



Sociedade Brasileira de Hepatologia
Desde 1967

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Hepatologia & Colégio Brasileiro de Radiologia sobre o emprego da Elastografia nas Doenças do Fígado.

INTRODUÇÃO

As doenças hepáticas podem apresentar diferentes formas de evolução, variando desde doença aguda auto-limitada a cirrose hepática em suas formas mais graves¹. As apresentações crônicas, que podem eventualmente evoluir para doença hepática terminal, se caracterizam pela presença de fibrose hepática¹. A fibrose hepática consiste na deposição de componentes da matriz extracelular em ambientes altamente estáveis no parênquima hepático. Apesar de ser uma das principais características da doença hepática crônica, merece destaque o fato da distribuição da fibrose variar de acordo com a etiologia².

Há mais de cem anos a biópsia hepática tem sido utilizada como principal instrumento na avaliação das doenças hepáticas crônicas, tendo se difundido a partir de meados do século passado. As vantagens associadas a visualização direta do tecido hepático são bem estabelecidas e podem, eventualmente, definir o diagnóstico etiológico da lesão em investigação. Aspectos, como grau e distribuição, relacionados a atividade Inflamatória, fibrose e esteatose, assim como balonização, depósito de ferro, entre outras alterações específicas de diferentes doenças hepáticas, são identificáveis à análise histopatológica³.

Apesar da importância ganha ao longo de décadas, a biópsia hepática sempre enfrentou limitações por ser um procedimento invasivo, de alto custo e com potencial não desprezível de complicações. Além desses aspectos, a acurácia do exame tem relação com o tamanho adequado do fragmento e com a análise por profissionais treinados, o que se associa com menor variabilidade inter e intra observador⁴⁻⁶. Na tentativa de mitigar essas variações foram criados escores semiquantitativos, dentre os quais o denominado METAVIR⁷⁻¹⁰. Apesar da melhor padronização alcançada na análise histológica, os pontos negativos associados a biópsia levaram a busca por formas alternativas de estudo do parênquima hepático¹¹⁻¹⁷.



A biópsia hepática ainda é considerada o padrão ouro na avaliação das doenças hepáticas apesar das diversas limitações ('padrão ouro imperfeito")
A biópsia hepática é fundamental em diversas hepatopatias, devendo ser considerada na avaliação inicial e no acompanhamento destas.
O fragmento hepático deve ser obtido por profissional treinado.
A avaliação histopatológica deve ser realizada por patologista experiente.
Devem ser utilizados sistemas de pontuação de acordo com a etiologia da doença do fígado.

Neste cenário, o surgimento de métodos não invasivos para o diagnóstico da fibrose hepática tem um lugar importante na estratificação de risco e no prognóstico das doenças hepáticas crônicas mais frequentes, como as hepatites virais^{14,17,18}, a doença hepática gordurosa não alcoólica^{12,16,19} e alcoólica²⁰. Tendo em vista a elevada prevalência destas doenças, a utilização dos métodos não invasivos permite a avaliação, de forma menos complexa e com menos riscos, de maior número de indivíduos.

Esta diretriz visa estabelecer a indicação da utilização dos métodos não invasivos através da elastografia hepática ultrassônica bem como a sua interpretação nas hepatites virais B e C, na doença hepática gordurosa não-alcoólica e na doença hepática relacionada ao álcool.

Atualmente são inúmeros os equipamentos que utilizam a técnica de elastografia, cada qual com suas peculiaridades. A tabela 1 apresenta os aparelhos disponíveis, bem como suas ferramentas adicionais.

Tabela 1: Equipamentos de elastografia disponíveis para avaliação da fibrose hepática

Tecnologia	Sistema	Nome do equipamento/software	Ferramentas adicionais
------------	---------	------------------------------	------------------------



Elastografia transitória	<i>Fibroscan® (Echosens, França)</i>	<i>Fibroscan®</i>	<i>Controlled Attenuated Parameter (CAP®) – detecção de esteatose</i>
Elastografia por p-shear wave	<i>Acuson S2000 e S3000 (Siemens)</i>	<i>Quantificação Virtual Touch</i>	
	<i>iU22 Epiq series Affinity® (Phillips, Holanda)</i>	<i>Elast-pq</i>	
	<i>Hi-vision, Arietta 70, Arietta 850 (Hitachi, Japão)</i>	<i>Shear wave measurement (SWM)</i>	<i>Software de Atenuação para quantificar esteatose</i>
	<i>HS70A, RS80 A (Samsung, Medison, Coréia do Sul)</i>	<i>S-shearwave</i>	
	<i>My Lab 9 (Itália)</i>	<i>Q elast X10</i>	
Elastografia por 2D-Shearwave	<i>Aixplorer® (Supersonic Image, França)</i>	<i>SSI</i>	
	<i>Epiq® (Phillips Healthcare, Holanda)</i>		
	<i>Acuson, S3000 (Siemens, Alemanha)</i>	<i>Elast-Q</i>	
	<i>Acuson S3000 (Siemens)</i>	<i>Virtual touch IQ</i>	
	<i>Logiq E9 (GE)</i>	<i>Virtual touch IQ</i>	
	<i>Aplio 500 (Canon, Japão)</i>		<i>Imagem de shear wave relacionada à viscosidade do tecido do tecido- avalia esteatose (imagem de atenuação- ATI)</i>

Adaptado de WFUMB²¹

Foram também definidas, independente da etiologia da doença hepática, critérios para a confiabilidade da elastografia. Estes podem ser observados na tabela 2.

