.docx	12/09/2018 23:11:25	Bruno Hochhegger	Aceito	Parecer Anterior	DocumentoUnificadJonatan.pdf	12/09/2018 23:09:57	Bruno Hochhegger	Aceito	Parecer Anterior	CartadeAprovacaoComissaoC.pdf	12/09/2018 23:09:33	Bruno Hochhegger	Aceito	Folha de Rosto	SilhaDeRostoJonatan1209.pdf	12/09/2018 23:07:48	Bruno Hochhegger	Aceito	<p style="text-align: center;">PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL - PUC/RS </p> <p style="text-align: center;"><small>Continuação do Parecer: 2.925.786</small></p> <p>Situação do Parecer: Aprovado</p> <p>Necessita Apreciação da CONEP: Não</p> <p style="text-align: center;">PORTO ALEGRE, 28 de Setembro de 2018</p> <p style="text-align: center;">Assinado por: Paulo Vinícius Sportleder de Souza (Coordenador(a))</p> <p><small>Endereço: Av. Itália, 6681, prédio 50, sala 703 Bairro: Partenon CEP: 90.619-900 UF: RS Município: PORTO ALEGRE Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br</small></p>
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação																																																																			
Informações Básicas do Projeto	RS_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1215881.pdf	12/09/2018 23:18:13	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
Orçamento	OrçamentoJonatan.pdf	12/09/2018 23:17:39	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
Outros	LinkCurriculoLattesJonatan.pdf	12/09/2018 23:17:19	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
Outros	checklistsubmissaoProjetoJonatan.pdf	12/09/2018 23:17:02	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
Outros	ChecklistprojetoJonatan.pdf	12/09/2018 23:16:31	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
Outros	CartachefereservicoMaedeDeus.pdf	12/09/2018 23:15:07	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
Outros	AutorizacaoDiretorTecnicoHSL0805Jonatan.pdf	12/09/2018 23:14:44	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
Outros	ApresentacaoCEPJonatan.pdf	12/09/2018 23:13:26	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Agência	TCUD.pdf	12/09/2018 23:12:54	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoJonatan1908.docx	12/09/2018 23:11:25	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
Parecer Anterior	DocumentoUnificadJonatan.pdf	12/09/2018 23:09:57	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
Parecer Anterior	CartadeAprovacaoComissaoC.pdf	12/09/2018 23:09:33	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			
Folha de Rosto	SilhaDeRostoJonatan1209.pdf	12/09/2018 23:07:48	Bruno Hochhegger	Aceito																																																																			