



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

O papel da Elastografia Hepática Transitória na avaliação da Esteatose Hepática Não-Alcoólica

Márcia Cruz Mourão

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Rui Miguel Monteiro Ramos

Covilhã, Março 2017

Dedicatória

Aos meus pais, irmã e avós.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Rui Miguel Monteiro Ramos, pela oportunidade e privilégio de poder usufruir da sua competência científica, por toda a disponibilidade demonstrada, pelos conselhos e críticas construtivas, pela exigência e orientação na elaboração desta dissertação.

Aos meus pais e irmã pela confiança, motivação e apoio incondicional.

Ao meu namorado pela compreensão, atenção e apoio de todos os dias.

Aos meus amigos por contribuírem, significativamente, para o meu crescimento pessoal e profissional.

Resumo

No mundo atual, a prevalência da obesidade tem aumentado, sendo que a epidemiologia das doenças tem sofrido grandes alterações. Nesta sequência, verifica-se uma crescente incidência da Esteatose Hepática Não-Alcoólica. Esta doença varia desde a esteatose simples (com um curso maioritariamente benigno) até à esteato-hepatite não-alcoólica, que por sua vez pode evoluir para cirrose. Assim, é de interesse médico detetar precocemente a presença de esteato-hepatite não-alcoólica, de forma a prevenir posteriores complicações.

A biópsia hepática é o *Gold standard* para caracterização histológica. No entanto, sendo um meio invasivo e associado a diversas complicações, surge a necessidade de equacionar a utilização de outros meios complementares de diagnóstico, especialmente: ecografia hepática, tomografia computadorizada sem contraste, elastografia hepática transitória, imagem de impulso da força de radiação acústica, espectroscopia por ressonância magnética e elastografia por ressonância magnética.

Esta revisão pretende analisar e comparar os meios diagnósticos anteriormente referidos, tendo especial atenção ao papel da elastografia hepática transitória na avaliação da esteatose hepática não-alcoólica, visto ser uma técnica relativamente recente e promissora.

Palavras-Chave

Esteatose Hepática Não-Alcoólica; Esteato-hepatite não-alcoólica; Elastografia Hepática transitória; FibroScan.

Abstract

In the world today, the prevalence of obesity has increased, and the epidemiology of diseases has undergone major changes. In this sequence, there is an increasing incidence of Non-Alcoholic Hepatic Steatosis. This disease ranges from simple steatosis (with a mostly benign course) to non-alcoholic steatohepatitis, which in turn can progress to cirrhosis. Thus, it is of medical interest to detect the presence of non-alcoholic steatohepatitis early in order to prevent further complications.

Liver biopsy is the gold standard for histological characterization. However, being an invasive means and associated with several complications, there is a need to consider the use of other complementary means of diagnosis, especially: hepatic ultrasound, computed tomography without contrast, transient hepatic elastography, acoustic radiation force impulse, magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance elastography.

This review intends to analyze and compare the diagnostic means previously mentioned, paying special attention to the role of transient hepatic elastography in the evaluation of non-alcoholic liver steatosis, since it is a relatively recent and promising technique.

Keywords

Non-Alcoholic Hepatic Steatosis; non-alcoholic steatohepatitis; transient hepatic elastography; FibroScan.

Índice

Dedicatória	II
Agradecimentos	III
Resumo	IV
Abstract	V
Lista de Figuras	VII
Lista de Tabelas	VIII
Lista de Acrônimos	IX
1- Introdução	1
1.1- Considerações gerais	1
1.2- Epidemiologia	2
1.3- História natural	2
1.4- Patogênese	3
1.5- Diagnóstico	4
1.5.1- Análise laboratoriais	4
1.5.2- Ecografia Hepática	5
1.5.3- Elastografia Hepática	5
1.5.4- Biópsia Hepática	5
1.5.5- Tomografia Computorizada	6
1.5.6- Ressonância Magnética	6
1.6- Manifestações Clínicas	6
1.7- Complicações	7
1.8- Tratamento	7
2- Metodologia	8
3- Resultados	9
3.1- Elastografia Hepática Transitória	9
3.1.1- Aplicação clínica e técnica	9
3.1.2- Vantagens	13
3.1.3- Limitações	14
3.1.4- Sonda M e XL	16
3.1.5- Papel no Futuro	20
3.2- Elastografia Hepática Transitória VS Ecografia Hepática	20
3.3- Elastografia Hepática Transitória VS Biópsia Hepática	22
3.4- Elastografia Hepática Transitória VS Tomografia Computorizada	23
3.5- Elastografia Hepática Transitória VS Ressonância Magnética	24
3.6- Elastografia Hepática Transitória VS ARFI	26
4- Discussão	28
5- Conclusão	31
Referências bibliográficas	33

Lista de Figuras

Figura1: Equipamento Fibroscan e o princípio de funcionamento da TE

9

Lista de Tabelas

Tabela 1: Causas alternativas de esteatose hepática	1
Tabela 2: Relação entre o grau de fibrose, o LSM obtido em kPa, a sensibilidade, a especificidade e AUROC	11
Tabela 3: Condições que diminuem a acuidade da TE	15
Tabela 4: Diferenças entre a sonda M e XL	16
Tabela 5: Comparação entre as taxas de sucesso das sondas M e XL	19
Tabela 6: Cut-offs de rigidez hepática em kPa propostos para a sonda M e XL	19
Tabela 7: Comparação entre o CAP e a ecografia consoante os graus de esteatose hepática	21
Tabela 8: Aplicação, riscos e custos de cada meio complementar de diagnóstico	28
Tabela 9: Comparação entre os meios complementares de diagnóstico	29

Acrónimos

NAFLD	Esteatose hepática não-alcoólica
NASH	Esteato-hepatite não-alcoólica
HCC	Carcinoma Hepatocelular
SM	Síndrome metabólica
VF	Gordura visceral
WC	Perímetro abdominal
TNF- α	Fator de necrose tumoral
SAT	Tecido adiposo subcutâneo
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
IR	Resistência à insulina
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
FFA	Ácidos Gordos Livres
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
NAS-score	Score de atividade da NAFLD
TE	Elastografia hepática transitória
RM	Ressonância Magnética
MRE	Elastografia por Ressonância Magnética
LSM	Valores de rigidez hepática
CAP	Parâmetro de atenuação controlado
TC	Tomografia Computorizada
DM	Diabetes Mellitus
VCTE	Elastografia transitória controlada por vibração
HARI	Índice de resistência da artéria hepática
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
AUROC	Área sob a curva ROC
ROC	Características de funcionamento do recetor
HU	Escala de Hounsfield

Capítulo 1. Introdução

Secção 1.1. Considerações gerais

A Esteatose hepática não-alcoólica (NAFLD) constitui a causa mais comum de doença hepática crónica no mundo⁽¹⁾. O espectro da doença varia desde a esteatose simples (acumulação de triglicéridos no fígado) até à esteato-hepatite não-alcoólica (NASH), que por sua vez aumenta o risco de desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC)⁽²⁾.

A definição da NAFLD baseia-se presença de $\geq 5\%$ dos hepatócitos infiltrados com gordura em exames imagiológicos ou histologicamente⁽³⁾ e na exclusão de doença hepática alcoólica significativa ($>20\text{g}/\text{dia}$ no homem e $>10\text{g}/\text{dia}$ na mulher), bem como de outras doenças hepáticas crónicas concomitantes (vírus da hepatite B e C) e história medicamentosa de fármacos indutores de esteatose (amiodarona, glicocorticóides), que podem simular as características histopatológicas da doença^(2,4). A tabela 1 ilustra alguns exemplos de outras causas de esteatose hepática.

Tabela 1. Causas alternativas de esteatose hepática⁽⁴⁾

Causas alternativas de esteatose hepática
Doença hepática alcoólica
Hepatite C (particularmente genótipo 3)
Erros inatos do metabolismo: <ul style="list-style-type: none">- Abetalipoproteinemia- Galactosemia- Doença de armazenamento do glicogénio- Intolerância hereditária à frutose- Homocistinúria- Doença de Wilson
Medicamentos: <ul style="list-style-type: none">- Doxiciclina- Tetraciclina- Amiodarona- Glicocorticóides- Estrogénios
Procedimentos cirúrgicos: <ul style="list-style-type: none">- Bypass gástrico- Bypass jejunoileal- Ressecção extensiva do intestino delgado
Síndrome de Reye
Esteatose hepática aguda da gravidez
Síndrome HELLP (anemia hemolítica, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas diminuídas)
Outras: lipodistrofia, nutrição parenteral, crescimento bacteriano, doença inflamatória intestinal, inanição

Secção 1.2. Epidemiologia

A prevalência da NAFLD (cerca de 25% em todo o mundo ⁽⁵⁾) está fortemente relacionada com a obesidade ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) e resistência à insulina (IR)⁽⁴⁾, sendo influenciada pela idade, género, etnia, presença de apneia do sono, disfunções endócrinas (hipotireoidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo, e síndrome do ovário poliquístico)⁽¹⁾ e pela presença do gene PNPLA3⁽⁶⁾. Desta forma, a presença de NAFLD aumenta com a idade (40-60 anos) e comporta-se de forma diferente consoante o género, com resultados controversos em diferentes estudos^(1,7).

Na América do Norte estima-se que a prevalência de NAFLD na população geral esteja entre os 27% e os 34%. Esta aumenta entre os obesos mórbidos ($IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$) para 75%-92%, e em pacientes com DM tipo 2 para 60-70%.⁽³⁾ Para além disso existem diferenças étnicas, em que os afro-americanos apresentam baixa prevalência (~25%), os americanos caucasianos apresentam prevalência intermédia (~33%) e os americanos hispânicos apresentam grande prevalência (~50%)⁽⁴⁾. Na Europa a prevalência é cerca de 25%, com a Roménia a apresentar 8% e a Grécia com 45%. Enquanto isso, na Ásia a prevalência varia entre os 15% e 20%, com taxas mais altas nas áreas urbanas⁽³⁾.

Relativamente à incidência não existem dados precisos, talvez devido ao facto da NAFLD ser uma doença silenciosa que é descoberta acidentalmente. No entanto, tendo em conta o aumento da prevalência da obesidade supõe-se que a incidência NAFLD também esteja a aumentar⁽³⁾.

Secção 1.3. História Natural

O espectro da esteatose hepática não-alcoólica engloba a esteatose simples, que apresenta com um curso essencialmente benigno, e a NASH que corresponde à esteatose, inflamação e necrose dos hepatócitos (alterações estimuladas pelo stress oxidativo e citocinas). A NASH pode seguir três percursos: melhorar para esteatose simples ou histologia normal, permanecer estável por anos ou progredir com a formação de tecido fibroso, que culmina na presença de cirrose. Quando a cirrose é desenvolvida, a incidência anual de cancro é 1%. Contudo, o HCC e o colangiocarcinoma intra-hepático foram evidenciados em doentes sem cirrose, o que pode sugerir a NAFLD como condição pré-maligna⁽⁴⁾.

Entre os pacientes obesos a prevalência de NAFLD é 60% ⁽⁸⁾. A NASH está presente em cerca de 25% dos indivíduos com NAFLD, enquanto a cirrose ocorre em 6% destes. O risco de desenvolver fibrose hepática avançada é maior em pacientes que apresentam NASH com idade >45-50 anos e sobrepeso/obesos ou com Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, e $AST/ALT > 1$ ^(3,4). Cerca de 25% dos doentes com NASH desenvolve cirrose ⁽⁹⁾. A prevalência média de NASH em pacientes obesos varia entre 10-56%⁽¹⁰⁾.

Estudos demonstram que a esteatose simples, contrariamente ao que se pensava, pode progredir para NASH e fibrose clinicamente significativa, e que a maioria dos pacientes com NAFLD estão em risco de doença hepática progressiva a longo prazo⁽¹¹⁾.

Secção 1.4. Patogénese

A NAFLD é considerada como a manifestação hepática da síndrome metabólica (SM), definida pela presença de três ou mais componentes definidos pelo *Adult Treatment Panel (ATP III)* do Programa Nacional de Educação de Colesterol nos EUA: 1- Perímetro abdominal aumentado (>102 cm em homens e >88 cm em mulheres); 2 - Triglicéridos aumentados (≥ 150 mg/dl); 3 - HDL-Chol diminuído (<40mg/dl em homens e <50mg/dl em mulheres); 4 - Pressão arterial elevada (≥ 130 mmHg sistólica ou ≥ 85 mmHg diastólica ou uso de anti-hipertensores); 5 - Glicose em jejum elevada (≥ 100 mg/dl ou uso de medicação para a hiperglicemia)⁽⁴⁾. Desta forma, uma característica importante da NAFLD é a associação consistente com Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, hiperlipidémia, hipertensão e obesidade (considerada como um estado crónico de inflamação de baixo grau)^(1,12).