Tabela 2: Critérios de qualidade para elastografia

Adesão ao protocolo definido para cada elastografia



Jejum de 3 a 4 horas antes do exame
Paciente deve adotar a posição supina ou leve decúbito lateral esquerdo e com o membro superior direito em extensão sobre a cabeça para aumentar os espaços intercostais à direita
A medida deve ser adquirida no espaço intercostal recomendado para cada aparelho
A medida deve ser adquirida de 1,5 cm a 2,0 cm da cápsula e nos aparelhos “shear wave” a melhor medida se localiza entre 4,0 cm e 4,5 cm do transdutor
O transdutor deve ser posicionado perpendicularmente à cápsula hepática
A região de interesse deve ser posicionada longe de vasos, massas e ductos biliares
Na elastografia hepática transitória deve ser levado em consideração, além do IMC, a configuração anatômica do paciente para a escolha das sondas M ou XL. Nos aparelhos que calculam de forma automática a distância pele-cápsula, a sonda M será utilizada até 25 mm e a XL para valores superiores a 25 mm
Para a elastografia hepática transitória e para o p-SWE dez medidas devem ser adquiridas e o resultado final deve ser, respectivamente, a mediana e a média dessas medidas, todas adquiridas no mesmo ponto
Para o 2D-SWE apenas três a cinco medidas podem ser utilizadas quando empregado o software específico
Um intervalo interquartil inferior a 30% deve ser obtido para equipamentos que adquirem a medida em kPa (elastografia transitória e 2D-SWE) e inferior a 0,15 para os equipamentos que fornecem a medida em m/s (p-SWE)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Rowe, IA. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. *Dig Dis* 2017;35(4):304-309. doi: 10.1159/000456580. Epub 2017 May 3.
- 2) Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:425-56. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130246.



- 3) Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):1017-44. doi: 10.1002/hep.22742.
- 4) Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002 Oct;97(10):2614-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x.
- 5) Rousselet MC, Michalak S, Dupré S, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 2005 Feb;41(2):257-64. doi: 10.1002/hep.20535.
- 6) Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Dec;38(6):1449-57. doi: 10.1016/j.hep.2003.09.022.
- 7) Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93. doi: 10.1002/hep.510240201.
- 8) Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Review Semin Liver Dis*. 2001;21(1):3-16. doi: 10.1055/s-2001-12925.
- 9) Kleiner DE, Brunt EM, Natta MV, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313-21. doi: 10.1002/hep.20701.
- 10) Balitzer D, Nafis Shafizadeh N, Peters MG, et al. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol* 2017 May;30(5):773-783. doi: 10.1038/modpathol.2016.267. Epub 2017 Jan 20.
- 11) Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2008;7:350–357.
- 12) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–54.
- 13) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new



noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–13.

14) Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343-50.

15) Sasso M, Tengher-Barna I, Zioli M, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan (R): validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012;19:244–53.

16) Lupşor-Platon M, Badea R, Gersak M, et al. Noninvasive Assessment of Liver Diseases using 2D Shear Wave Elastography. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016 Dec;25(4):525-532. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.254.lup.

17) Bucşics T, Grasl B, Ferlitsch A, et al. Point Shear Wave Elastography for Non-invasive Assessment of Liver Fibrosis in Patients with Viral Hepatitis. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Dec;44(12):2578-2586. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.031. Epub 2018 Sep 18.

18) Marcellin P, Zioli M, Bedossa P, Douvin C, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009 Feb;29(2):242-7.

19) Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454–62.

20) Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008; 49: 1062–68.

21) Ferraioli G, Filice C, Castéra L, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 3: Liver. vol 41, issue 5, p1161-1179, May 01, 2015:March 20, 2015DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007>.



Sociedade Brasileira de Hepatologia
Desde 1967

METODOLOGIA

A Sociedade Brasileira de Hepatologia em parceria com o Colégio Brasileiro de Radiologia convidou especialistas para analisar os dados sobre elastografia disponíveis na literatura (base de dados do PubMed) e apresentá-los no XXV Congresso Brasileiro de Hepatologia, em São Paulo, em outubro de 2019. Durante o evento, as informações apresentadas pelos palestrantes sobre as elastografias ultrassônicas na hepatite crônica C, hepatite crônica B, doença hepática gordurosa não alcoólica e doença hepática alcoólica, de acordo com questionamentos específicos, foram discutidas. Os seguintes questionamentos foram colocados para todos os palestrantes: Qual é o desempenho diagnóstico dos métodos de elastografia hepática para estadiar a fibrose?; Em quais contextos clínicos há indicação do



Sociedade Brasileira de Hepatologia
Desde 1967

uso de métodos de elastografia hepática para estadiar a fibrose?; Ao usar os métodos de elastografia hepática, quais pontos de corte devem ser adotados para o estadiamento da fibrose?

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)

Pacientes com síndrome metabólica, diabéticos, obesos e aqueles com diagnóstico de DHGNA devem ser submetidos inicialmente a um método não invasivo para estratificação de risco da doença hepática. Do ponto de vista de métodos não invasivos de imagem, atualmente, o método considerado de mais fácil utilização e o mais validado é a EHT, porém, outras tecnologias podem ser também utilizados e tem sido cada vez mais validados. Para obtenção do melhor desempenho e de resultados confiáveis, é importante observar as



contraindicações à utilização de cada tecnologia e obedecer os critérios de confiabilidade do mesmos conforme já discutido.

Pacientes com maior risco para fibrose avançada ou aqueles com exames discordantes devem ser avaliados quanto à indicação de análise histológica, enquanto pacientes de baixo risco podem manter avaliação não invasiva anual ou a critério médico.

1- Desempenho diagnóstico da elastografia

1.1- Elastografia hepática transitória através do Fibroscan®

A elastografia hepática transitória (EHT) pelo Fibroscan® é o método que possui maior validação na avaliação da fibrose hepática na DHGNA, com o maior número de estudos publicados ¹. É considerado um método *point of care*, ou seja, de fácil utilização e boa reprodutibilidade, desde que respeitados os critérios de confiabilidade do exame. Na DHGNA, a EHT tem melhor desempenho para o diagnóstico de cirrose e elevado valor preditivo negativo para afastar o diagnóstico de fibrose avançada ($F \geq 3$)².

