



# Testes não invasivos no manejo da hepatite B crônica

Cristiane Valle Tovo

Prof. Adjunta-Doutora de Gastroenterologia-Hepatologia da UFCSPA

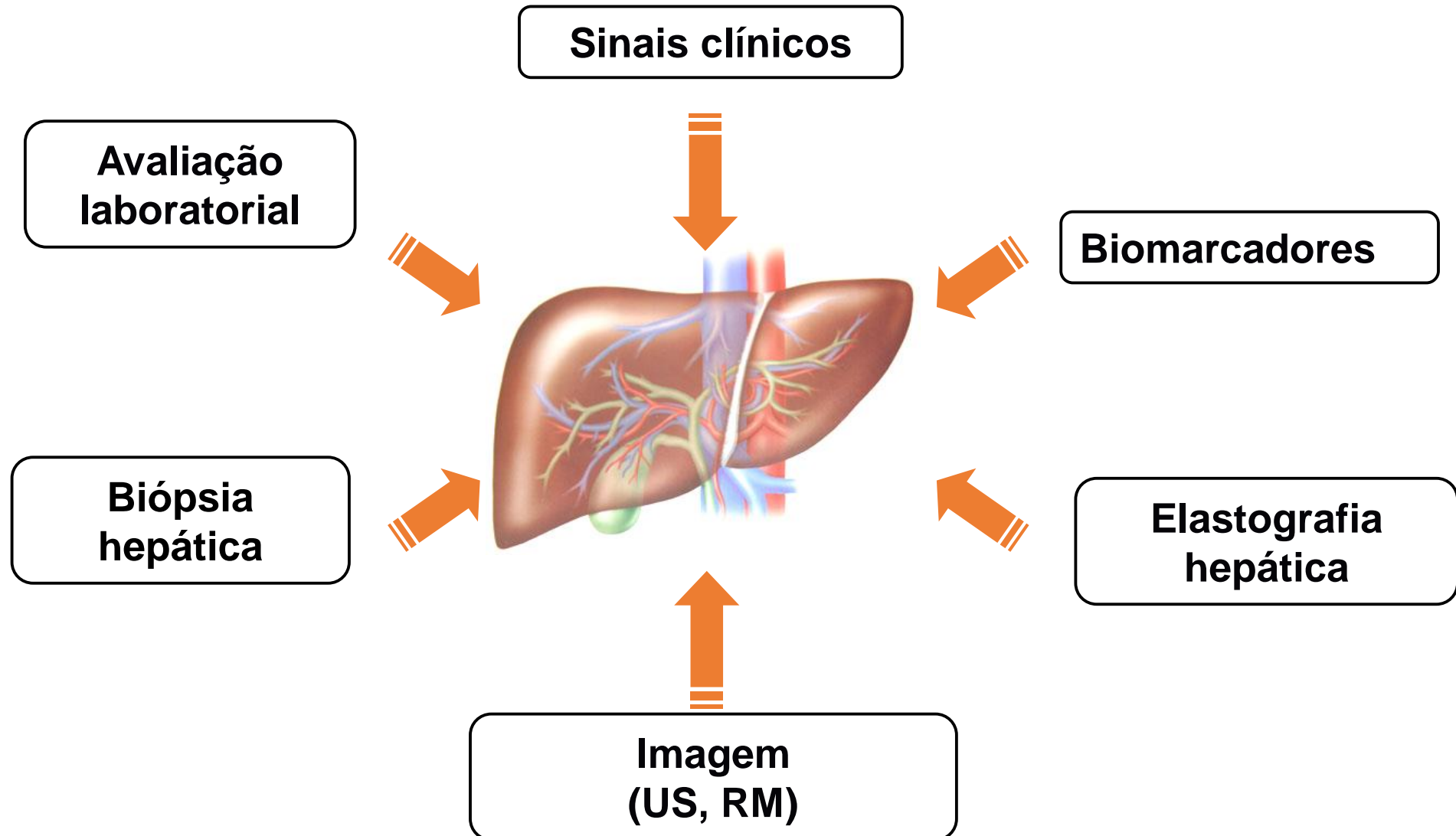
Coordenadora do PPG:Hepatologia da UFCSPA