A obesidade ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), particularmente a gordura visceral (VF), é um preditor importante de resistência à insulina (IR), sendo considerada o fator desencadeante para o desenvolvimento da SM, bem como das suas complicações, nomeadamente o risco cardiovascular elevado e NAFLD⁽³⁾. A prevalência desta “epidemia global” e a sua associação com o desenvolvimento de NASH apresentam disparidades étnicas⁽¹²⁾. Dois estudos longitudinais ecológicos “San Antonio Heart Study” e “Resistance Atherosclerosis Study” demonstraram uma associação forte entre o IMC (índice de massa corporal) e a SM, de tal forma que: os pacientes obesos têm um risco 3 a 8 vezes comparativamente aos indivíduos com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ ⁽¹²⁾.

O perímetro abdominal (WC) é usado como marcador da gordura visceral, contudo pode não discriminar, suficientemente o tecido adiposo subcutâneo (SAT) da VF, sendo também afetado pelo género do paciente⁽¹⁰⁾. A VF, por sua vez, é mais resistente à ação da insulina, o que causa um aumento da lipólise e prejudica a esterificação dos ácidos gordos livres (FFA). Estes FFA alcançam o fígado através da veia porta, aumentando a gliconeogénese hepática, inibindo a extração de insulina pelo fígado e a captação de glicose estimulada pela insulina, inibindo a síntese de glicogénio no músculo esquelético, estimulando a síntese de VLDL pelo fígado e aumentando a secreção de insulina pelo pâncreas⁽¹³⁾.

A distribuição da gordura tem um papel mais importante para o desenvolvimento de IR que o IMC. Da mesma forma, a esteatose hepática apesar de se correlacionar com o IMC, apresenta uma relação mais forte com a VF⁽¹⁾.

Desta forma, considera-se que a patogénese da NAFLD esteja relacionada com a resistência à insulina (IR)⁽²⁾. A IR pode causar, a longo prazo, DM tipo 2 (fator de risco major para

NAFLD), doenças cardiovasculares e algumas doenças malignas associadas à obesidade, por exemplo o HCC. Segundo *Francanzani et al.* e *Mofrad et al.* a IR pode causar um aumento da alanina aminotransferase (ALT) plasmática em adultos⁽²⁾. A severidade da IR correlaciona-se com a histologia do fígado em pacientes com NAFLD⁽²⁾.

Para além disso, o tecido adiposo é capaz de produzir diversas adipocinas metabolicamente ativas que regulam o metabolismo lipídico, bem como a glicose periférica e hepática, sendo estas: a leptina, a adiponectina, o fator de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a resistina. Enquanto o SAT exprime predominantemente leptina e adiponectina, a VF exprime preferencialmente TNF- α e IL-6 (citocinas pró-inflamatórias) o que a torna mais propensa a contribuir para a patogénese da NAFLD, já que estas adipocinas promovem a resistência à insulina⁽¹⁴⁾. O TNF- α tem ação oposta à adiponectina e suprime a sua produção, de tal forma que em pacientes obesos com NAFLD os seus níveis estão diminuídos^(1,14).

Secção 1.5. Diagnóstico

Para o diagnóstico de esteatose hepática não-alcoólica é necessária a demonstração da ausência de consumo alcoólico significativo, bem como a exclusão de outras causas de esteatose e de lesão hepática. Assim, a história clínica, o exame físico, os exames imagiológicos (ecografia, TC, RM, elastografia hepática) e os testes sanguíneos permitem estabelecer a hipótese diagnóstica e a exclusão de outras doenças hepáticas⁽⁴⁾.

Apesar de ser facilmente diagnosticada a presença de NAFLD, é de extrema importância o estadiamento da doença, uma vez que este orienta o tratamento e o prognóstico. Assim, o objetivo é distinguir os pacientes com esteatose simples dos com NASH, e dentro destes quais apresentam fibrose avançada⁽⁴⁾.

1.5.1. Análises laboratoriais

Laboratorialmente, as enzimas hepáticas estão aumentadas em 20% dos pacientes com NAFLD⁽¹⁾. As aminotransferases (ALT e AST) são comumente utilizadas no rastreio de doenças hepáticas. No entanto, os seus níveis tendem a flutuar, podendo estar normais e existir doença⁽³⁾. Para além disso, os indicadores de função hepática podem estar normais até estados avançados de fibrose: bilirrubina, tempo de protrombina e albumina⁽⁴⁾. A ferritina sérica está comumente elevada na NAFLD porque a inflamação sistémica aumenta as reservas de ferro⁽¹⁵⁾.

Outro marcador sérico que pode diagnosticar NASH com acuidade moderada é a citoqueratina-18 (CK-18), um marcador de apoptose⁽¹⁶⁾.

O score de fibrose NAFLD compreende: idade, IMC, hiperglicemia, plaquetas, albumina, ALT e AST⁽¹⁶⁾. Este score prediz com acuidade a presença ou ausência de fibrose avançada na NAFLD se >0.676 ou <-1.455 , respetivamente⁽¹⁷⁾.

O “steato test” mede a esteatose hepática e inclui: alfa2-macroglobina, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina total, AST, ALT, GGT, glicose em jejum, colesterol total e triglicerídeos, parâmetros ajustados ao peso, altura, idade e género⁽¹⁸⁾.

1.5.2. Ecografia hepática

Numa primeira fase pode ser realizada uma ecografia, contudo esta apresenta uma sensibilidade limitada quando a esteatose é inferior a 30% (comprovada na biópsia) e em obesos mórbidos, devido à pobre janela acústica⁽¹⁹⁾.

A acumulação de vacúolos de gordura no fígado causa hiperecogenicidade ou “bright liver” com atenuação posterior, devido à reflexão de ultrassons pelo parênquima hepático. A presença de fibrose também aumenta a ecogenicidade, o que diminui a precisão da ecografia⁽²⁰⁾.

1.5.3. Elastografia hepática

A Elastografia Hepática Transitória (TE) permite avaliar a elasticidade do parênquima hepático, que varia consoante a presença de inflamação e o grau de fibrose, através de ondas de ultrassom. Assim, enquanto a rigidez do fígado avaliada através da TE permite estimar a severidade da fibrose hepática nos pacientes com NASH, a biópsia confirma e avalia a severidade da fibrose⁽²¹⁾.

A elastografia por ressonância magnética (MRE) é uma aplicação promissora da Ressonância Magnética (RM), útil no estudo das propriedades elásticas da região de interesse do parênquima hepático⁽²²⁾.

A imagem de impulso da força de radiação acústica (ARFI) está acoplada ao sistema de ecografia e utiliza pulsos acústicos de alta intensidade para gerar movimentos nos tecidos, que resultam na propagação de uma onda de cisalhamento e, assim, permitir a avaliação da rigidez hepática⁽²³⁾.

1.5.4. Biópsia hepática

A avaliação final do grau de esteatose hepática requer a biópsia hepática, sendo esta o *Gold standard*, principalmente porque não se conhece nenhuma técnica não invasiva capaz de detetar inflamação/fibrose (NASH), distinguindo-a da esteatose simples⁽²¹⁾. Assim, a biópsia

confirma o diagnóstico, o estágio da doença, exclui outras doenças e determina a necessidade de tratamento urgente⁽²²⁾.

Neste sentido, histologicamente pode verificar-se a presença de esteatose: grau S0(<5% de esteatose macrovesicular), grau S1(5-33%), grau S2(34-66%) e grau S3(>66%); inflamação lobular, hepatócitos balonizados e fibrose: estágio 0, 1a (perissinusoidal leve), 1b (perissinusoidal moderada), 1c (somente fibrose portal/periportal), 2 (perissinusoidal e portal/periportal), 3 (fibrose em ponte ou septal),4 (cirrose)⁽²⁾. A fibrose significativa é considerada quando F \geq 2 e a fibrose severa quando F \geq 3⁽²⁴⁾.

O score de atividade da NAFLD (NAS-score) varia entre 1 a 8 e é obtido através da soma dos scores da esteatose (0-3), inflamação lobular (0-3) e hepatócitos balonizados (0-2)⁽²⁾. A fibrose não está incluída, uma vez que é menos reversível que os parâmetros anteriormente citados e é o resultado da atividade da doença⁽²³⁾. Desta forma, scores entre 0-2 são considerados como esteatose simples e entre 5 e 8 são considerados como diagnóstico de NASH⁽²⁾. Este score não tem função diagnóstica, sendo importante na avaliação quantitativa das alterações histológicas ao longo do desenvolvimento da doença⁽³⁾.

1.5.5. Tomografia Computorizada (TC)

A TC sem contraste apresenta uma boa performance diagnóstica para a esteatose macrovesicular hepática moderada a severa (>30%)⁽²²⁾. Contudo, a acuidade para detetar esteatose leve é diminuta, especialmente na presença de outras doenças hepáticas que podem alterar os valores de atenuação do parênquima⁽²²⁾. A TC não avalia a inflamação nem a fibrose⁽¹⁵⁾.

1.5.6. Ressonância Magnética (RM)

A espectroscopia por RM é uma técnica com uma enorme sensibilidade para detetar esteatose hepática⁽²⁵⁾.

Secção 1.6. Manifestações clínicas

Relativamente à clínica, a maioria dos pacientes são assintomáticos, apesar de alguns poderem apresentar fadiga, dispepsia, dor abdominal vaga no quadrante superior direito e hepatoesplenomegalia^(1,4). Outros pacientes podem apresentar estigmas de doença hepática crónica (aranhas vasculares e eritema palmar) e, numa minoria, com NAFLD avançada, as complicações de doença hepática terminal podem ser o achado inicial (características de hipertensão portal como ascite e varizes esofágicas)⁽⁴⁾.

A obesidade está presente em 50-90% dos pacientes, no entanto a maioria também apresenta outros componentes da SM⁽⁴⁾.

Secção 1.7. Complicações

A NAFLD aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, DM tipo 2, obesidade, apneia obstrutiva do sono, doença renal crónica, cancro colorectal, osteoporose, psoríase, disfunção tiróidea e complicações após cirurgia hepática major ^(1,3,4).

Apesar da progressão da doença para NASH e, posteriormente, para cirrose e HCC, a maioria das mortes em pacientes com NAFLD são de causa cardíaca ⁽³⁾. A mortalidade devido a causa hepática é 6 vezes superior nos doentes com NASH, daí a importância de encontrar um método que detete esta condição clínica o mais precocemente possível ⁽²⁶⁾.

Secção 1.8. Tratamento

A abordagem terapêutica deve abranger: terapia específica da NAFLD, comorbilidades e complicações (cirrose, hipertensão portal, cancro) ⁽⁴⁾.

Relativamente ao tratamento específico, este é direcionado aos fatores de risco (obesidade, IR, dislipidemia, SM) e consiste numa dieta alimentar e exercício físico com o objetivo de perder peso ⁽⁴⁾. Num estudo realizado em Hong Kong, comprovou-se a eficácia de um programa de modificação de estilos de vida, durante 12 meses, na redução e normalização da gordura hepática em pacientes com NAFLD, comparativamente aos cuidados usualmente aconselhados aquando das consultas de seguimento (prática de exercício físico durante 30 minutos, 3 vezes por semana, e diminuição do consumo de hidratos de carbono e gorduras) ⁽²⁷⁾.

Muitos estudos indicam que modificações nos estilos de vida podem melhorar as aminotransferases séricas e a esteatose hepática, com uma perda de pelo menos 3-5% do peso corporal, sendo necessária uma perda maior (até 10%) para melhorar a esteato-hepatite ⁽⁴⁾.

Para a NASH ou fibrose hepática podem ser utilizados fármacos (vitamina E, pioglitazona), para além das intervenções no estilo de vida e do controlo dos fatores de risco metabólico, contudo o seu uso permanece controverso. Outras opções de tratamento de NAFLD são a cirurgia bariátrica e o transplante hepático ⁽¹⁹⁾. Nos EUA NAFLD é, atualmente, a 2ª indicação para transplante hepático e presume-se que em 2030 seja a principal indicação ⁽¹¹⁾.

A relevância desta dissertação advém da importância clínica da NAFLD e da necessidade de um meio diagnóstico que detete precocemente NASH sem os riscos da biópsia hepática.

Capítulo 2. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) usando os seguintes termos de pesquisa: “fat liver disease”, “non-alcoholic fatty liver”, “fibroscan”, “transient elastography”, “transiente elastography in NASH”. Foram utilizados artigos escritos em português ou inglês, exclusivamente. As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, tendo sido dada preferência aos artigos mais recentes (desde 2007). Foram, também, tidos em conta outros trabalhos mencionados nas bibliografias dos artigos obtidos, cujo interesse se mostrou pertinente. Foram ainda consultados livros de texto especializados.