Inicialmente o desempenho da EHT na população de indivíduos com o diagnóstico de DHGNA, composta predominantemente por indivíduos obesos, era limitado pela disponibilidade apenas da sonda M, capaz de alcançar a profundidade de até 25 mm da superfície corporal. Esta distância é, muitas vezes, insuficiente para avaliar a rigidez hepática em indivíduos obesos, que podem apresentar uma distância pele-cápsula superior a 25 mm. Com o desenvolvimento da sonda XL, houve melhora significativa no desempenho da EHT na DHGNA, tendo em vista o fato desta sonda poder alcançar a profundidade de 35-75 mm a partir da superfície corporal. Apesar de menos avaliada, a sonda XL possui desempenho semelhante à sonda M no diagnóstico de fibrose significativa quando utilizada em pacientes obesos³. Para a escolha da sonda a ser utilizada pode ser considerada a distância pele-cápsula bem como o IMC do paciente. Estudo recente sugere que quando não for possível avaliar a distância pele-cápsula, que seja utilizado como ponto de corte o valor de IMC de 32 a 35 kg/m² para o emprego da sonda XL ⁴.



Discute-se o impacto negativo da esteatose acentuada no desempenho da EHT⁵, no entanto estudos recentes revelam que a esteatose não influi na medida da rigidez hepática^{6,7}.

1.2- Elastografia hepática ultrassônica por p-SW (ARFI) e 2D-SW

Os critérios de qualidade para interpretação correta dos estágios de fibrose por p-SWE e 2D-SWE ainda devem ser melhor definidos, porém os métodos possuem bom desempenho diagnóstico^{1,2,8}.

No p-SWE, a profundidade da medida deve ser superior a 6 cm e são recomendadas 10 medidas com a média destas correspondendo à medida final do exame. No 2D-SWE temos a possibilidade de posicionar a região de interesse (ROI) na área hepática desejada para aquisição da medida, além disso, o campo de avaliação do 2D-SWE é maior do que o do p-SWE. Os critérios de qualidade do 2D-SWE consistem na aquisição da medida sempre com o paciente em apnéia, no lobo direito do fígado, longe de vasos sanguíneos, com uma região de interesse (ROI) média de 1,5 cm, a uma distância da cápsula hepática entre 4 e 6 cm. Não está estabelecido quantas aquisições devem ser realizadas, mas sugere-se que o resultado final seja a média de pelo menos três medidas.

O desempenho entre os diferentes métodos de SWE para o diagnóstico de fibrose avançada e cirrose é semelhante na DHGNA. Em uma meta-análise recente que incluiu indivíduos com diversas etiologias de doença hepática crônica, os estudos que utilizaram a técnica de elastografia por 2D-SWE somaram no total 156 pacientes com DHGNA⁹. Os autores obtiveram uma área sob a curva (AUROC) de 0,85 na distinção entre fibrose ≤ 1 vs ≥ 2 ; 0,92 na distinção entre fibrose ≤ 2 vs ≥ 3 e 0,91 na distinção entre fibrose ≤ 3 vs ≥ 4 ⁹.

Em geral, a elastografia hepática tem melhor desempenho para o diagnóstico de cirrose e para afastar o diagnóstico de fibrose avançada com elevado valor preditivo negativo, independente do método utilizado.



A EHT é o método mais validado na DHGNA e considerada uma ferramenta <i>point-of-care</i>
Para melhor desempenho diagnóstico da EHT a sonda M deve ser usada com o limite de 25 mm para a distância pele-cápsula.
A sonda XL deve ser utilizada em pacientes com medida pele-cápsula maior de 25 mm ou para IMC ≥ 32 kg/m ² .
Caso não se obtenha a aquisição da rigidez hepática com a sonda M, a sonda XL pode ser utilizada.
Para o p-SWE, a profundidade da medida deve ser superior a 6 cm e recomenda-se que sejam adquiridas 10 medidas com a média destas correspondendo à medida final da elastografia
Na elastografia por 2D-SWE, os critérios de qualidade consistem na aquisição da medida sempre com o paciente em apnéia, no lobo direito, longe de vasos, com uma região de interesse (ROI) média de 1,5 cm, a uma distância da cápsula hepática entre 4 e 6 cm. A média de três a quatro medidas deve ser considerada como o resultado final.

2- Estadiamento da fibrose por elastografia hepática

A definição dos pontos de corte para estadiamento da fibrose é dependente da população e da prevalência dos diferentes estágios de fibrose neste grupo.

Os pontos de corte para estadiamento da fibrose hepática são diferentes para cada equipamento de elastografia utilizado.

2.1- Elastografia hepática transitória pelo Fibroscan®

Com o uso da sonda XL, as taxas de insucesso na aquisição das medidas podem ser reduzidas e o desempenho da EHT alcança 91% com ambas as sondas ¹⁰. A sonda XL apresenta frequentemente resultados de 1,5 kPa a 2 kPa inferiores aos obtidos com a sonda M. Myers e cols verificaram boa correlação ($r = 0,86$) comparando as medidas encontradas com as sondas M e XL, mas com valores obtidos com a sonda XL inferiores aos da sonda M



¹¹. Staugaard e colaboradores verificaram que o número de falhas com a EHT utilizando a sonda XL é menor que o obtido pelo 2D-SWE ¹². No mesmo estudo, os autores concluíram que em pacientes obesos é possível que não haja maior benefício no uso da SWE em comparação à EHT com sonda XL ¹².

Estudo que analisou exclusivamente pacientes com DHGNA definiu que para a sonda M, os respectivos pontos de corte para excluir e incluir fibrose significativa foram de 5,8 kPa e 9,0 kPa, fibrose avançada 7,9 kPa e 9,6 kPa e cirrose 10,3kPa e 11,5 kPa ¹³. Para a sonda XL, os pontos de corte foram de 4,8 e 8,2 kPa para excluir e incluir fibrose significativa, 5,7 e 9,3 kPa para excluir e incluir fibrose avançada e para excluir e incluir cirrose 7,2 e 11,0 kPa, respectivamente ¹⁴.