Pesquisadora CNPQ– nível 2



# Avaliação da fibrose

---



# **Testes não invasivos na hepatite pelo VHB**

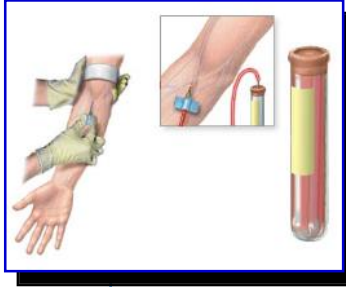
---

**Estadiamento da doença hepática**

**Decisão de tratamento**

**Monitoramento da resposta ao tratamento**

# Métodos não invasivos para avaliação da fibrose



## Biomarcadores

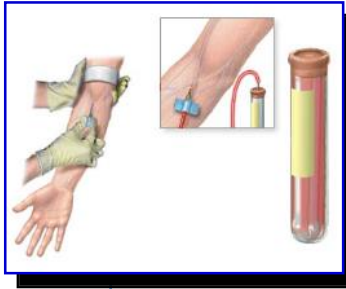
- **DIRETOS:** avaliam MEC ou produtos de degradação da MEC: ELF
- **INDIRETOS:** APRI, FIB4, NAFLD escore, Forns, BARD, BAAT, Fibrotest
- **MISTOS:** Fibrometer, Hepascore

## Mecânicos: Elastografia hepática



- Elastografia hepática transitória (FibroScan)
  - p-Shear wave - Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)
  - 2d-Shear wave (Aixplorer)
  - 2d-Shear wave (Affiniti)
- Elastografia por RM