Capítulo 3. Resultados

3.1. Elastografia Hepática transitória

3.1.1. Aplicação clínica e a técnica

A elastografia transitória hepática (TE) é uma técnica não-invasiva desenvolvida para o estudo da elasticidade hepática. O Fibroscan, fabricado pela empresa francesa Echosens, foi o primeiro dispositivo desenvolvido para medir a elasticidade hepática como alternativa à biópsia⁽²⁸⁾.

Esta técnica utiliza uma sonda transdutora de ultrassom, montada sobre um vibrador axial que emite vibrações indolores de baixa amplitude (2mm) e baixa frequência (50Hz), que por sua vez são transmitidas pelo transdutor induzindo ondas de cisalhamento elásticas, que se propagam para o tecido envolvente. As aquisições pulso-eco são utilizadas para seguir a propagação da onda, bem como medir a sua velocidade, que está relacionada diretamente com a rigidez dos tecidos, ou seja, quanto mais rígido for o tecido (maior grau de fibrose) mais rápida é a propagação das vibrações^(29,30).

O equipamento do Fibroscan é composto pelo sistema de ultrassom agrupado a uma central eletrônica de processamento de dados juntamente com uma, duas ou três sondas ecográficas específicas para adultos, crianças ou obesos⁽³⁰⁾. A figura 1 ilustra o equipamento referido bem como o modo de funcionamento da elastografia transitória que será seguidamente descrito.

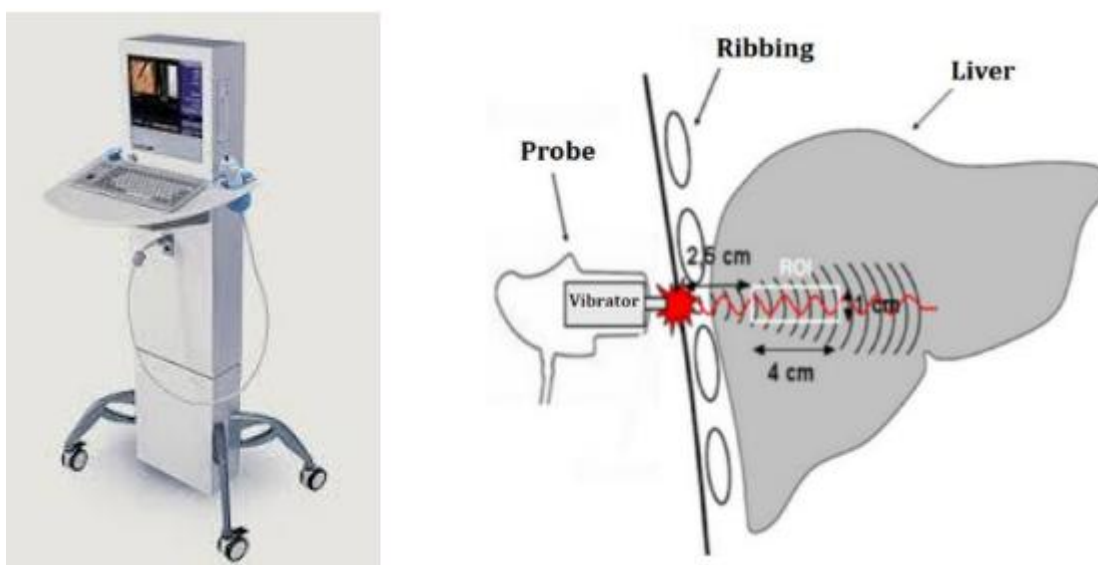


Figura 1. Equipamento Fibroscan e o princípio de funcionamento da TE⁽³¹⁾

Com o paciente em decúbito dorsal e com o braço direito em abdução máxima, numa maca, coloca-se a sonda transdutora, coberta com um gel, perpendicularmente sobre a pele dos espaços intercostais por cima do lobo direito do fígado. A intersecção entre a linha axilar média e a linha paralela ao rebordo costal, ao nível do apêndice xifoide serve como ponto de referência⁽³²⁾.

Uma vez localizada, com o auxílio do modo M (“*Motion*”) ou MT (“*Time-Motion*”) de ultrassom, a área de medição (porção de parênquima de pelos menos 6 cm de espessura e sem grandes estruturas vasculares e ósseas) inicia-se a prova. Para que esta seja bem sucedida são necessários, pelo menos, 10 disparos válidos com uma taxa de sucesso $\geq 60\%$ e com uma amplitude interquartil inferior a 30% ⁽³³⁾. As aquisições incorretas (forma da vibração não correcta ou perda do seguimento da propagação da vibração) são automaticamente eliminadas pelo software, ocorrendo o mesmo quando a pressão do transdutor sobre a pele for demasiado intensa⁽³²⁾.

Quando nenhuma medição é válida após pelo menos 10 disparos considera-se a medição como falhada, caso existam medições válidas, no entanto estas sejam inferiores a 10 ou a taxa de sucesso inferior a 60% e/ou amplitude interquartil $\geq 30\%$ considera-se a medição como insegura⁽³⁴⁾.

Os valores de rigidez hepática (LSM) obtidos no Fibroscan podem variar entre 2,5 e 75,0 kPa (kilopascal). O valor final corresponde à mediana das medições válidas, sendo considerada representativa da elasticidade hepática. A taxa de sucesso é calculada pela divisão entre o número de medições válidas pelos número de medições efetuadas⁽³²⁾.

Segundo um estudo realizado por S.Petta e colaboradores, o valor “cut-off” da medição da rigidez hepática para classificar como positivo o teste é 7,9 kPa (kilopascal)⁽³⁵⁾.

Wong *et al* propuseram 3 categorias de acordo com os valores obtidos no Fibroscan: rigidez hepática $< 7,9$ kPa (ausência de fibrose severa), valores entre 7,9 e 9,6 kPa (conhecida como “zona cinzenta” na qual é recomendada a biópsia hepática) e valores superiores a 9,6 kPa (fibrose severa)⁽³⁶⁾. Assim, quando a rigidez hepática apresenta $\geq 7,9$ kPa deve ser realizada uma biópsia hepática⁽³⁶⁾. Com um *cut-off* de 7.9 kPa, a sensibilidade, especificidade, o VPP e VPN para $\geq F3$ é, respetivamente, 91%,75%,52% e 97%. Com VPP baixo e VPN alto, a TE é útil como rastreio, ao excluir fibrose avançada⁽¹⁵⁾. A tabela 2 representa a relação entre o grau de fibrose, o LSM obtido em kPa, a sensibilidade, a especificidade e AUROC.

Tabela 2. Relação entre o grau de fibrose, o LSM obtido em KPa, a sensibilidade, a especificidade e AUROC (16)

Grau de fibrose	Cut-off (kPa)	Sensibilidade	Especificidade	AUROC
F \geq 2	6.7-7.7	67-94%	61-84%	0.79-0.87
F \geq 3	8.0-10.4	65-100%	75-97%	0.76-0.98
F4	10.3-17.5	78-100%	82-98%	0.91-0.99

Os resultados de vários estudos indicam que a TE é excelente para diagnosticar F \geq 3 (sensibilidade:85%, especificidade:82%) e F4 (sensibilidade:92%, especificidade:92%), e apresenta acuidade moderada para F \geq 2 (sensibilidade:79%, especificidade:75%)⁽¹⁶⁾.

Os valores cut-off são estabelecidos de forma a permitir a localização em estádios histológicos de fibrose com alta acuidade. Neste sentido, num estudo o *cut-off* de 12.5 kPa tem sido aceite para a discriminação entre a fibrose hepática (F1-3) e a cirrose (F4), e com LSM <6kPa considera-se um fígado normal⁽³⁷⁾.

A Elastografia Transitória Controlada por Vibração (VCTE) é a nova aplicação da TE que permite calcular o Parâmetro de Atenuação Controlado (CAP). Este parâmetro estima a atenuação que os ultrassons sofrem ao se propagarem no parênquima hepático com esteatose. O CAP correlaciona-se com o grau de esteatose, e é capaz de diferenciar satisfatoriamente os graus de severidade da esteatose e de detetá-la nas fases iniciais⁽³⁸⁾. Estudos demonstraram que o CAP é capaz de detetar esteatose hepática quando esta ocupa pelo menos 5% do fígado⁽²⁸⁾.

Os valores de CAP, medidos na região utilizada para a rigidez hepática e utilizando a mesma frequência de ultrassons⁽³⁹⁾, variam entre 100-400 dB/m, e representam a mediana das medições⁽⁴⁰⁾. O CAP apenas pode ser avaliado se as medições da rigidez hepática forem válidas⁽³⁹⁾. Em análises multivariadas, o CAP está associado, independentemente, ao IMC e ao número de critérios de síndrome metabólico⁽⁴⁰⁾.

Num estudo, *Hye Won Lee et al* definiram como valor *cut-off* para CAP 250 dB/m. Segundo o mesmo, apesar de a hipertensão, o tabagismo e a presença de síndrome metabólica serem preditivos de NASH, valores de CAP superiores a 250 dB/m, rigidez hepática superior a 7 kPa e ALT sérica superior a 60 IU/L predizem a presença de NASH, independentemente⁽⁸⁾. Com estes três preditores independentes, formulou-se o “CLA score” cuja precisão é aceitável (AUROC = 0.812). Com este score os pacientes com NAFLD podem ser divididos em três grupos consoante o risco de NASH: baixo, intermédio e alto, com uma prevalência de NASH respetivamente de 5%, 42,1% e 79,7%. Este score é o primeiro que permite avaliar o grau de fibrose e esteatose hepática simultaneamente usando a TE e permite distinguir esteatose simples de NASH com acuidade aceitável⁽⁸⁾.

Neste mesmo estudo, definiram os seguintes valores *cut-off* para CAP: 247 dB/m para $\geq S1$, 280 dB/m para $\geq S2$ e 300 dB/m para $S3$ ⁽⁸⁾. Por sua vez, *Raymon Kwok et al* consideraram no seu estudo: $S1= 222-232$, $S2=233-289$ e $S3\geq 290$ dB/m ⁽⁴¹⁾. Nestes estudos verificou-se que à medida que o IMC aumenta também o CAP e LSM aumentam, sendo o aumento do CAP mais prevalente, por exemplo: para $IMC\geq 30$ Kg/m² 94,7% dos pacientes têm aumento de CAP e 35,4% têm aumento de LSM ⁽⁴¹⁾.

Num estudo realizado por *Ioan Sporea et al* verificou-se que valores de rigidez hepática superiores a 10.3 kPa ($F4\geq 10.3$ kPa), sugestivos de cirrose, são mais frequentemente encontrados em pacientes com esteatose moderada e severa ($S2+S3$) do que na ausência ou presença de esteatose leve ($S0+S1$) ⁽⁴²⁾. Neste sentido, sugeriu-se que esteatose estava associada a uma mais rápida progressão da fibrose. Por outro lado, a esteatose diminui à medida que a fibrose progride na NASH, como tal o grau de esteatose avaliado pela imagiologia não deve ser considerado critério na avaliação da severidade da NAFLD ⁽⁴³⁾.

Ivana Mikolasevi et al verificaram um aumento dos valores CAP à medida que o número de componentes da SM aumentava, de tal forma que um, dois, três e quatro componentes correspondiam a cerca de 250, 275, 280 e 290 dB/m, respetivamente. Para além disso, concluíram que 90% dos doentes com NAFLD têm pelo menos um componente da SM, e 35-75% compreendem todos os componentes. Também os LSM se correlacionam com o número de componentes do SM. Ainda neste estudo, acreditam que pacientes com um componente da SM podem beneficiar com o rastreio para NAFLD com TE, uma vez que a presença deste juntamente com um valor elevado de CAP e LSM pode identificar pacientes de alto risco, que devem ser submetidos a biópsia. Assim, o CAP e o valor da rigidez poderiam ser utilizados como primeira linha (rastreio) bem como no seguimento de pacientes com NAFLD e SM ⁽¹¹⁾.

Sasso et al demonstrou uma curva AUROC de 0.91 e 0.95 para a deteção de esteatose $\geq 10\%$ e $\geq 33\%$, respetivamente ⁽⁴⁴⁾. Uma meta-análise reportou AUROC de 0.85, 0.88, e 0.87 para esteatose $\geq 11\%$, $\geq 33\%$, e $\geq 66\%$, respetivamente. Contudo, apesar do CAP estar bem correlacionado com o grau esteatose, os resultados demonstram pouca acuidade em diferenciar estádios adjacentes de esteatose hepática ⁽¹⁷⁾.