De forma prática, a *regra dos cinco* foi a estratégia recomendada no consenso de BAVENO VI que sugere que resultados de elastografias inferiores a 5 kPa sejam considerados normais. Os valores entre 5 e 10 kPa descartariam fibrose avançada e superiores a 15 kPa seriam sugestivos de fibrose avançada. Ainda de acordo com a mesma regra, resultados superiores a 20 kPa sugeririam a presença de varizes esofagianas com necessidade de intervenção ¹⁵.

2.2 - Elastografia hepática por p-SW e 2D-SW

Os resultados relativos ao uso do 2D-SWE na avaliação da fibrose hepática na DHGNA ainda são limitados. Os pontos de corte dependem do equipamento utilizado e até o momento não há uniformização entre os diferentes equipamentos (Supersonic Image - 2D-SWE.SSI, General Electric - 2D-SWE.GE, Phillips - ElastQ e Canon-Toshiba - 2D-SWE com mapa de propagação).

Estudo que comparou o desempenho da EHT, p-SWE e 2D-SWE envolvendo 291 pacientes biopsiados, sugeriu pontos de corte de maior sensibilidade e especificidade tanto para o p-SWE quanto para o 2D-SWE. Fatores clínicos relacionados à obesidade, como índice de massa corporal de 30 kg/m², perímetro abdominal de 102 cm ou aumento da espessura parietal, foram associados a falhas na avaliação da rigidez hepática tanto pela EHT



como pelo 2D-SWE e com maior número de resultados não confiáveis para o p-SWE. Neste mesmo estudo, os pontos de maior sensibilidade e especificidade para o p-SWE e 2D-SWE foram respectivamente para o diagnóstico de fibrose avançada ($F \geq 3$) 1,15 m/s e 1,53 m/s e 8,3 kPa e 10,7 kPa ¹⁶.

Em 2018 foi publicada uma metanálise com 1134 portadores de doenças hepáticas de diversas etiologias, sendo feitas análises separadas para cada uma das principais etiologias ⁹. Neste estudo foram incluídos 156 pacientes com DHGNA cujos pontos de corte para os diferentes estágios de fibrose estão descritos a seguir. Deve ser destacado o número relativamente pequeno de pacientes com DHGNA incluído no estudo ⁹.

- Fibrose ≥ 2 : 7,1 kPa (sensibilidade 93,8%; IC95%: 84,6-99,5%) / (especificidade 52%; IC95%: 23-80,4%)
- Fibrose ≥ 3 : 9,2 kPa (sensibilidade 93,1%; IC95%: 84,6-99,5%) / (especificidade 80,9%; IC95%: 71,1-89,4%)
- Fibrose = 4: 13 kPa (sensibilidade 75,3%; IC95%: 45,2-97,5%) / (especificidade 87,8%; IC95%: 78-95,5%)

Estudo com o equipamento da GE envolvendo 331 pacientes com doença hepática crônica de diferentes etiologias identificou os pontos de corte de 6,7 kPa, 8,2 kPa e 9,3 kPa para F2, F3 e F4, respectivamente ¹⁷.

Cada equipamento de elastografia em tempo real possui diferentes pontos de corte para os estágios de fibrose na DHGNA

São escassos os estudos com elastografia em tempo real com população exclusivamente portadora de DHGNA
--

3- Avaliação da esteatose hepática

A esteatose hepática pode ser diagnosticada e quantificada por diversos métodos não invasivos como a ultrasonografia, o *controlled attenuation parameter* (CAP) acoplado ao equipamento FibroScan® e por densidade protônica (PDFP) na espectroscopia de prótons na



ressonância magnética (RM), sendo este último o que tem melhor desempenho¹⁸.

O CAP, através das sondas M ou XL, fornece avaliação não invasiva da esteatose hepática, sendo seu desempenho através da sonda M melhor para o diagnóstico de esteatose leve¹⁹. Estudo recente, em população brasileira, avaliou o desempenho das sondas M e XL em pacientes com sobrepeso e obesos com DHGNA e mostrou acurácia semelhante para o diagnóstico de esteatose moderada e acentuada com ambas as sondas³. Em relação ao CAP com sonda XL, mais estudos são necessários para estabelecer os pontos de corte ideais. Em estudo de Pu e colaboradores verificou-se que quanto maior a probabilidade da presença de esteatose, melhor é o desempenho do CAP²⁰.

Os pontos de corte adotados para diagnóstico da esteatose com a sonda M de acordo com a metanálise publicada por Karlas e cols, foram os seguintes: esteatose grau 1 (S1): 248 dB/m (237-261); S2: 268 dB/m (257-284 dB/m) e S3: 280 (268-294dB/m)¹⁹. Neste mesmo estudo, os autores sugerem que os pontos de corte do CAP deveriam ser corrigidos de acordo com a presença de diabetes e IMC entre 30 e 40 kg/m²¹⁹. Os pontos de corte do CAP com a sonda XL ainda não são claramente estabelecidos. Até o momento utiliza-se os mesmos pontos de corte para ambas as sondas.

O desempenho do p-SWE e do 2D-SWE para quantificar a esteatose é o mesmo daquele obtido pela ultrasonografia convencional, com maior sensibilidade para detecção de esteatose moderada, a partir de 33% do parênquima hepático acometido, dependendo da experiência do examinador e da qualidade do equipamento²⁰

O CAP é um <i>software</i> que quantifica a esteatose no equipamento de EHT
É possível que os pontos de corte do CAP devam ser corrigidos de acordo com a presença de diabetes e IMC entre 30 e 40 kg/m ²
Os pontos de corte do CAP com a sonda XL ainda necessitam ser validados

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in



Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264-1281 e1264.

2. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-1501.

3. Cardoso AC, Cravo C, Calcado FL, et al. The performance of M and XL probes of FibroScan for the diagnosis of steatosis and fibrosis on a Brazilian nonalcoholic fatty liver disease cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(2):231-238.