# Métodos não invasivos para avaliação da fibrose

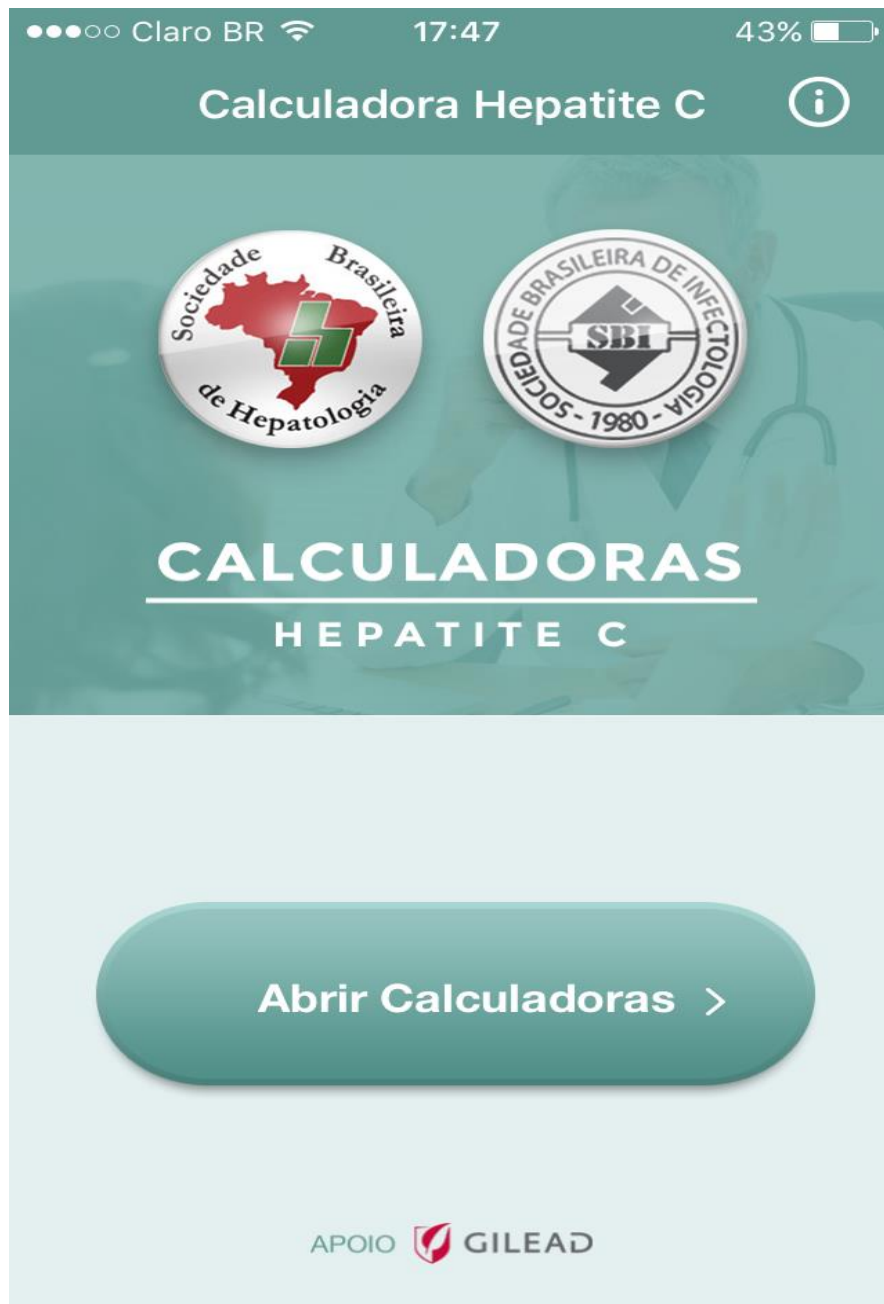


## Biomarcadores

- **DIRETOS:** avaliam MEC ou produtos de degradação da MEC: ELF
- **INDIRETOS:** APRI, FIB4, NAFLD escore, Forns, BARD, BAAT, Fibrotest
- **MISTOS:** Fibrometer, Hepascore

Teste	Parâmetros avaliados
APRI	AST e plaquetas
FIB-4	Idade, AST, ALT, plaquetas
NAFLD escore	Idade, IMC, AST, ALT, plaquetas, albumina, DM/RI
Forns	Idade, plaquetas, GGT
BARD	IMC, ALT, AST, DM
BAAT	Idade, IMC, ALT, triglicerídeos
ELF ★	Ácido hialurônico, procolágeno PIIIP, metaloproteinase
Fibrotest ★	Haptoglobina, bilirrubinas, GGT, α2-macroglobulina, apolipoproteína, ALT
Fibrometer ★	α2-macroglobulina, plaquetas, TP, AST, ácido hialurônico
Hepascore ★	Idade, gênero, α2-macroglobulina, ácido hialurônico, bilirrubinas, GGT

★ = testes patenteados



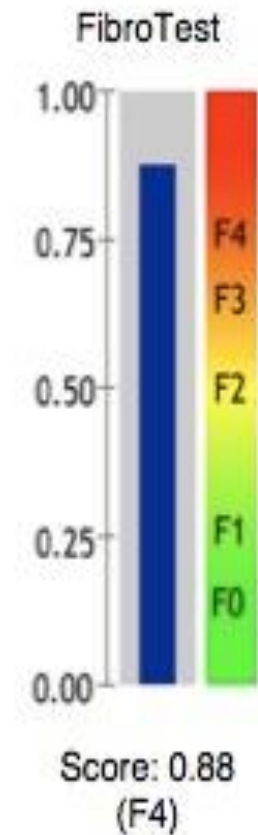
## SBH: Calculando...