Y. Yilmaz et al demonstrou uma forte associação entre CAP e o grau da esteatose hepática na histologia, que é independente de fatores como a fibrose e a etiologia da doença hepática crónica ⁽⁴⁴⁾. Neste mesmo estudo verificou-se que o valor *cut-off* de 257 dB/m pode distinguir a esteatose significativa ($S2-S3$) de $S0$, com sensibilidade de 89%, especificidade de 83% e AUROC de 0.93 ⁽⁴⁴⁾.

Num estudo, a TE apresentou AUROC de 0.84, 0.93 e 0.95 para distinguir fibrose significativa, fibrose severa e cirrose, respetivamente ⁽⁴⁵⁾.

3.1.2. Vantagens

O Fibroscan 520, graças ao seu *software*, acopla duas funções: medição da esteatose e fibrose hepática, utilizando o CAP e o LSM, respetivamente. Apesar disso, não é capaz de avaliar a inflamação lobular e a balonização dos hepatócitos⁽²⁸⁾.

Para além de não emitir radiação ionizante, ser não invasivo, pouco dispendioso em comparação com outros métodos, independente da máquina, não sujeito à interpretação do operador (operador-independente), fácil e rápido de realizar à cabeceira do doente (menos de 5 minutos) e fornecer resultados imediatos ao médico, este meio complementar de diagnóstico tem grande reprodutibilidade em mais de 95% dos pacientes (ao contrário de outros métodos de imagem como a ecografia)^(18,28). Para além disso, é um meio de diagnóstico amplamente avaliado, disponível e com critérios de qualidade bem definidos⁽⁴⁶⁾.

A TE é capaz de diferenciar fibrose leve de fibrose avançada com uma sensibilidade de 88,9%-100% e especificidade de 75%-100%⁽⁹⁾. Assim, é muito sensível mas pouco específica, sendo muito eficaz em excluir fibrose avançada⁽⁴⁷⁾.

Num estudo, demonstrou-se que uma perda de peso de 5% está associada a uma diminuição da LSM em 6 meses de seguimento, sendo por isso um meio complementar de diagnóstico com utilidade no seguimento. Também neste estudo, um *cut-off* de 9.9kPa tem uma sensibilidade de 95% e especificidade de 77% para a presença de fibrose avançada⁽⁴⁷⁾.

Outra vantagem é a possibilidade da utilização de diferentes sondas consoante as características de cada paciente. A utilização das sondas M e XL será explicada mais adiante nesta dissertação. A sonda S foi desenvolvida para ser utilizada em crianças e adultos com estatura pequena e com um tecido subcutâneo delgado, espaços intercostais estreitos e fígados pequenos. Utiliza uma frequência de ultrassom mais alta (5 MHz) e apresenta um menor diâmetro (5mm) da sonda transdutora.⁽⁴⁸⁾ Esta sonda apresenta dois modos: S1 e S2. O modo S1 permite medições em crianças pequenas ou bebés com perímetro torácico <45cm, enquanto o modo S2 pode ser utilizado para um perímetro torácico entre 45-75cm. A profundidade explorada é 15-40mm e 20-50mm, respetivamente, para o modo S1 e S2⁽⁴⁸⁾.

Os valores da elasticidade hepática em adultos saudáveis variam entre 4.4-5.5 kPa. No entanto, tendo em conta que durante os primeiros anos de vida o fígado aumenta a sua capacidade metabólica e o peso também aumenta (para o dobro no 1º ano e mais 50% nos dois anos seguintes), Engelmann et al colocaram a hipótese de que os valores normais não se adequariam às crianças. Assim, em crianças saudáveis o limite superior de LSM foi 5.96 (0-5 anos), 6.65 (6-11 anos), 6.82 (12-18 anos) kPa. Este estudo sugere que a elasticidade depende, significativamente, da idade. Para além disso, crianças mais novas são mais suscetíveis a medições inválidas, uma vez que a realização da TE requer que o paciente se mantenha imóvel

durante as medições e relaxado, podendo exigir sedação das crianças (27% de medições inválidas sem sedação). 96% das examinações com a sonda M são feitas em pacientes com mais de 8 anos, no entanto, pode ser utilizada em <4 anos com obesidade extrema⁽⁴⁸⁾.

Deste modo, a sonda S pode ser utilizada nos estudos de doença hepática em crianças antes da realização da biópsia, no entanto não substitui o exame histológico e não fornece informação acerca da etiologia⁽⁴⁸⁾.

É, também, importante mencionar que a utilização do Fibroscan não é um procedimento difícil de aprender e pode ser realizado por um enfermeiro ou técnico após formação mínima (cerca de 100 exames), apenas sendo necessário um médico especialista para interpretar os resultados e fazer o diagnóstico⁽⁴⁹⁾.

3.1.3. Limitações

Num estudo realizado por *Ioan Sporean et al* o género feminino, a idade média de 51,2 anos e o IMC ≥ 30 Kg/m² estão associados a falha e insegurança nas medições em 1,9% e 16,5%, respetivamente⁽³⁴⁾. Outros estudos mencionam 5-9% de falhas nas medições, relacionadas com o IMC e perímetro abdominal⁽²³⁾.

A performance da TE é dificultada no caso de obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m²), na medida em que a gordura subcutânea atenua as ondas de cisalhamento elásticas, reduzindo a taxa de sucesso e a sua capacidade diagnóstica⁽⁵⁰⁾. Um IMC alto pode causar uma sobre ou subestimação da fibrose hepática⁽²²⁾.

A TE tem boa reprodutibilidade, embora o nível de concordância diminua em pacientes com um menor grau de fibrose do fígado (esteatose hepática) ou com um aumento do índice de massa corporal⁽³²⁾. Estudos verificaram que a esteatose severa pode, falsamente, diminuir LSM. Contrariamente, *Wong et al* consideram que LSM não é afetado pela esteatose, necroinflamação e IMC⁽²³⁾.

Uma vez que esta técnica se limita à janela acústica observada atrás de um espaço intercostal, apenas uma porção do fígado é avaliada⁽⁵¹⁾. Assim, a TE mede a rigidez hepática num volume correspondente a um cilindro de 10mm de largura por 40 mm de comprimento, com uma profundidade entre os 25-65 mm. Esta amostra é muito mais representativa (100 vezes) do parênquima hepático do que a obtida pela biópsia⁽³⁰⁾. Espaços intercostais estreitos são, então uma limitação⁽²⁴⁾.

Um instrumento de diagnóstico é definido como sendo perfeito se a área sob a curva ROC (AUROC) é 100%, excelente se é superior a 90%, e bom se é superior a 80%. ROC é a sigla que traduz as curvas características de funcionamento do recetor. No entanto, o desempenho

diagnóstico da biópsia hepática na fibrose significativa é apenas moderada (AUROC de 0,8 aproximadamente). Desta forma, é difícil determinar precisamente o desempenho de meios não invasivos para diagnosticar a fibrose significativa se o teste de referência em si não é perfeito ⁽³¹⁾.

O estudo realizado por *Hye Won Lee et al* mostrou que AUROC CAP diminui à medida que a esteatose aumenta: AUROC de 0.953 para $\geq S1$, 0.855 para $\geq S2$ e 0.726 para $S3$ ⁽⁸⁾.

Apesar da TE medir a elasticidade hepática que reflete a quantidade de fibrose, existem condições clínicas como hepatite aguda, colestase extra-hepática, congestão hepática, experiência do operador e obesidade que podem gerar falsos positivos ao estimarem valores de rigidez hepática elevados, que por sua vez sobrestimam fibrose ⁽²⁸⁾. Por outro lado, um LSM baixo (<7.9kPa) é um excelente valor preditivo negativo em excluir fibrose avançada ⁽⁴¹⁾. A tabela 3 representa as condições que afetam a acuidade da TE bem como a atitude clínica a ter.

Tabela 3. Condições que diminuem a acuidade da TE ⁽²⁸⁾

Condições	Como influencia	O que fazer
Pós-refeição	Aumenta o valor da rigidez devido ao aumento do fluxo hepático venoso	Jejum de 3h antes da medição com TE
ALT elevada	O valor da rigidez aumenta devido à inflamação hepática	Repetir a medição ou esperar até que os valores de ALT diminuam
Insuficiência cardíaca	Valores aumentados devido à congestão hepática na insuficiência cardíaca direita	Repetir a medição ou esperar até que a insuficiência cardíaca esteja tratada
Experiência do operador	A inexperiência leva a alta taxas de medições inválidas ou com insucesso	Os operadores devem ter experiência anterior de pelo menos 50-100 medições
Obesidade	Alta taxa de insucesso nas medições devido a uma maior distância entre a pele e cápsula hepática	Usar sonda XL quando a distância entre a pele e cápsula é superior a 26 mm
Ascite	Alta taxa de insucesso nas medições devido à interrupção das ondas de cisalhamento	Utilizar um meio não-invasivo alternativo
Gravidez, pacemaker	Não existe evidência de segurança nestas condições	TE contraindicada

A TE apenas mede a rigidez hepática que reflete a quantidade total de tecido fibroso, contudo não é capaz de avaliar a distribuição e o padrão de fibrose hepática (perissinusoidal na NASH), o que não permite avaliar a severidade da fibrose ⁽²⁸⁾.

Outra limitação importante são os diferentes valores *cut-off* reportados em diferentes estudos, bem como estes diferirem consoante o padrão epidemiológico da população em causa, uma vez que variam levemente de acordo com as etiologias. No entanto, existem estudos que contradizem este facto afirmando que os *cut-off* são independentes da etiologia da doença hepática em causa⁽²⁸⁾. A justificação para a variação dos valores de acordo com as etiologias pode ser: utilização de diferentes sistemas de estadiamento da fibrose; quantidade e padrão de deposição da fibrose; outras características histológicas como esteatose e balonização e inflamação⁽²³⁾. Desta forma se justifica que a TE apresente maior acuidade na identificação de graus mais avançados de fibrose⁽²⁸⁾.

Para além disso, enquanto os *cut-off* para a sonda M estão bem validados em pessoas com peso normal, $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$, os *cut-off* para a sonda XL em pacientes com sobrepeso ainda não estão definidos⁽⁵²⁾.

Apesar da TE conseguir discriminar entre fibrose leve e severa, o mesmo torna-se complicado quando o objetivo é distinguir estádios sucessivos de fibrose, especialmente entre a fibrose leve e a ausência de fibrose⁽⁵³⁾.

O Fibroscan apresenta menor acuidade ao estimar a fibrose em pacientes com esteatose hepática do que com hepatite viral⁽²⁵⁾.

Cerca de 8-40% das pessoas com NASH não apresentam fibrose, o que dificulta o diagnóstico de NASH. Contudo, a presença de inflamação e balonização dos hepatócitos podem afetar o LSM e ajudar a diagnosticar NASH sem fibrose⁽²³⁾.

3.1.4. Sonda M e XL

A realização de uma TE requer o uso de uma sonda transdutora ecográfica. Assim, estão documentadas duas sondas muito utilizadas: Sonda M e XL. Esta última surge na necessidade de realizar a prova diagnóstica em pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), uma vez que em apenas 75% destes pacientes as medições são bem sucedidas utilizando a sonda M⁽³⁶⁾. A tabela 4 representa as diferenças entre a sonda M e XL.

Tabela 4. Diferenças entre a Sonda M e XL⁽²³⁾

	Sonda M	Sonda XL
Frequência central	3.5 MHz	2.5 MHz
Amplitude da vibração	2 mm	3 mm
Diâmetro	9 mm	12 mm
Profundidade explorada	25-65 mm	35-75 mm

Comparando as duas sondas, num estudo a sonda XL obteve resultados mais seguros, comparativamente à sonda M, com uma taxa de falha (falha em obter 10 medições válidas) 7% e 35%, respetivamente ⁽⁵⁴⁾. Apesar destas percentagens variarem consoante os estudos, verifica-se, persistentemente, uma taxa de falha superior com a sonda M. A principal limitação ao uso da sonda XL é a existência de uma distância entre a pele e cápsula do fígado $\geq 3,4$ cm e a obesidade mórbida ($IMC \geq 40$ kg/m²) ⁽⁵⁴⁾. Tendo em conta os valores referidos na Tabela 4, podemos deduzir que a sonda XL é especialmente útil quando a distância entre a pele e a cápsula hepática está entre os 25 e os 35 mm.