4. Berger A, Shili S, Zuberbuhler F, et al. Liver Stiffness Measurement With FibroScan: Use the Right Probe in the Right Conditions! *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(4):e00023.

5. Petta S, Maida M, Macaluso FS, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015;62(4):1101-1110.

6. Wong VW, Irlles M, Wong GL, et al. Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2019;68(11):2057-2064.

7. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-1730.

8. Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0127782.

9. Herrmann E, de Ledingham V, Cassinotto C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):260-272.

10. de Ledingham V, Wong VW, Vergniol J, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R). *J Hepatol*. 2012;56(4):833-839.

11. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012;55(1):199-208.

12. Staugaard B, Christensen PB, Mossner B, et al. Feasibility of transient elastography versus real-time two-dimensional shear wave elastography in difficult-to-scan patients. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(11):1354-1359.



13. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-462.
14. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1862-1871.
15. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-752.
16. Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016;63(6):1817-1827.
17. Bende F, Sporea I, Sirli R, et al. Performance of 2D-SWE.GE for predicting different stages of liver fibrosis, using Transient Elastography as the reference method. *Med Ultrason*. 2017;19(2):143-149.
18. Boesch C. Quantitative MR Imaging Is Increasingly Important in Liver Disease. *Radiology*. 2018;286(2):557-559.
19. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-1030.
20. Pu K, Wang Y, Bai S, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):51.



Sociedade Brasileira de Hepatologia
Desde 1967

HEPATITE CRÔNICA C

Na avaliação diagnóstica da fibrose na hepatite crônica C, o método mais validado é a EHT. Estudos utilizando a p-SWE e a 2D-SWE também avaliaram o diagnóstico da fibrose nessa população conforme descrito a seguir.

Elastografia hepática transitória (EHT)

O desempenho da EHT no diagnóstico da fibrose significativa e da cirrose na hepatite crônica C tendo a biópsia hepática como referência foi avaliado por inúmeros artigos e por algumas metanálises¹⁻⁵. As AUROCs das diferentes metanálises variaram de 0,83-0,89 para fibrose significativa e 0,94 a 0,96 para cirrose. Apenas uma metanálise foi realizada em pacientes coinfectados com o HIV sendo verificado desempenho semelhante aos monoinfectados^{1,6-9}. A partir dos resultados observados, foi unânime a recomendação da EHT como uma ferramenta não invasiva no diagnóstico da fibrose significativa e da cirrose em pacientes com hepatite crônica C.



Apesar de vários estudos terem identificado diferentes pontos de corte para o diagnóstico da fibrose, os mais utilizados são os definidos por Castera, que consideram 7,1 kPa para o diagnóstico de F2, 9,5 kPa para o de F3 e 12,5 kPa para o de F4³.

Os contextos clínicos nos quais se aplicam a utilização da EHT em pacientes com hepatite C, com ou sem coinfeção pelo HIV, são o estadiamento da fibrose, detecção de cirrose hepática e predição do risco de desfechos graves¹⁰.

Elastografia por p-SW

A elastografia por p-SW é outro método que foi estudado para o diagnóstico da fibrose na hepatite crônica C. Este método de elastografia apresenta bom desempenho com AUROC de 0,87-0,88 para o diagnóstico de fibrose significativa e 0,91-0,93 para o diagnóstico de cirrose em diferentes metanálises^{11,12}. Atualmente dois aparelhos estão disponíveis: o aparelho da Siemens (ARFI), que foi pioneiro nesta tecnologia, e o da Philips (Elasto-pQ).

Recomenda-se os seguintes pontos de corte para elastografia hepática por p-SW-ARFI, sendo $\geq 1,22$ m/s para fibrose significativa ($F \geq 2$), $\geq 1,48$ m/s para fibrose avançada ($F \geq 3$) e $\geq 1,77$ m/s para cirrose hepática ($F=4$) na monoinfecção pela hepatite crônica C¹³.

Recomenda-se os seguintes pontos de corte para elastografia hepática por p-SW-ElastPQ, sendo $\geq 6,6$ kPa para fibrose significativa ($F \geq 2$) e $\geq 10,7$ kPa para cirrose hepática ($F=4$) na monoinfecção pela hepatite crônica C¹⁴.

Os contextos clínicos nos quais se aplicam a utilização da p-SWE na hepatite crônica C, com ou sem coinfeção pelo HIV, são o estadiamento da fibrose e detecção de cirrose hepática.

Elastografia por 2D-SW

A elastografia hepática por 2D-SW possui bom desempenho para avaliar rigidez hepática em pacientes com hepatite crônica C¹⁵. Em indivíduos sem doença hepática, a elastografia média foi de 5,5 kPa com boa reprodutibilidade no equipamento supersonic



aixplorer¹⁶. Estudo em pacientes com hepatite crônica C avaliados pelo mesmo equipamento mostrou um bom desempenho com AUROCs de 0,94 para F \geq 2, 0,96 para F \geq 3 e 0,96 para F=4 respectivamente¹⁷.

Recentemente, metanálise realizada por Kim e cols incluindo 6961 pacientes, avaliou quatro índices principais: proporção conjunta de falhas técnicas; proporção combinada de medições não confiáveis; confiabilidade interobservador e confiabilidade intraobservador. A proporção combinada de falhas técnicas foi de 2,3% (intervalo de confiança de 95% [IC], 1,3-3,9%) e a proporção combinada de medições não confiáveis foi de 7,5% (IC 95%, 4,7-11,7%). A confiabilidade interobservador e intraobservador foram 0,87 (IC 95%, 0,82-0,90) e 0,93 (IC 95%, 0,89-0,95), respectivamente, sugerindo confiabilidade boa a excelente¹⁸.

O estadiamento da fibrose hepática pelo 2D-SWE na hepatite C, possui bom desempenho, demonstrando equivalência na acurácia em comparação a EHT e a p-SWE. Assim como na EHT, até o momento, a técnica SWE em portadores de hepatite C, durante ou após tratamento com agentes antivirais de ação direta, não apresenta pontos de corte definidos⁴.