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST level (/ULN)}}{\text{Plaquetas (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

$$\text{FIB-4: } \frac{\text{Idade (anos)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Plaq (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT (U/L)}^{1/2}}$$

# Risco de falso-positivo ou negativo

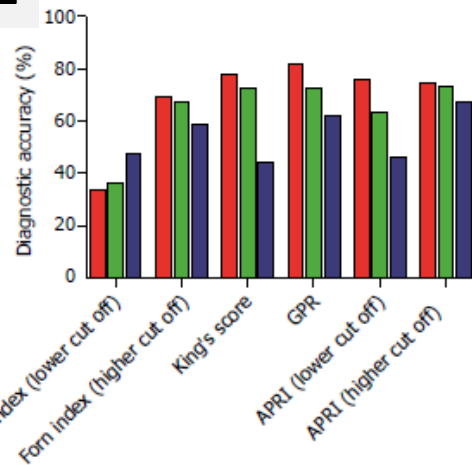
- Utilização de marcadores não específicos
  - Alfa-2-macroglobulina
  - Haptoglobina
  - GGT / BT
  - Apolipoproteína A1
  - Ureia / Plaquetas
  - Tempo de protrombina
  - Ácido hialurônico
  - AST
- *Flare?*
- Hemólise ?
- Síndrome de Gilbert ?
- Jejum?



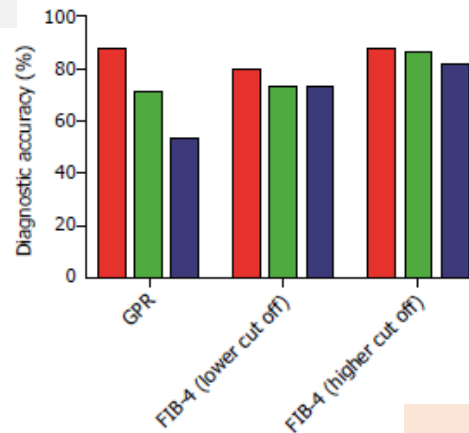
# Declining diagnostic accuracy of non-invasive fibrosis tests is associated with elevated alanine aminotransferase in chronic hepatitis B

Lin Wang, Yao-Xin Fan, Xiao-Guang Dou

**F2**

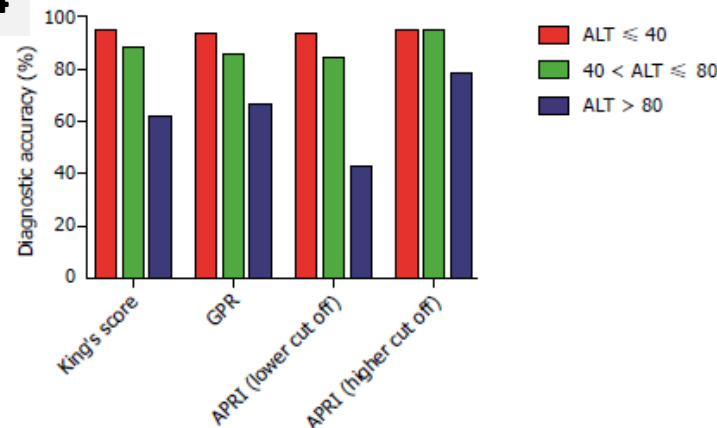


**F3**



- N=599, retrospectivo
- Forns (PLT, GGT, idade, colesterol)
- King's score (idade, AST, INR, PLT)
- GPR (GGT to platelet ratio)
- FIB-4; APRI

**F4**



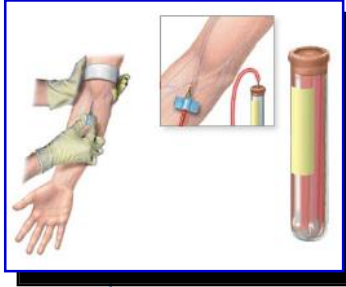
**Relação entre ALT e acurácia dos testes em VHB**



**ALT tem efeito significativo no desempenho dos testes não-invasivos para avaliação de fibrose**



# Métodos não invasivos para avaliação da fibrose



## Biomarcadores

- **DIRETOS:** avaliam MEC ou produtos de degradação da MEC: ELF
- **INDIRETOS:** APRI, FIB4, NAFLD escore, Forns, BARD, BAAT, Fibrotest
- **MISTOS:** Fibrometer, Hepascore