Um estudo realizado por *Mireen Frieddrich-Rust et al* demonstrou uma acuidade de 82% para o diagnóstico de fibrose significativa e de 91% para o diagnóstico de cirrose utilizando a sonda XL. Neste, 83% dos pacientes cuja medição com a sonda M falhou conseguiram ser avaliados com a sonda XL, que por sua vez apresentou um *cut-off* de rigidez hepática inferior (6.9 vs 8.4 kPa). Tal como *Wong et al* demonstrou que a esteatose e o IMC não aumentam a rigidez hepática, também este estudo não observou nenhuma influência destes fatores ⁽⁵⁵⁾.

Em pacientes obesos, as medições válidas aumentam de 45-50% com a sonda M para 75% com a sonda XL ⁽³⁴⁾.

As duas sondas alcançam resultados semelhantes aos da biópsia hepática, no entanto a sonda XL apresenta valores *cut-off* mais baixos que a M, talvez devido à interposição de gordura ou da cápsula hepática no local de interesse explorado pela sonda M, sobrestimando a rigidez hepática ⁽⁵⁴⁾. Por outro lado, os valores obtidos com a sonda XL podem subestimar a severidade da fibrose ⁽⁵³⁾. Apesar de não existirem *cut-offs* definidos para a sonda XL deve ter-se em conta que a diferença média entre as duas sondas é cerca de 1-2 kPa ⁽⁵⁵⁾.

Para além disso, a discordância entre o grau de fibrose estimado pela biópsia e a TE com sonda XL é baixa (9-11% dos pacientes). Esta discordância poderá dever-se a casos de obesidade mórbida e elevada rigidez hepática ^(22,56).

Num estudo realizado por *M. Sasso et al* comparou-se a sonda M e XL numa zona homogénea simulada e noutra zona que mimetizava uma distância entre a pele e cápsula de 32mm. Na primeira situação ambas as sondas M e XL estimaram valores CAP semelhantes: 249 dB/m e 252 dB/m, respetivamente. Na segunda situação a sonda M sobrestimou o valor (330 dB/m), enquanto a sonda XL manteve um valor de CAP de 251 dB/m. Relativamente à performance das duas sondas, em termos de AUROC, não se identificaram diferenças estatisticamente significativas ⁽³⁹⁾.

Ainda neste estudo, demonstrou-se que a reprodutibilidade de CAP com a sonda M e XL apresentam resultados similares e uma boa performance usando as duas provas, no entanto o CAP parece ser menos reprodutível que a medição da rigidez hepática (LSM). O CAP e a

atenuação dos ultrassons são mais sensíveis às heterogeneidades como vasos sanguíneos e nódulos, daí a necessidade de proceder a avaliações de CAP em partes do parênquima homogêneas e o porquê de se utilizar uma ferramenta na interface do Fibroscan que permite guiar o operador no exame⁽³⁹⁾.

Noutro estudo realizado por *Ioan Sporea et al*, verificou-se que entre os pacientes em sobrepeso (IMC 25-30 Kg/m²), 89.9% obtiveram LSM seguros: 63.1% utilizando a sonda M e 26.8% utilizando a sonda XL. Quando avaliados os pacientes obesos, dos quais 83.8% alcançaram também LSM seguros conclui-se que 18.4% utilizaram a sonda M e 68.4% necessitaram da sonda XL. Quando IMC ≥ 40 Kg/m² somente 53% foram avaliados, quase todos com o recurso a uma sonda XL⁽⁵³⁾.

Roxana Sirlu et al concluíram que ao utilizarem a sonda XL os LSM obtidos são seguros em mais de 60% dos pacientes que obtiveram medições inseguras com a sonda M. Contudo, a taxa de segurança dos resultados registados com a sonda XL diminui à medida que o IMC aumenta, da seguinte forma: peso normal - 80%, sobrepeso - 68% e obesos - 59%⁽⁵⁷⁾.

Wong et al, num estudo cujo objetivo seria avaliar os *cut-offs* com a sonda XL correspondentes aos da sonda M, veio demonstrar a existência de uma boa correlação entre as duas sondas, no entanto a conversão direta das leituras verificou-se ser difícil. Assim, LSM-M <6.0 kPa e ≥12kPa exclui e diagnostica fibrose avançada, respetivamente. Enquanto isso, LSM-XL <4.8 kPa (sensibilidade de 100% e especificidade de 24%) e ≥ 10.7 kPa (sensibilidade de 37% e especificidade de 93%), exclui e diagnostica fibrose avançada, respetivamente. Valores entre os 4.8 e os 10.7 kPa representam a “zona cinzenta” na qual deve ser recomendada a realização de uma biópsia. Estes novos *cut-offs* para a sonda XL devem ser aplicados a pacientes com IMC 25-30 Kg/m², no entanto, não são indicados para IMC >30 Kg/m² uma vez que não melhora a performance em excluir ou diagnosticar fibrose avançada⁽⁵²⁾. Nestes podem ser aplicados os *cut-offs* da sonda M. Usando os novos *cut-offs* para a sonda XL cerca de 34-50% dos pacientes conseguem evitar a biópsia, como tal os LSM obtidos através desta sonda devem ser considerados como rastreio inicial para obesos que estão em risco de NAFLD e fibrose hepática⁽⁵²⁾.

Neste mesmo estudo, definiram como *cut-off* de cirrose, na NAFLD, com a sonda XL 9.0 kPa, enquanto anteriormente tinha sido reportado noutros estudos um LSM de 10.3 kPa como *cut-off* utilizando a sonda M⁽⁵²⁾. Para além disso, concluíram que em pacientes com IMC entre 25-30 Kg/m² devem utilizar-se as duas probas, permanecendo incerta qual será a melhor⁽⁵²⁾.

Estudos demonstraram acuidade comparável com ambas as sondas em pacientes com histologia correspondente a F3 e F4⁽³⁷⁾.

A tabela 5 demonstra como a sonda XL pode ser utilizada em pacientes obesos. Contudo tal torna-se difícil na obesidade extrema (IMC ≥ 40 Kg/m²).

Tabela 5. Comparação entre as taxas de sucesso das sondas M e XL ⁽²³⁾

	IMC <30	IMC 30-35	IMC 35-40	IMC ≥40	WC <102	WC ≥102
Sonda M	92%	76%	50%	22%	91%	48%
Sonda XL	100%	95%	98%	71%	99%	59%

Num estudo de pacientes com NAFLD obtiveram-se resultados seguros com ambas as sondas, demonstrando que a performance diagnóstica é similar: AUROC 0.90 vs 0.86 para a fibrose significativa e AUROC 0.95 vs 0.88 para cirrose, respetivamente para a sonda XL e M. Noutro, verificou-se que a taxa de falha com a sonda XL é significativamente mais baixa comparativamente à sonda M (2% vs 10%), contudo a taxa de resultados inseguros com a sonda XL, apesar de mais baixa, não difere significativamente da sonda M (25% vs 33%)⁽¹⁷⁾.

A tabela 6 reflete os *cut-offs* definidos num estudo, para a sonda M e XL, relativos aos diferentes graus de fibrose.

Tabela 6. Cut-offs de rigidez hepática em kPa propostos para a sonda M e XL ⁽¹⁷⁾

	F ≥2	F ≥3	F4
Sonda XL	6.2 kPa	7.2 kPa	7.9 kPa
Sonda M	7.2 kPa	8.7 kPa	10.3 kPa

Os *cut-offs* adaptados à sonda utilizada aumentam a concordância na classificação da fibrose entre as duas sondas⁽³⁷⁾.

Quando comparado com a histologia, a sobrestimação de fibrose com a sonda XL é observada em pacientes com $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$ ⁽¹⁷⁾. Alguns estudos sugerem que a esteatose está associada ao aumento de LSM, enquanto outros não demonstram a sua influencia na rigidez hepática⁽¹⁷⁾.

Num estudo verificou-se a ausência de diferença AUROC com a sonda M e XL no diagnóstico de fibrose significativa, severa, cirrose e esteato-hepatite⁽⁵⁸⁾. Neste mesmo estudo a performance da sonda XL em pacientes obesos tem acuidade diagnóstica comparável à sonda M para a deteção de fibrose significativa e cirrose em pacientes com NASH⁽⁵⁸⁾.

Durango et al conclui que a sonda XL apresenta medições mais confiáveis que a sonda M (74% vs 67%), contudo esta última produz uma variação interquartil menor (21% vs 32%) o que é uma vantagem no seguimento longitudinal. Os fatores que predizem a falhas nas medições da elasticidade com a sonda M são: $IMC > 33 \text{ kg/m}^2$, $WC > 114 \text{ cm}$, distância entre a pele e cápsula $> 20 \text{ mm}$, peso corporal $> 89 \text{ kg}$. É de notar que alguns pacientes não obtiveram medições com a sonda M apesar de não serem obesos, talvez devido a uma gordura subcutânea específica que diminua a propagação dos ultrassons. Relativamente à sonda XL, o IMC máximo capaz de medir é 71 kg/m^2 . A sonda XL permite mais medições com sucesso e confiáveis, independentemente do

IMC, com LSM consistentemente mais baixos, contudo o uso das duas provas aumenta a performance no geral. A sonda M sobrestimou LSM quando a distância entre a pele e a cápsula é superior a 20 mm devido ao facto de alcançar menores faixas de medição e profundidade de penetração em pacientes obesos e naqueles com esteatose pronunciada ⁽³⁷⁾. Neste estudo referem que a duas sondas podem ser intercaladas à medida que os *cut-offs* são revistos. A sonda XL pode ser utilizada como 1ª linha em obesos, apesar de também ser bem-sucedida em não-obesos. Recomendam o uso da sonda com a qual obtiveram medições com sucesso no passado para manter o erro de amostra no mínimo. Em caso de falha ou medição insegura recomendam o uso de sonda alternativa⁽³⁷⁾.

3.1.5. Papel no futuro

Na presença de obesidade severa ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o uso da sonda XL é preferível para obter resultados confiáveis e diminuir a discordância no estadiamento histológico da fibrose ⁽²²⁾.

A CAP não é atualmente avaliada com a sonda XL, por isso uma nova sonda XL equipada com CAP pode representar um instrumento promissor para estimar a fibrose e esteatose simultaneamente, uma vez que na presença de obesidade severa nem sempre é possível utilizar a sonda M equipada com CAP⁽²²⁾.

3.2. Elastografia Hepática transitória vs Ecografia hepática

A ecografia representa uma meio complementar de diagnóstico não-invasivo, seguro, barato, de fácil acesso e útil para deteção de esteatose hepática com uma sensibilidade de 60-94% e especificidade de 66-95% ⁽⁵⁹⁾. Como tal, é aceite como meio de rastreio inicial. A esteatose pode ser, então, classificada como normal (grau 0), leve (grau 1), moderada (grau 2) ou severa (grau 3) ⁽⁹⁾.

Apesar destas vantagens, o seu valor diagnóstico é limitado devido à sua baixa sensibilidade quando a esteatose é leve (<30%), à sua incapacidade de distinguir fibrose leve de esteatose, bem como de quantificar com precisão a gordura infiltrada⁽⁵⁹⁾. Assim, a presença de doença crónica com fibrose hepática diminui a acuidade da ecografia no diagnóstico de esteatose hepática ⁽⁹⁾. A ecografia não permite o diagnóstico diferencial entre a esteatose simples e a NASH ⁽⁶⁰⁾.

Como referido anteriormente, quando a esteatose é moderada ou severa ($\geq 30\%$) a sensibilidade varia entre 81,8%-100% e a especificidade pode ser tão alta como 98%. Quando se consideram todos os graus de esteatose, a sensibilidade diminui para 53,3%-66,6% e a especificidade para 77%-93,1% ⁽⁹⁾. Estes dois parâmetros também diminuem na presença de doentes obesos ⁽⁶¹⁾.

A ecografia avalia a ecogenicidade hepática e a atenuação posterior, mede a diferença de amplitude dos ultrassons entre o fígado e os rins, avalia a penetração dos ultrassons na região profunda do fígado e determina a clareza das estruturas vasculares do fígado ⁽⁹⁾.

O parâmetro mais forte é o índice hepatorenal definido como o rácio entre a intensidade ecográfica do fígado e do córtex renal, com uma sensibilidade de cerca 92% e especificidade de 91% no diagnóstico de esteatose hepática $\geq 5\%$ ⁽⁹⁾. Apesar de a acumulação de gordura tornar o fígado hiperecogénico comparativamente ao rim, este achado não é específico e não permite diferenciar a presença de gordura de outras substâncias como o glicogénio ⁽⁴⁵⁾.