Em relação aos pontos de corte recomendados para diagnóstico da fibrose hepática, é importante ressaltar que há atualmente vários equipamentos disponíveis com diferentes métodos de elastografia, cada um com pontos de corte específicos. Alguns equipamentos, suas respectivas metodologias e pontos de corte estão descritos na tabela 3.

Tabela 3: Pontos de corte de acordo com os diferentes equipamentos de elastografia ultrassônica disponível:

Método/ Equipamento	Unidades	F2	F3	F4
EHT Fibroscan ^{®3}	kPa	7,1	9,5	\geq 12,5
p-SWE (Siemens) ¹⁹	m/s	1,34-1,54	1,55-1,79	\geq 1,80
2D-SWE (Supersonic Aixplorer) ²⁰	kPa	7,2-9,2	9,3-13,0	$>$ 13,0
p-SWE ElastPQ (Philips) ²¹	Kpa	7,2	8,5	8,9
2D- SWE GE (Logiq E9) ²²	kPa	6,7	8,2	9,3



As técnicas EHT, p-SWE e 2D-SWE devem ser usadas como ferramentas de primeira linha para avaliar a fibrose hepática em pacientes com hepatite crônica C

O melhor desempenho das técnicas de elastografia é para excluir e confirmar a presença de cirrose em pacientes com hepatite crônica C

Até o momento, a elastografia não tem pontos de corte definidos para o seguimento de pacientes com hepatite crônica C após tratamento antiviral

Os pontos de corte para hepatite C e para outras doenças hepáticas crônicas são específicos para cada equipamento de elastografia e devem ser utilizados individualmente de acordo com o equipamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):960-974.
2. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):458-469.
3. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-350.
4. Ferraioli G. Review of Liver Elastography Guidelines. *J Ultrasound Med*. 2019;38(1):9-14.
5. Castera L, Bedossa P. How to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C: serum markers or transient elastography vs. liver biopsy? *Liver Int*. 2011;31 Suppl 1:13-17.
6. Bota S, Herkner H, Sporea I, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int*. 2013;33(8):1138-1147.



7. Steadman R, Myers RP, Leggett L, et al. A health technology assessment of transient elastography in adult liver disease. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(3):149-158.
8. Tsochatzis EA, Crossan C, Longworth L, et al. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014;60(3):832-843.
9. Njei B, McCarty TR, Luk J, Ewelukwa O, Ditah I, Lim JK. Use of transient elastography in patients with HIV-HCV coinfection: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(10):1684-1693.
10. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1970-1979, 1979 e1971-1973.
11. Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):260-272.
12. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Schiavone C. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. *Ultraschall Med*. 2016;37(1):1-5.
13. Paranagua-Vezozzo DC, Andrade A, Mazo DF, et al. Concordance of non-invasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. *World J Hepatol*. 2017;9(8):436-442.
14. Fouad R, Elbaz T, Abdel Alem S, et al. Evaluation of accuracy of elastography point quantification versus other noninvasive modalities in staging of fibrosis in chronic hepatitis C virus patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(8):882-887.
15. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med*. 2017;38(4):377-394.
16. Hudson JM, Milot L, Parry C, Williams R, Burns PN. Inter- and intra-operator reliability and repeatability of shear wave elastography in the liver: a study in healthy volunteers. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(6):950-955.



17. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(9):1361-1373.
18. Kim DW, Suh CH, Kim KW, Pyo J, Park C, Jung SC. Technical Performance of Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Measuring Liver Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol.* 2019;20(6):880-893.
19. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):e212-219.
20. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology.* 2012;56(6):2125-2133.
21. Mare R, Sporea I, Lupusoru R, et al. The value of ElastPQ for the evaluation of liver stiffness in patients with B and C chronic hepatopathies. *Ultrasonics.* 2017;77:144-151.
22. Bende F, Sporea I, Sirli R, et al. Performance of 2D-SWE.GE for predicting different stages of liver fibrosis, using Transient Elastography as the reference method. *Med Ultrason.* 2017;19(2):143-149.



Na abordagem inicial de portadores de hepatite crônica B deve ser realizada avaliação da gravidade da doença hepática para identificar pacientes com indicação de tratamento, além do rastreamento de carcinoma hepatocelular. Para complementação do estadiamento, além da ultrassonografia abdominal e de exames laboratoriais, deve ser realizada avaliação através de biópsia hepática ou de testes não invasivos^{1,2}. Dentre os métodos não invasivos disponíveis, a elastografia hepática transitória tem sido o mais estudado em portadores de hepatite crônica B e oferece maior precisão diagnóstica para a detecção de cirrose. Merece destaque o fato dos métodos não invasivos serem melhores para excluir do que para diagnosticar fibrose avançada ou cirrose^{2,3}

Elastografia hepática transitória (EHT)

A elastografia hepática por qualquer método apresenta performance superior à dos métodos bioquímicos na detecção de fibrose significativa em pacientes com hepatite crônica B^{4,5}. Dentre os métodos de elastografia, a EHT é o mais validado, principalmente para diagnosticar fibrose avançada e cirrose⁴. Resultados intermediários de EHT apresentam acurácia mais baixa, devendo ser considerada a possibilidade de biópsia hepática⁶.

Em pacientes definidos como portadores inativos (PI), a EHT mostrou, durante o seguimento, menor flutuação dos resultados que marcadores como o APRI e o Fibrotest^{®7}. Estudos mostram que os resultados da EHT, bem como os de transaminases e carga viral, são significativamente menores em portadores inativos em comparação com aqueles com hepatite crônica B-HBeAg-negativo. Dessa forma, em PI o procedimento não invasivo é útil para a indicação mais seletiva da biópsia hepática antes de considerar terapia antiviral^{7,8}.