## Mecânicos: Elastografia hepática



- Elastografia hepática transitória (FibroScan)
  - p-Shear wave - Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)
  - 2d-Shear wave (Aixplorer)
  - 2d-Shear wave (Affiniti)
- Elastografia por RM

# Métodos não invasivos para avaliação da fibrose

---

## Mecânicos: Elastografia hepática

- Elastografia hepática transitória (FibroScan)

- p-Shear wave - Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)
- 2d-Shear wave (Aixplorer)
- 2d-Shear wave (Affiniti)

- Elastografia por RM



# Elastografia hepática

\*VCTE (vibration controled transient elastography)

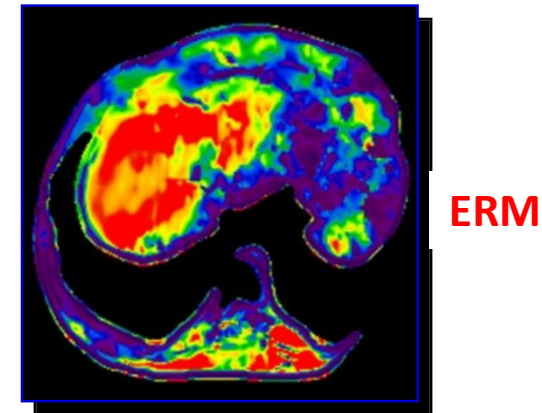
## ■ Primeira geração (VCTE\*):

- Elastografia hepática transitória - EHT (Fibroscan- Echosens) - pioneira

## ■ Segunda geração:

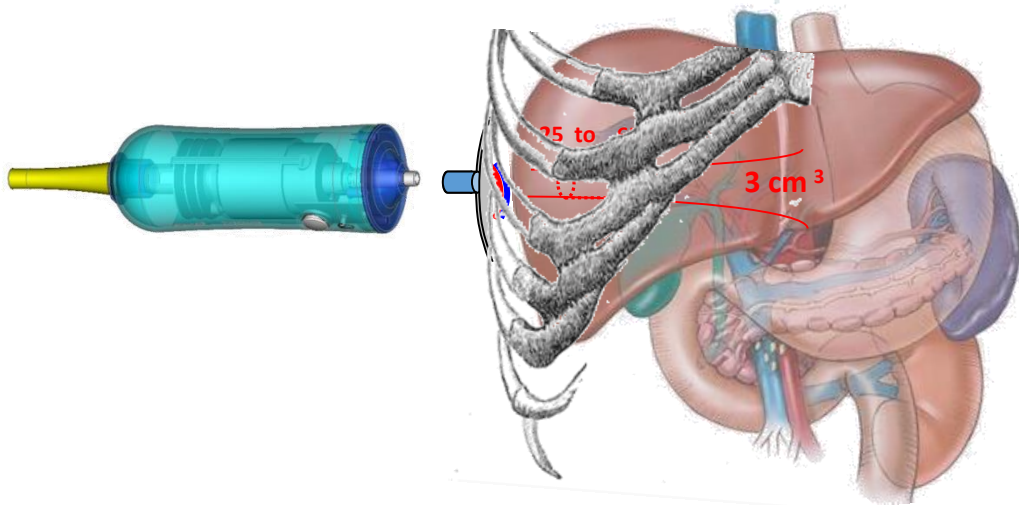
- p-Shear wave (Siemens) - Acoustic Radiation Force Impulse – **ARFI**
- 2d-Shear wave (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) - **Aixplorer**
- 2d-Shear wave (Phillips) - **Affiniti**

## ■ Elastografia por RM



# Fibroscan - Princípios

- Mede a DUREZA do fígado – correlação com FIBROSE
- Posição da sonda e medição



O volume explorado com a sonda M é de 3 cm<sup>3</sup>  
(1/500 do volume hepático)