Uma das principais limitações é o facto de ser dependente de um operador, e por isso gerar grande variabilidade intra e inter-observador. Um estudo retrospectivo demonstrou 54,7%-67,9% de concordância intra-observador e 47%-63% de concordância inter-observador na avaliação da esteatose hepática através do sistema de classificação acima mencionado ⁽⁶⁰⁾. Para além disso, a ecografia não fornece informação quantitativa reprodutível, e é máquina-dependente ⁽¹⁸⁾.

A ecografia não é a adequada para a monitorização de pacientes com NAFLD depois de terem sido submetidos a intervenção terapêutica, devido a sua simplicidade e incapacidade de detetar pequenas alterações ⁽⁹⁾.

Victor de Lédighen et al comparou a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) entre o CAP e a ecografia para os diferentes graus de esteatose. Os resultados encontram-se na tabela 7, e demonstram que a CAP é significativamente melhor no diagnóstico de esteatose ⁽¹⁸⁾.

Tabela 7. Comparação entre o CAP e a ecografia consoante os graus de esteatose hepática ⁽¹⁸⁾

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acuidade
$\geq S1$					
CAP	91%	79%	78%	91%	85%
Ecografia	59%	90%	83%	73%	76%
$\geq S2$					
CAP	86%	86%	73%	93%	86%
Ecografia	68%	84%	65%	85%	79%
$\geq S3$					
CAP	67%	97%	80%	93%	92%
Ecografia	92%	80%	48%	98%	82%

Neste mesmo estudo, verificou-se que a performance do CAP é excelente na diferenciação entre S0/S3, boa entre S0/S2, e pobre na diferenciação entre S0/S1, S1/S2 e S2/S3. Concluíram também que o CAP parece não ser influenciado pela fibrose ou inflamação⁽¹⁸⁾. Os *cut-offs* variam de acordo com o objetivo desejado: especificidade e sensibilidade máximas, acurácia máxima ou máxima especificidade tendo uma sensibilidade $\geq 90\%$ ⁽¹⁸⁾.

A ecografia não é um bom meio complementar de diagnóstico para detetar fibrose hepática, como tal não diagnostica cirrose inicial, uma vez que os sinais de hipertensão portal (esplenomegalia, ascite, varizes) estão ausentes⁽¹⁶⁾.

O ultrassom com Doppler é uma técnica não invasiva, que mede o índice de resistência da artéria hepática (HARI), parâmetro que é usado para seguimento da resistência micro-circulatória na esteatose hepática, doença hepática alcoólica, hepatite crónica pacientes pós-transplante de fígado⁽²⁴⁾.

Num estudo realizado por R. Ergelen et al o valor *cut-off* >0.75 de HARI para fibrose significativa ($\geq F2$) apresenta uma sensibilidade de 78%, especificidade de 75% e AUROC de 0.9. Por outro lado, utilizando TE o valor *cut-off* de >9.8 kPa demonstrou uma sensibilidade de 91%, especificidade de 91% e AUROC de 0.95. Os valores de HARI estão moderadamente correlacionados com valores da TE⁽²⁴⁾. Este estudo demonstrou que a diminuição da elasticidade pode ser detetada mais precocemente com a TE do que as alterações na resistência detetadas pelo Doppler⁽²⁴⁾. Para além da TE ter grande acuidade comparativamente às avaliações HARI, estas dependem da posição/ inclinação e dos movimentos respiratórios. O Uso da TE associada ao Doppler no mesmo sistema poderia ser muito útil na standardização e diminuição de variabilidade⁽²⁴⁾.

Outros estudos demonstraram que avaliações de HARI podem ter maior acuidade para detetar fibrose significativa em pacientes com enzimas hepáticas aumentadas como a ALT, uma vez que tais valores não são influenciados pela inflamação, necrose e degeneração hepática. Por outro lado a TE parece ser influenciada pelo aumento das enzimas, como tal os LSM deveriam ser redefinidos para os diferentes graus de inflamação⁽²⁴⁾.

3.3. Elastografia Hepática transitória vs Biópsia hepática

Apesar da biópsia hepática permitir excluir outras causas de doença hepática e estimar a severidade da esteatose, inflamação, balonização e fibrose do fígado, esta técnica apresenta várias limitações devido à natureza invasiva, à necessidade de profissionais treinados, discrepância entre os observadores (subjetividade), elevado custo e o risco de possíveis complicações⁽³³⁾. Para além disso explora apenas uma pequena parte do parênquima que nem sempre é representativa⁽²⁹⁾. Apesar disso, a distribuição da esteatose e da fibrose na NASH é menos heterogénea que em lesões provocadas pelo vírus da Hepatite C e doenças biliares⁽¹⁸⁾.

Desta forma, a biópsia não é útil como teste de rastreio para indivíduos com factores de risco, nem para seguimento de pacientes com NAFLD, já submetidos a tratamento ⁽⁹⁾.

Para que o resultado da biópsia seja relevante a amostra deve requerer o comprimento de pelo menos 2-4 cm, o que na generalidade dos casos é difícil de obter ⁽⁶²⁾. Este possível erro associado a colheita da amostra é menos suscetível de acontecer na realização da TE ao explorar um volume cerca de 100 vezes superior. Assim, erros na colheita de amostras utilizando a biópsia pode subestimar a quantificação de gordura, inflamação e fibrose até cerca de 1/3 dos pacientes⁽²⁴⁾. Para além disso, são necessários 6 tratos portais intactos para que a amostra seja considerada elegível para avaliação ⁽⁶³⁾.

M. Lupsor et al concluiu no seu estudo que 85% dos pacientes com F0 (segundo a biópsia), 65.4% com F1, 40% com F2 e 62.5% com F3 tinham sido corretamente classificados utilizando a TE. Neste mesmo estudo, demonstrou-se uma boa correlação entre o valor da rigidez e o grau fibrose em pacientes com NASH, mas mais fraca que a observada em hepatites virais crónicas, devido ao diferentes padrões de distribuição da fibrose (perisinusoidal vs periportal)⁽⁶³⁾.

Noutro estudo concluíram que, quando comparados os valores de CAP com os achados da biópsia, existe uma boa correlação entre CAP e a severidade histológica da esteatose ⁽¹¹⁾.

A presença da síndrome metabólica (SM) deve ser indicação para biópsia em pacientes com NAFLD que estão em risco de NASH e fibrose avançada^(11,19).

Este procedimento invasivo pode evoluir com complicações raras como: dor, hemorragia major que requer transfusão sanguínea, infeção e, mais raramente, morte (1:10 000)⁽³⁾.O risco destas complicações aumenta em pessoas com fibrose avançada ⁽⁶⁴⁾.

3.4. Elastografia Hepática transitória vs TC

A Tomografia Computorizada (TC) sem contraste (este afeta a atenuação) apesar de ser objetiva, e apresentar sensibilidade e especificidade moderada, não pode ser utilizada repetidamente nas avaliações do fígado, uma vez que emite radiação ionizante ⁽¹⁸⁾. Desta forma não deve ser utilizada como exame de rotina para o diagnóstico.

A esteatose hepática pode ser diagnosticada através do valor absoluto de atenuação hepática (<40 HU significa >30% de esteatose) e, também, quando o rácio de atenuação TC fígado/baço é inferior a 0.9 (o fígado com esteatose diminui a atenuação). Contudo, a sensibilidade desta razão não é alta, portanto, a esteatose não pode ser excluída se o rácio é 0.9 ou superior ^(49,43,65).

Apesar do valor absoluto de atenuação hepática se correlacionar com o grau histológico de esteatose, existe uma variação significativa desse valor com a utilização de diferentes máquinas ⁽²²⁾. Outra limitação é o facto de ter baixa sensibilidade no caso de esteatose leve, elevado custo e acuidade limitada na presença outras doenças hepáticas difusas que podem alterar o valor de atenuação ⁽⁴⁰⁾.

Outros fatores podem afetar a atenuação hepática na TC como: o excesso de ferro no fígado e a ingestão de certos fármacos como a amiodarona ⁽⁹⁾.

A TC apenas é capaz de avaliar esteatose moderada ou severa, com uma sensibilidade de 82% e especificidade de 100% (semelhante à ecografia), bem como detetar esteatose focal. Apesar desta técnica ser capaz de detetar ascite e varizes esofágicas que sugerem cirrose, não consegue detetar precocemente cirrose ou o grau de fibrose, sendo também incapaz de distinguir a esteatose simples de NASH ⁽¹⁶⁾.

3.5. Elastografia Hepática transitória vs RM

A RM convencional é superior à ecografia na deteção de esteatose leve mas é pobre no diagnóstico de NASH e na avaliação da fibrose ⁽¹⁶⁾. Neste sentido, várias técnicas utilizando RM têm sido desenvolvidas a fim de melhorar a performance diagnóstica no espectro da NAFLD ⁽¹⁶⁾.

A espectroscopia por RM mede a “*proton density fat fraction*” (PDFF), ou seja, a razão entre a quantidade de prótons ligada à gordura hepática e a quantidade total de prótons no fígado ⁽⁹⁾. Este é o método de quantificação da esteatose do fígado que apresenta maior acuidade ⁽⁴³⁾. A estimativa da esteatose está intimamente correlacionada com o conteúdo de gordura hepática demonstrada pela biópsia. Para além disso, a quantificação dos triglicéridos permite a deteção de esteatose leve com grande sensibilidade, correspondendo a um *cut-off* de 55.6mg/g de triglicéridos ⁽²²⁾. Este método apresenta uma boa acuidade diagnóstica para todos os graus de esteatose, apresentando uma sensibilidade e especificidade quando esteatose $\geq 5\%$, respetivamente, de 80-91% e 80-87% ^(9,16)

Estudos consideram que esta técnica supera a TC e a ecografia no diagnóstico e estratificação dos graus de esteatose. Em relação às vantagens, este meio de diagnóstico é objetivo, ao medir diretamente a quantidade de gordura, e reprodutível (varia consoante a força do campo e os fornecedores). Como desvantagens referimos a pequena amostra hepática que fornece, grande variabilidade inter-observador, necessidade de especialista para análise da informação, elevado custo, exame demorado, artefactos de movimento podem afetar a qualidade da imagem e acuidade limitada pela inflamação e fibrose ^(9,26). Pode ser usada no seguimento de doentes com esteatose hepática após intervenção terapêutica ⁽⁹⁾.

A elastografia por RM (MRE) apresenta melhor acuidade diagnóstica do que a TE para a detecção de fibrose avançada: AUROC de 0.99 vs 0.84, respetivamente ⁽⁶⁶⁾. Este método apresenta uma sensibilidade de 98% e especificidade de 99% para todos os graus de fibrose ⁽¹⁵⁾. O LSM está significativamente correlacionado com o grau de inflamação e de fibrose, sendo o cut-off para NASH 2.74 kPa e para NASH com fibrose avançada (F3-F4) 4.15 kPa ⁽²³⁾. MRE parece ser superior à TE no diagnóstico de cada grau de fibrose e apresenta boa acuidade para o diagnóstico de NASH, contudo devido ao seu preço elevado, disponibilidade limitada e falta de avaliações não é utilizado por rotina ⁽¹⁶⁾.

Chen et al verificou que um LSM ≥ 2.74 kPa pode diferenciar NASH de esteatose simples com uma sensibilidade de 94%, especificidade de 73% e AUROC de 0.94. Outro estudo definiu um *cut-off* de 4.15 kPa para NASH com fibrose avançada com AUROC de 0.954 sensibilidade de 85% e especificidade de 92.9%⁽⁴⁵⁾.

Num estudo com MRE em paciente com NAFLD confirmado por biópsia verificou-se que um *cut-off* de 3.63 kPa para o diagnóstico de fibrose severa-cirrose (3-4) e discriminação com F0-2, apresenta uma sensibilidade de 86%, especificidade de 91%, VPP de 68%, VPN de 97% e AUROC de 0.92 ^(17, 25).

A MRE deteta e quantifica a esteatose hepática, prediz a presença de NASH e estima a fibrose. Para além disso, durante a realização do exame as imagens oferecem uma vasta informação acerca da vasculatura e anatomia hepática, bem como de achados patológicos extra hepáticos. Sendo o carcinoma hepatocelular um achado em pacientes com NAFLD com ou sem cirrose, a MRE pode demonstra-se útil ao detetar e caracterizar, precocemente, lesões focais do fígado⁽²²⁾. Contrariamente à TE, a elasticidade hepática não parece ser afetada pela esteatose, utilizando a MRE, mas pode ser falsamente elevada pela necroinflamação⁽¹⁵⁾.