Entre portadores de hepatite B crônica, independentemente do perfil do HBeAg, com *flares* ou transaminases elevadas e naqueles com hepatite aguda B, os resultados de EHT devem ser avaliados com cautela tendo em vista a possibilidade de medidas aumentadas que não reflitam a lesão hepática e sim a inflamação^{2,3,9}. A elastografia hepática não deve ser utilizada na presença de enzimas hepáticas acima de 5 vezes o limite superior da normalidade.



Entre portadores de hepatite crônica B–HBeAg negativo, oscilações de transaminases relacionadas a fase de reativação podem se associar com maior risco de fibrose avançada, sendo importante o estadiamento. Pacientes desse mesmo grupo com transaminases persistentemente normais e carga viral indetectável ou < 20.000 UI/mL, apesar do baixo risco de fibrose avançada devem ser submetidos a avaliação do estadiamento¹⁰.

Em pacientes HBeAg positivo, particularmente aqueles acima de 35 anos de idade, com ALT normal porém próxima ao limite superior da normalidade, a avaliação não invasiva da fibrose hepática é útil para diferenciar a fase de tolerância imunológica da presença de fibrose hepática significativa secundária ao clearance¹¹.

Apesar de vários estudos terem identificado diferentes pontos de corte para o estadiamento da fibrose (F), os mais utilizados são os definidos por Chan e cols⁶, em 2009. Nesse estudo, os pacientes que obtiveram resultados até 5 kPa não apresentaram fibrose hepática, resultados entre 5,1 e 6 kPa são considerados F0/1, aqueles com resultados entre 9,1 e 12 kPa são considerados F3 e resultados superiores a 12 kPa são categorizados como F4. Os exames com resultados entre 6,1 e 9 kPa são considerados na zona cinza e os pacientes devem, se possível, ser submetidos a avaliação histopatológica. Já os pacientes com transaminases elevadas (> 1 a 5 vezes o limite superior da normalidade) com resultados até 5 kPa não apresentam fibrose hepática, resultados entre 5,1 e 7,5 kPa são considerados F0/1, aqueles com resultados entre 12,1 e 13,4 kPa são considerados F3 e resultados superiores a 13,4 kPa são categorizados como F4. Os exames com resultados entre 7,6 e 12 kPa são considerados na zona cinza e os pacientes devem, se possível, ser submetidos a avaliação histopatológica⁶.

Elastografia hepática por p-SW e 2D-SW

Existem diferentes aparelhos que utilizam a elastografia por SW que podem ser empregados na avaliação de portadores de hepatite crônica B, cada um deles com pontos de corte distintos.

A p-SWE através do ARFI® tem resultados mais validados para hepatite crônica C do



que para hepatite crônica B. Este método apresentou melhor acurácia para o diagnóstico de cirrose do que de para fibrose significativa e seus resultados foram comparáveis àqueles encontrados pela EHT¹²⁻¹⁴. Metanálise que avaliou o desempenho da p-SWE através do ARFI® em portadores das hepatites crônicas pelos vírus B e C mostrou elevadas acurácias para o diagnóstico de fibrose avançada e cirrose em comparação com estágios iniciais de fibrose hepática¹⁵.

Estudo multicêntrico publicado recentemente comparou a 2D-SWE com outros métodos indiretos (APRI, FIB-4 e EHT) na avaliação de pacientes com hepatite crônica B. Os autores verificaram maior acurácia para excluir e diagnosticar cirrose na análise feita através do 2D-SWE¹⁶.

Os pontos de corte para a p-SWE através do ARFI® utilizados no estadiamento de fibrose na infecção crônica pelo vírus da hepatite B são: 1,20 m/s para \geq F1, 1,45 m/s \geq F2, 1,87 m/s \geq F3 e 2,42 m/s para F4.

Na 2D-SWE, resultados \geq 7,1 kPa são compatíveis com \geq F2; \geq 8,1 kPa são compatíveis com \geq F3 e \geq 11,5 kPa compatíveis com F4. Resultados inferiores a 8,4 kPa afastam cirrose¹⁷.

Tabela 4: Pontos de corte para hepatite crônica B de acordo com os diferentes equipamentos de elastografia

Equipamento	Unidades	F0	F0-F1	F1	F2	F3	F4
Fibroscan® ⁶							
Transaminases normais	kPa	≤ 5	$>5,0-6,0$		Zona cinza	$>9,0-12,0$	$>12,0$
Transaminases $> 1-5 \times \text{LSN}$		≤ 5	$>5,0-7,5$			$>12,0-13,4$	$>13,4$
Siemens (p-SWE - ARFI®)	m/s			1,20	1,45	1,87	2,42
Supersonic Aixplorer ¹⁷	kPa				7,1	8,1	11,5

LSN – Limite superior da normalidade



A elastografia hepática por qualquer método apresenta performance superior à dos métodos bioquímicos na detecção de fibrose significativa em hepatite crônica B

A EHT é o método mais validado, principalmente para diagnosticar fibrose avançada e cirrose

As diferentes fases da hepatite crônica B exigem abordagem individualizada

Na hepatite crônica B, a elastografia por SW pode ser utilizada através de diferentes aparelhos, cada um deles com pontos de corte distintos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Mani H, Kleiner DE. Liver biopsy findings in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl):S61-71. doi: 10.1002/hep.22930.

2 - Li Y, Huang YS, Wang ZZ, et al. Systematic review with meta-analysis: The diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:458–469.

3 - European Association for Study of LiverAsociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264

4 - Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chan HL. Development of a noninvasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1095–1103.

5 – Xu X-Y, Wang W-S, Zhang Q-M, Li J-L, Sun J-B, Qin T-T, et al. Performance of common imaging techniques vs serum biomarkers in assessing fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2019 Aug 6;7(15):2022-2037. doi: 10.12998/wjcc. v7.i15.2022.

6 - Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in



chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2009 Jan;16(1):36-44. doi: 10.1111/j.1365-2893.2008.01037.x. Epub 2008 Jul 28.

7 - Castéra L, Bernard PH, Le Bail B, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther.* . 2011 Feb;33(4):455-65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04547.x.