# Modelos de FibroScan®

FibroScan® 402



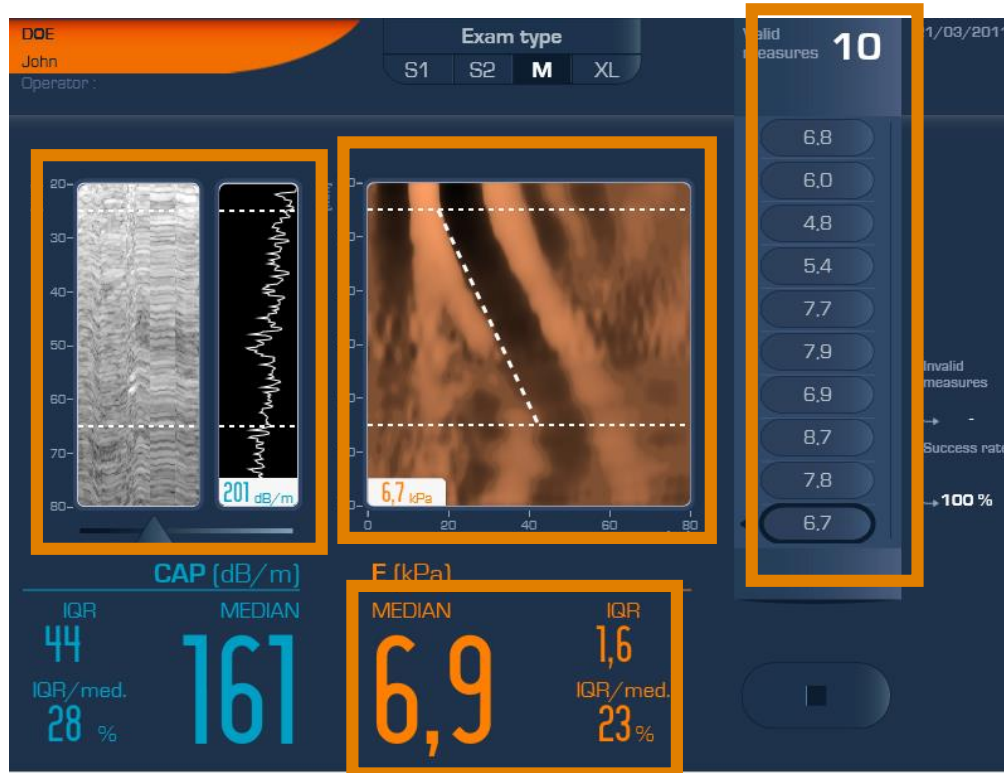
FibroScan® 502



FibroScan® 530



# EHT - Aquisição de dados



Imagens  
Ultrassônicas

Elastograma

Resultado final  
expresso em kPa

Número e Lista  
de Medições  
Válidas (kPa)

# Limitações da EHT

- **Superestimação**
  - Hepatite aguda, ICC, estado pós-prandial, ascite
- **Maior dificuldade:**
  - Obesidade, espaço intercostal estreito e ascite

Castera et al. J Hepatol, 2006

# Fibroscan: Pontos de corte na avaliação da fibrose

---

METAVIR	HCV	HCV PÓS-TX	HBV	DHGNA	COLESTASE	ALCOOL
F0	Até 5,2	Até 5,3	Até 7,2	Até 5,8	Até 5,3	Até 5,8
F1	5,3-7,0	5,4-6,3	7,3-8,1	5,9-7,0	5,4-7,1	5,9-7,8
F2	7,1-9,4	6,3-7,9	8,2-10,5	7,1-8,6	7,2-14,6	7,9-11,0
F3	9,5-12,4	8,0-11,9	10,6-11,0	8,7-11,4	14,7-15,6	11,1-11,7
F4	≥ 12,5	≥ 12,0	≥ 11,1	≥ 11,5	≥ 15,7	≥ 11,8

De Lédighen V, J Vergniol J. Gastroenterol Clin Biol 2008;32:58-67  
Castera L, Vergniol J, et al. Gastroenterology 2005;128:343-350  
de Ledinghen V & Vergniol J. Expert Rev Med Devices 2010;7:811-23  
Foucher J, Castera L, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:411-412  
Frieddrich-Rust M, Ong MF, et al. Am J Roetgenol 2007;188:758-764