Estudos demonstraram que a MRE é um método alternativo viável para avaliar a elasticidade hepática e predizer a presença de varizes esofágicas. Tal como a TE, demonstrou ser reprodutível e repetível. Num estudo realizado por Huwart et al, a MRE mostrou-se superior à TE em predizer o estágio de fibrose hepática, talvez porque enquanto a MRE utiliza um vetor de deslocamento multidimensional, que melhora a medição das ondas de cisalhamento, a TE utiliza um modelo unidimensional. Para além disso, a MRE avalia um volume de parênquima mais representativo, que inclui diversas secções hepáticas. Apesar disto, um outro estudo demonstrou que a precisão no diagnóstico de F>2 e F>3 não diferia significativamente entre a TE e a MRE.⁽²⁸⁾

Apesar de não existir informação conclusiva acerca da superioridade da MRE em relação à TE, existem algumas vantagens, nomeadamente: pode ser livremente orientada no campo visual sem necessidade de uma janela acústica (uma das razões de falha da TE); pode ser usada em obesos e com ascite; é operador-independente e pode ser integrada como parte de um exame MR convencional do fígado. Algumas desvantagens são: alto custo, longo tempo de

examinação, limitações da instalação e não pode ser aplicada em pacientes com excesso de ferro (razão mais frequente de falha por diminuir a intensidade do sinal), devido a limitações de relação sinal-ruído^(17,28).

Estas técnicas (MRE e espectroscopia por RM) apresentam a vantagem de poderem ser aplicadas em pacientes obesos, uma vez que são independentes da deposição de gordura abdominal (fator limitante na TE)^(66,67).

Vários estudos mostraram uma boa correlação entre a quantidade e a severidade da esteatose hepática medida pela RM e pela biópsia hepática⁽⁶⁶⁾.

Apesar das vantagens supracitadas, as técnicas de RM não estão amplamente avaliadas e disponíveis, bem como são exames demorados e dispendiosos, como tal não deve ser usada para rastreio⁽¹⁶⁾.

3.6. Elastografia Hepática transitória vs ARFI

Esta técnica é uma forma de elastografia que está acoplada ao equipamento de um exame de ultrassom convencional, o que permite a medição da elasticidade hepática durante a ecografia convencional. Este facto permite avaliar anormalidades estruturais, esteatose, bem como fibrose num único local⁽¹⁶⁾. Para além disso, utiliza imagem bidimensional (modo-B) o que permite seleccionar a área apropriada para análise e detetar a presença de esteatose de forma facilmente acessível⁽⁴⁵⁾.

ARFI apresenta uma grande acuidade diagnóstica para fibrose significativa e severa, mas estudos são incongruentes quanto à correlação com o estadiamento histológico da fibrose⁽²²⁾. Outros estudos concluíram que esta correlação é estatisticamente significativa com a TE mas não com ARFI⁽⁶⁸⁾.

Um estudo revelou um AUROC de 0.9, especificidade de 90% e sensibilidade de 90% relativamente à diferenciação entre ausência/fibrose leve (F0-2) e a fibrose severa(F3-4) em pacientes com NAFLD, utilizando um *cut-off* de 4.24 kPa^(26,45).

Outro estudo demonstrou que medições da rigidez hepática bem sucedidas (≥ 10 medições válidas) podem ser obtidas em 100% dos pacientes com ARFI, 93% com a sonda XL e 86% com a sonda M. Desta forma, a taxas de sucesso com ARFI no lobo direito parece ser superior à sonda M, sendo preferível o uso de sonda XL e ARFI em pacientes com NASH e IMC alto. Todavia, a capacidade de diagnóstico usando TE ou ARFI parece ser igual se LSM adquiridas são válidas e confiáveis^(23,58).

ARFI é mais confiável/ viável que a TE e não é limitada pela obesidade severa, onde a taxa de sucesso das medições é significativamente superior à TE com sonda M, mas similar à sonda XL.^(22,53,58).

Vários estudos demonstram informação contraditória acerca da correlação entre os LSM, avaliados pela TE e ARFI, e a extensão da atividade necro-inflamatória⁽²²⁾.

Numa meta-análise verificou-se AUROC de 0.87, 0.91, 0.93 para o diagnóstico de F_{≥2,3} e F4, respetivamente⁽¹⁶⁾. Noutro estudo verificou-se a ausência de diferença AUROC entre ARFI e TE para o diagnóstico de fibrose significativa (0.71 vs 0.84), severa (0.75 vs 0.83), cirrose (0.94 vs 0.96) e esteato-hepatite (0.59 vs 0.71)⁽⁵⁸⁾.

Uma desvantagem desta técnica é o facto de explorar uma menor área que a TE (10 mm de comprimento e 6 mm de largura), contudo esta região pode ser escolhida pelo operador⁽¹⁷⁾. Para além disso, verifica-se um aumento da taxa de falha com a obesidade, contudo 80% dos pacientes com IMC entre 30-40 Kg/m² e 58% dos pacientes com IMC>40 kg/m² podem ser avaliados com sucesso^(17,67). Não se verificou correlação entre o IMC e a rigidez⁽²⁶⁾.

A velocidade das ondas de cisalhamento diminui com a esteatose e aumenta com a inflamação na NAFLD⁽²³⁾. Tendo em conta que os valores da velocidade de propagação das ondas encontram-se num intervalo estreito (0.5-4.4 m/s), contrariamente à TE, isto limita a definição de valores *cut-off* para a tomada de decisões⁽¹⁷⁾.

Uma vantagem é o facto de permitir a medição da velocidade das ondas de cisalhamento dentro de uma região de interesse, que pode ser livremente colocada em diferentes profundidades, em diferentes partes do fígado. Por isso, partes representativas do fígado podem ser avaliadas numa única examinação. Isto tem particular interesse uma vez que as lesões na NASH, incluindo fibrose perissinusoidal, estão desigualmente distribuídas ao longo do parênquima⁽⁵⁸⁾. ARFI tem viabilidade superior à TE em pacientes obesos e com ascite. O número de medições inválidas é significativamente superior no lobo esquerdo⁽⁵⁸⁾. Neste mesmo estudo verificou-se que ARFI tem acurácia diagnóstica comparável à TE para fibrose severa.

Em termos de acuidade diagnóstica não existe diferença significativa entre a TE e a ARFI para detetar fibrose significativa ou cirrose⁽²⁸⁾. Contudo, em alguns estudos, ARFI demonstrou melhor performance no diagnóstico de fibrose severa e cirrose (AUROC 0.91-0.98), comparativamente à fibrose significativa (AUROC 0.66-0.86)⁽¹⁷⁾.

Uma outra limitação deste método é o facto de o local, a profundidade e o número de medições não estarem standardizados. Para além disso os parâmetros de referência para se considerar como falha não estão definidos⁽⁵⁸⁾.

Capítulo 4. Discussão

Na avaliação da NAFLD existem dois objetivos principais: o primeiro visa distinguir a esteatose simples da NASH, uma vez que implicam prognósticos diferentes; o segundo é a identificação do grau de fibrose hepática, uma vez que vários estudos determinaram que o grau e a taxa de progressão da fibrose influencia mais o prognóstico do que a presença de necro-inflamação⁽⁴⁵⁾. Conhecendo a extensão da fibrose é possível tomar decisões de tratamento, selecionar quem tratar e monitorizar a progressão/ regressão da doença.

De forma a avaliar a presença de fibrose e/ou esteatose hepática na NAFLD foram desenvolvidos vários métodos complementares de diagnóstico. Sendo a biópsia um meio invasivo e com complicações associadas, apesar de ser o *gold standard* para a caracterização histológica do fígado, é essencial analisar outras opções que possam fornecer informações relativas à presença de fibrose e esteatose.

A tabela 8 resume, de forma simplificada, a aplicabilidade de cada exame complementar de diagnóstico anteriormente mencionado, bem como os riscos e custos associados.

Tabela 8. Aplicação, riscos e custos de cada meio complementar de diagnóstico⁽²⁶⁾

	Esteatose	NASH	Fibrose	Riscos	Custo
TE	++	0	++	0	++
Ecografia	++	0	0	0	+
Biópsia	+++	+++	+++	+++	+++
TC	++	0	0	+++	++
Espectroscopia por RM	+++	0	0	++	+++
MRE	++	+	+++	++	+++
ARFI	++	0	++	0	++

0: ausente; +:baixo; ++:intermédio; +++:alto

Desta tabela se depreende que a RM pode ser aplicada tanto para o diagnóstico de esteatose, através da espectroscopia por RM, como da fibrose através da MRE. Em ambas as técnicas se verifica maior acuidade de diagnóstico comparativamente à TE. No entanto, os custos e os riscos associados devem ser pesados. A ARFI, à semelhança da TE, permite avaliar a esteatose e a fibrose hepática.

Por outro lado, a ecografia hepática e a TC apenas permitem avaliar a esteatose hepática, o que limita a sua capacidade diagnóstica uma vez que, como referido anteriormente, o grau de fibrose prediz o prognóstico.

Na tabela 9 são apresentadas as vantagens e desvantagens de cada método analisado neste estudo.

Tabela 9. Comparação entre os meios complementares de diagnóstico

	Vantagens	Desvantagens
TE	<ul style="list-style-type: none"> • Não Invasivo • Não doloroso e confortável • <i>Software</i> permite avaliar a fibrose e esteatose, simultaneamente • Máquina e operador-independente • Fácil e rápido de realizar à cabeceira do doente • Resultados imediatos • Boa reprodutibilidade • Amplamente avaliado • Amplamente disponível • Critérios de qualidade bem definidos • Excelente em excluir fibrose avançada • Técnico não precisa ser especialista 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicabilidade limitada em casos de ascite, obesidade e fatores que aumentem a tensão dentro da cápsula de Glisson • Região de interesse não pode ser selecionada • Sem orientação Modo-B • Equipamento caro⁽²⁸⁾ • Interpretação de resultados dependente da etiologia e ALT • Somente analisa uma parte do parênquima
ARFI	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação de anormalidades estruturais, esteatose e fibrose localizada • Imagem bidimensional (Modo-B) que permite escolher a área apropriada para análise • Útil em obesos e ascite • Acuidade similar à TE • Pode avaliar o fígado inteiro ou uma região específica de interesse 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor área explorada que TE • Intervalo estreito de valores • Critérios de qualidade não estão bem definidos • Dificuldade em discriminar graus intermédios de fibrose • Não está amplamente disponível⁽²⁸⁾ • Operador-dependente⁽²⁸⁾ • Equipamento especial⁽²⁸⁾ • Técnico especialista⁽²⁸⁾
MRE	<ul style="list-style-type: none"> • Grande acuidade para o diagnóstico de fibrose avançada • Quantifica a esteatose • Prediz a presença de NASH • Informação sobre vasculatura e anatomia hepática e extra-hepática • Reprodutível e repetível • Modelo multidimensional • Amostra de parênquima representativa (lobo hepático inteiro) • Livremente orientada no campo visual • Útil em obesos e pacientes com ascite • Operador-independente 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevado custo • Falta de avaliações • Disponibilidade limitada • Longo tempo de examinação • Limitações da instalação (claustrofobia) • Não aplicável a pacientes com excesso de ferro
Ecografia	<ul style="list-style-type: none"> • Não invasivo • Barato e acessível • Útil quando esteatose $\geq 30\%$ • Amplamente disponível • Fácil de realizar 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicabilidade limitada em obesos e doenças hepáticas crónicas com fibrose • Não faz diagnóstico diferencial entre esteatose simples e NASH • Acuidade limitada no diagnóstico de esteatose leve • Não adequada para seguimento de NAFLD • Operador-dependente
Biópsia	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterização histológica excelente • Capaz de identificar a presença de NASH 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasivo • Complicações associadas • Elevado custo • Explora apenas uma pequena parte do parênquima hepático (volume 100 vezes menor que a TE)

TC	<ul style="list-style-type: none"> • Avalia esteatose moderada a severa ($\geq 30\%$) • Deteta esteatose focal • Amplamente disponível • Fácil de realizar 	<ul style="list-style-type: none"> • Emissão de radiação ionizante • Máquina-dependente (grande variabilidade) • Elevado custo • Acuidade diminuída na presença de outras doenças hepáticas difusas • Não deteta fibrose precocemente • Acuidade limitada no diagnóstico de fibrose leve • Não faz diagnóstico diferencial entre esteatose simples e NASH
Espectroscopia por RM	<ul style="list-style-type: none"> • Deteta esteatose com grande acuidade • Independente da deposição de gordura abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto custo • Longo tempo de exame • Avaliação de uma pequena porção do fígado • Necessário especialista para a aquisição e análise da informação

A ecografia pode ser, então, utilizada numa avaliação inicial de indivíduos com suspeita de NAFLD. No entanto, ao não permitir diagnosticar NASH, suscita a necessidade de outros meios de diagnóstico.