8 - Maimone S, Calvaruso V, Pleguezuelo M, et al. An evaluation of transient elastography in the discrimination of HBeAg-negative disease from inactive hepatitis B carriers. *J Viral Hepat.* 2009 Nov;16(11):769-74. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01120.x. Epub 2009 Aug 26.

9 – Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology.* 2008 Feb;47(2):380-4. doi: 10.1002/hep.22007.

10 - European Association for the Study of the Liver. Practice Guideline. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18.

11 - Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Clinical factors associated with liver stiffness in hepatitis B e antigenpositive chronic hepatitis B patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:227–233.

12 - Piscaglia F, Marinelli S, Bota S, et al. The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: current status and future perspectives. *Eur J Radiol* 2014;83:450–455.

13 - Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) – A new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Med Ultrasonography* 2010;12:26–31.

14 - Bohte AE, de Niet A, Jansen L, et al. Noninvasive evaluation of liver fibrosis: a comparison of ultrasound-based transient elastography and MR elastography in patients with viral hepatitis B and C. *Eur Radiol* 2014;24:638–648.

15 – Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a



systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason.* 2017 Jan 31;19(1):23-31. doi: 10.11152/mu-942.

16 – Gao Y, Zheng J, Liang P, et al. Liver Fibrosis with Two-dimensional US Shear-Wave Elastography in Participants with Chronic Hepatitis B: A Prospective Multicenter Study. *Radiology.* 2018 Nov;289(2):407-415. doi: 10.1148/radiol.2018172479. Epub 2018 Jul 24.

17 – Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):260-272. doi: 10.1002/hep.29179.

DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

Estudos que avaliam métodos de elastografia hepática em pacientes com doença hepática alcoólica (DHA) são escassos^{1,2} e não há diretrizes disponíveis sobre seu uso neste contexto.

Embora os pontos de corte diagnósticos para fibrose em estágio inicial (F1 e F2) sejam semelhantes para todas as doenças hepáticas¹⁻³, o ponto de corte para fibrose avançada (F3) é notavelmente maior na doença hepática relacionada ao álcool (11,0 a 11,6 kPa) do que, por exemplo, na infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC)(9,0 a 9,6 kPa)^{4,5}. A diferença é ainda maior para cirrose (F4), com pontos de corte que variam entre 19,5 e 22,6 kPa em DHA em comparação com 12,5 a 14,6 kPa na hepatite crônica pelo VHC^{4,5}.

Outro fator que pode influenciar positivamente o resultado da elastografia é o efeito da abstinência de álcool sobre os valores de aminotransferases e a rigidez hepática. Marcellin e cols³ demonstrou a diminuição do resultado da elastografia uma semana após a retirada do álcool, afetando a confiabilidade diagnóstica das medições de fibrose durante a ingestão alcoólica abusiva. Outro estudo confirmou os achados de Marcellin e cols ao



demonstrar que a presença de hepatite alcoólica pode afetar substancialmente a rigidez do fígado, superestimando o diagnóstico de fibrose hepática, especialmente se a concentração de bilirrubinas é elevada⁶.

Em metanálise publicada recentemente⁷ foram avaliados os pontos de corte específicos para fibrose hepática em pacientes com DHA e o efeito da concentração de aspartato aminotransferase (AST) e da concentração de bilirrubina. Foram analisados 10 estudos perfazendo um total de 1026 pacientes. Os pontos de corte foram 7,0 kPa (AUROC 0,83) para fibrose $F \geq 1$; 9,0 kPa (AUROC 0,86) para $F \geq 2$; 12,1 kPa (AUROC 0,90) para $F \geq 3$; e 18,6 kPa (AUROC 0,91) para F4. As concentrações de AST e bilirrubina desempenharam papel significativo na rigidez do fígado, sendo as maiores concentrações associadas a valores mais elevados de elastografia hepática ($p < 0,0001$), e com pontos de corte mais elevados para a identificação de todos os estágios de fibrose. Concluem que na DHA, a avaliação de fibrose através de EHT deve considerar as concentrações de AST e bilirrubinas através da utilização de pontos de corte de rigidez hepática especificamente ajustados.

O *guideline* da *American Gastroenterological Association (AGA)*⁸ recomenda que em adultos com DHA, é possível diagnosticar acuradamente cirrose com um ponto de corte de $12,5 \pm 1,0$ kPa. No entanto, o melhor ponto de corte ainda deve ser estabelecido.

A diretriz da *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)*⁹ sobre métodos não invasivos, recomenda que a EHT pode ser usada para excluir cirrose em pacientes com DHA, desde que a hepatite alcoólica não esteja presente. Além disso, não há evidências para recomendar o uso da EHT na avaliação de prognóstico ou monitorização, bem como para prever a existência de varizes ou o gradiente de pressão venosa hepática em pacientes com DHA. Em pacientes abstinentes (0,5 a 4 semanas) há nítida redução dos valores da EHT, associada à normalização das aminotransferases. Por outro lado, o desempenho diagnóstico da EHT diminui se os valores de AST forem superiores a 100-150 UI/L.

A EHT pode ser útil para diagnosticar cirrose com ponto de corte de $12,5 \pm 1,0$ kPa, mas o melhor ponto de corte ainda deve ser estabelecido



A EHT pode ser usada para excluir cirrose, desde que hepatite alcoólica não esteja presente

A avaliação de fibrose através da EHT deve considerar as concentrações de AST e bilirrubinas

A avaliação de fibrose através da EHT deve considerar o período de abstinência alcoólica

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1188–98.
- 2) Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008; 49: 1062–68.
- 3) Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29: 242–47
- 4) Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343-50.
- 5) Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):48-54. doi: 10.1002/hep.20506.
- 6) Trabut JB, Thepot V, Nalpas B, et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 1407–11.
- 7) Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:614-625.



Sociedade Brasileira de Hepatologia
Desde 1967

8) Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, et al. AGA - American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology* 2017;152:1544-1577.

9) Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines (EFSUMB). *Ultraschall in Med* 2017;38:e16-e47.