---

Recomendações de Orientação Clínica

 **EASL** | JOURNAL OF  
HEPATOLOGY



**Recomendações de Orientação Clínica da EASL-ALEH: Testes não invasivos  
para avaliação da gravidade da doença hepática e do prognóstico**

Associação Europeia para o Estudo do Fígado\*,  
Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado

---

**EASL guidelines. J Hepatol 2015;63:237**

# EASL Guideline: Comparação entre os métodos não invasivos

## VANTAGENS

ARFI = Acoustic Radiation Force Impulse; SWE = shear wave elasto; RME = ressonance magnetic elasto

Biomarcadores	EHT	ARFI	2D-SWE	RME
Boa reprodutibilidade	Boa reprodutibilidade, mais validado	Pode ser implementado em máquina de US convencional	Pode ser implementado em máquina de US convencional	Pode ser implementado em equipamento de RM
Alta aplicabilidade (95%)	Simples, rápido, fácil aprendizado	Maior aplicabilidade do que a EHT (ascite e obesidade)	Boa aplicabilidade	Maior aplicabilidade do que a EHT (ascite e obesidade)
Sem custo (não patenteados)	Bom desempenho para cirrose (AUROC > 0,9)	Desempenho equivalente a EHT para fibrose significativa e cirrose	Desempenho elevado para cirrose	Desempenho elevado para cirrose
Bem validados	Critérios de qualidade mais bem definidos	Critérios de qualidade??	Mede rigidez hepática em tempo real	Avalia todo o fígado



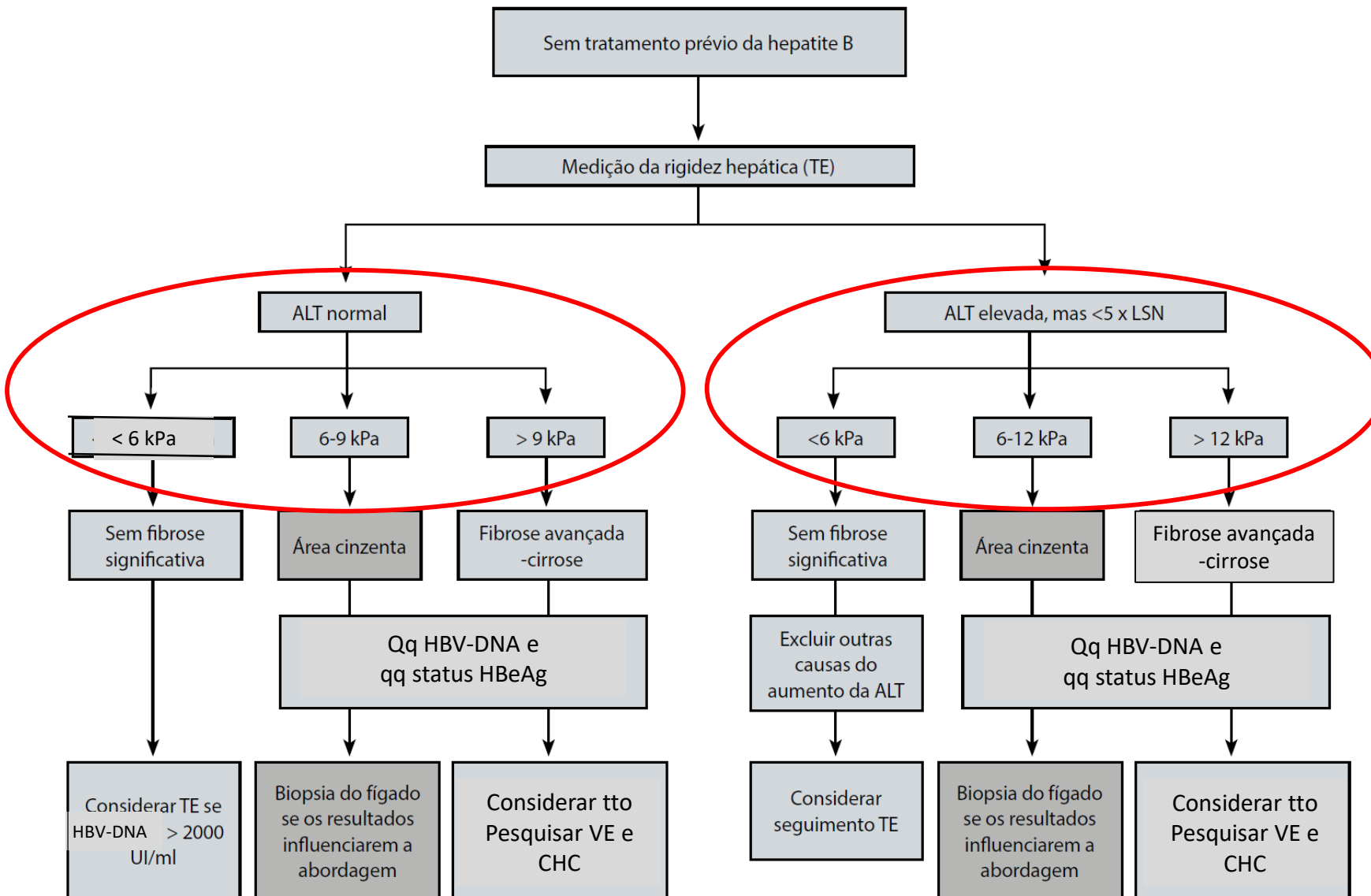
# EASL Guideline: Comparação entre os métodos não invasivos