Comprovando-se a existência de esteatose, através da ecografia, CAP ou espectroscopia por RM, torna-se imperativo identificar pacientes em risco de fibrose significativa/avançada. Assim, pode recorrer-se à TE, ARFI e à MRE, tendo em conta as vantagens e desvantagens acima apresentadas.

Capítulo 5. Conclusão

Com a epidemia global da obesidade e dos distúrbios metabólicos, a NAFLD rapidamente tornou-se numa das doenças hepáticas mais comuns no mundo. Pacientes com um ou mais componentes do SM têm alta prevalência de NAFLD e fibrose avançada⁽¹¹⁾.

Tendo em conta que, na maioria das vezes, a esteatose simples segue um percurso benigno, é a NASH que inspira maior preocupação entre os gastroenterologistas. A mortalidade dos pacientes com NASH é significativamente superior à esteatose simples sem fibrose, uma vez que a NASH está entre os fortes preditores de progressão da fibrose. Desse modo, é crucial identificar a presença de fibrose hepática nos pacientes com NASH ou NAFLD, uma vez que é considerada determinante para estabelecer um prognóstico.

Neste sentido, existe uma necessidade urgente de métodos menos invasivos que a biopsia para o rastreio da população, estratificação da severidade da doença e seguimento da progressão em pacientes com NAFLD.

Na prática atual, a TE é o meio não-invasivo com maior acuidade para excluir fibrose avançada, contudo não consegue discriminar os diferentes graus de fibrose, apresentando valor moderado nos graus mais leves de fibrose. Para além disso, pode ser incorporado um software que permite a avaliação da esteatose e fibrose hepática, num mesmo volume de parênquima hepático, o que fornece uma oportunidade de rastreio das populações com NAFLD em risco de fibrose e esteatose hepática.

A sonda XL pode ser a 2ª linha naqueles em que a sonda M falha (cerca de 30%)⁽¹⁷⁾. A TE, utilizando a sonda XL em pacientes obesos, apresenta acuidade diagnóstica comparável à sonda M, com a vantagem de permitir avaliar mais obesos. No entanto, estudos prospetivos maiores são necessários para definir *cut-offs* para estadiamento utilizando a sonda XL. Outra aplicação potencialmente útil será a aplicação do software com o CAP na sonda XL.

Com os avanços recentes no desenvolvimento de terapêutica anti-fibrótica, irá aumentar o papel da TE para avaliação longitudinal da progressão ou regressão da fibrose.

Relativamente aos restantes meios complementares de diagnóstico, a ecografia mantém o seu valor na avaliação inicial da esteatose. A espectroscopia por RM e a MRE não se revelaram ser adequadas para o rastreio, devido ao seu elevado custo e reduzida disponibilidade, carecendo de mais avaliações. A TC, também, não deve ser utilizada por rotina devido à emissão de radiação potencialmente perigosa. Também a utilidade da ARFI deve ser equacionada, podendo ser associada à TE de forma a predizerem a presença de fibrose significativa com grande especificidade⁽²⁶⁾.

Assim, considero que a TE se destaca na avaliação da NAFLD, sendo um método inócuo, com menor custo, maior rapidez e facilidade na sua realização.

Por fim, considero útil a aplicação da TE no seguimento de pacientes obesos acompanhados nas consultas de nutrição, com o objetivo de avaliar se a variação do peso corporal num espaço de tempo se traduz em alterações elastográficas do parênquima hepático. Desta forma, poder-se-iam definir objetivos de perda ponderal de modo a diminuir o grau de esteatose (se presente), e prevenir a NASH.

Referências bibliográficas

1. Milic S, Lulic D, Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(28):9330-9337
2. Aller R, Izaola O, Ruiz-Rebollo L, Pacheco D, A. de Luis D. Predictive factores of non-alcoholic steatohepatitis: relationship with metabolic syndrome. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;31:2496-2502
3. Fazel Y, Koenig A, Sayiner M, Goodman Z, Younossi Z. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1017-1025
4. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. New York: McGraw Hill; 2015
5. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84
6. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio L et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*. 2008;40(12):1461-1465.
7. Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;34(3):274-285
8. Lee H, Park S, Kim S, Jang J, Park H, Kim J et al. Discrimination of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Transient Elastography in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0157358
9. Lee S. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(23):7392-7402
10. Díez-Rodríguez R, Ballesteros-Pomar M, Calleja-Fernández A, González-De-Francisco T, González- Herráez L, Calleja-Antolín S et al. Insulin resistance and metabolic syndrome are related to non-alcoholic fatty liver disease, but not visceral adiposity index, in severely obese patients. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2014;106(8):522-528
11. Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, Stimac D, Franjic N, Targher G. Factors associated with significant liver steatosis and fibrosis as assessed by transient elastography in patients with one or more components of the metabolic syndrome. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016;30(7):1347-1353
12. Wong R. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Disparate associations among Asian populations. *WJH*. 2014;6(5):263-273
13. Machado MCortez-Pinto H. No need for a large belly to have NASH. *Journal of Hepatology*. 2011;54(6):1090-1093

14. S. Choudhary N, Duseja A, Klara N, Das A, K Dhiman R, K Chawla Y. Correlation of adipose tissue with liver histology in Asian Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of Hepatology*. 2016;11(4):478-486
15. Arora ASharma P. Non-invasive Diagnosis of Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2012;2(2):145-155
16. Kwok R, Tse Y, Wong G, Ha Y, Lee A, Ngu M et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease - the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;39(3):254-269
17. Castera L. Noninvasive Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2015;35(03):291-303
18. Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver International*. 2012;32(6):911-918
19. Agrawal SDuseja A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease - The Clinician's Perspective. *TG*. 2014;35(4):212-221
20. Kaswala D, Lai M, Afdhal N. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1356-13649
21. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Nakajima A, Tamano M, Hiraishi H. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut*. 2007;56(9):1330-1331
22. Festi D, Schiumerini R, Marasco G, Scaiola E, Pasqui F, Colecchia A. Non-invasive diagnostic approach to non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;9(8):1039-1053
23. Yoshioka K, Hashimoto S, Kawabe N. Measurement of liver stiffness as a non-invasive method for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research*. 2014;45(2):142-151
24. Ergelen R, Yilmaz Y, Asedov R, Celikel C, Akin H, Bugdayci O et al. Comparison of Doppler ultrasound and transient elastography in the diagnosis of significant fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Abdom Radiol*. 2016;41(8):1505-1510
25. Renelus BFoster T. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Liver Disease*. 2016;7(3):45-47
26. Valle Tovo C, Zambam de Mattos A, Perdomo Coral G, Schild Branco F, Suwa E, Alves de Mattos A. Noninvasive imaging assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on liver scintigraphy. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(15):4432-4439
27. Wong V, Chan R, Wong G, Cheung B, Chu W, Yeung D et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Journal of Hepatology*. 2013;59(3):536-542
28. Chang P, Heing Ngu J, Kiat Tan C, Keat Tan H. Clinical applications, limitations and future role of transient elastography in the management of liver disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2016;7(1):91-106

29. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase A, Mandolesi D, Montrone L et al. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease - availability and accuracy of non-invasive methods. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;37(4):392-400
30. Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB, Filice C. Shear Wave Elastography for Evaluation of Liver Fibrosis. *J Ultrasound Med* 2014; 33:197-203
31. Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94(5):515-534
32. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Elastografia Hepática Transitória. Programa De Educação Médica Continuada. S.d. 4: 1-8
33. Yilmaz Y, Eren F. A Bayesian approach to an integrated multimodal noninvasive diagnosis of definitive nonalcoholic steatohepatitis in the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014;26(11):1292-1295
34. Sporea I, Jurchis A, Sirlu R, Bota S. Can Transient Elastography be a reliable method for assessing liver fibrosis in Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH)? *Medical Ultrasonography*. 2013;15(2):106-110
35. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2014;35(5):1566-1573
36. Wong V, Vergniol J, Wong G, Foucher J, Chan H, Le Bail B et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;51(2):454-462
37. Mueller S, Durango E, Dietrich C, Seitz H, Kunz, Pomier-Layrargues G et al. Direct comparison of the FibroScan XL and M probes for assessment of liver fibrosis in obese and nonobese patients. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2013;:43-52
38. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012;36(1):13-20
39. Sasso M, Audière S, Kemgang A, Gaouar F, Corpechot C, Chazouillères O et al. Liver Steatosis Assessed by Controlled Attenuation Parameter (CAP) Measured with the XL Probe of the FibroScan: A Pilot Study Assessing Diagnostic Accuracy. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016;42(1):92-103
40. Yilmaz Y, Ergelen R, Akin H, Imeryuz N. Noninvasive detection of hepatic steatosis in patients without ultrasonographic evidence of fatty liver using the controlled attenuation parameter evaluated with transient elastography. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25(11):1330-1334
41. Kwok R, Choi K, Wong G, Zhang Y, Chan H, Luk A et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2015;65(8):1359-1368

42. Sporea I, Mare R, Sima A, Sirli R, Popescu A, Timar R. Liver stiffness evaluation by transient elastography in type 2 diabetes mellitus patients with ultrasound-proven steatosis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2016;25(2):167-174
43. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(2):475-485
44. Yilmaz Y, Yesil A, Gerin F, Ergelen R, Akin H, Celikel Ç et al. Detection of hepatic steatosis using the controlled attenuation parameter: a comparative study with liver biopsy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2014;49(5):611-616
45. Fitzpatrick ED, Hawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(31):10851-10863
46. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016;13(7):402-411
47. Tapper E, Challies T, Nasser I, Afdhal N, Lai M. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(5):677-684
48. Engelmann, Guido et al. "Feasibility Study And Control Values Of Transient Elastography In Healthy Children". *European Journal of Pediatrics* 171.2 (2011): 353-360
49. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):237-264.
50. Petta S, Di Marco V, Cammà C, Butera G, Cabibi D, Craxì A. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;33(12):1350-1360
51. Bonder Afdhal N. Utilization of FibroScan in Clinical Practice. *Current Gastroenterology Reports*. 2014;16(2)
52. Lai-Hung Wong G, Vergniol J, Lo P, Wai-Sun Wong V. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography(fibroscan): applying the cut-offs of M probe to XL probe. *Annals of Hepatology*. 2013;12(4):402-4012
53. Sporea I, Sirli R, Mare R, Popescu A, Cristian Ivascu S. Feasibility of Transient Elastography with M and XL probes in real life. *Medical Ultrasonography*. 2016;18(1):7-10
54. Myers R, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2011;55(1):199-208
55. Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, Herrmann E, Sircar I, Kau A et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *European Radiology*. 2010;20(10):2390-2396
56. Myers R, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Beaton M, Levstik M et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. *Journal of Hepatology*. 2012;56(3):564-570

57. Sirli R. Comparison between the M and XL probes for liver fibrosis assessment by Transient Elastography. *Medical Ultrasonography*. 2014;16(2):119-122
58. Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, Kriener S, Sadet D, Herrmann E et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *European Journal of Radiology*. 2012;81(3):e325-e331
59. Schwenzer N, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *Journal of Hepatology*. 2009;51(3):433-445
60. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and Intraobserver Variability in the Sonographic Assessment of Fatty Liver. *American Journal of Roentgenology*. 2007;189(6):W320-W323
61. Mottin C, Moretto M, Padoin A, Swarowsky A, Toneto M, Glock L et al. The Role of Ultrasound in the Diagnosis of Hepatic Steatosis in Morbidly Obese Patients. *Obesity Surgery*. 2004;14(5):635-637
62. Friedman L. Controversies in liver biopsy: Who, where, when, how, why?. *Current Gastroenterology Reports*. 2004;6(1):30-36
63. Lupsor M, Badea R, Grigorescu M, Stefanescu H, Serban A, Radu C et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging Non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Gastrointestinal and liver diseases*. 2010;19(1):53-60
64. Seeff L, Everson G, Morgan T, Curto T, Lee W, Ghany M et al. Complication Rate of Percutaneous Liver Biopsies Among Persons With Advanced Chronic Liver Disease in the HALT-C Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(10):877-883
65. Masaki K, Takaki S, Hyogo H, Kobayashi T, Fukuhara T. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. *Hepatology Research*. 2013;43(11):1182-1189
66. Castera L. Non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis. *Diabetes & Metabolism*. 2008;34(6):674-679
67. Mansoor S, Collyer E, Alkhouri N. A Comprehensive Review of Noninvasive Liver Fibrosis Tests in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Gastroenterology Reports*. 2015;17(6)
68. Calès P, Boursier J, Chaigneau J, Lainé F, Sandrini J, Michalak S et al. Diagnosis of different liver fibrosis characteristics by blood tests in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2010;30(9):1346-1354