## DESVANTAGENS

ARFI = Acoustic Radiation Force Impulse; SWE = shear wave elasto; RME = ressonance magnetic elasto

Biomarcadores	EHT	ARFI	2D-SWE	RME
Limitações (Gilbert, hemólise, etc)	Requer equipamento específico	Critérios de qualidade não bem definidos	Critérios de qualidade não bem definidos	Não se aplica em casos de sobrecarga de ferro
Não discrimina valores intermediários de fibrose	Não discrimina valores intermediários de fibrose	Não discrimina valores intermediários de fibrose	Não discrimina valores intermediários de fibrose	Deve ser instalado em equipamento de RM
Não tão bom quanto a EHT para cirrose	Aplicabilidade inferior ao biomarcador	Valor prognóstico na cirrose - ???	Influência da inflamação ???	Custo e tempo para realização do exame
Custo (patenteados)	Falso (+) em hep aguda, colestase, congestão, álcool	Validação adicional necessária	Validação adicional necessária	Validação adicional necessária

# EASL Guideline: algoritmo para uso de EHT em VHB



# **EASL Guideline: Recomendações**

## **EHT na hepatite pelo VHB**

---

- **Melhor desempenho para diagnóstico de  $\geq$  F3, em comparação aos biomarcadores (B1)**
- **Pode ser usada para afastar cirrose (A1)**
- **Melhor para determinar fibrose hepática quando ALT normal**
- **Deve ser interpretada com cautela se ALT elevada e não deve ser usada naqueles com  $ALT > 10 \times LSN$  (A1)**

# **EASL Guideline: Recomendações**

## **Decisão de tto / Monitoração**

---

- **Avaliação não invasiva de fibrose (EHT ou biomarcadores)**
  - **Pode ser utilizada para definir a indicação de tto (A1)**
  - **Pode ser utilizada para monitorar a regressão da fibrose (B2)**
- **O impacto da normalização da ALT com a terapia antiviral deve ser considerado na interpretação dos resultados (A1)**

# EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version)

## Recomendações para VHB

### RECOMMENDATION 20

TE is useful in patients with CHB to identify those with cirrhosis. Concomitant assessment of transaminases is required to exclude flare up (elevation > 5 times upper limit of normal). (LoE 1b, GoR A) [128 – 130]. Broad consensus (17/1/0, 94 %)

### RECOMMENDATION 22

pSWE as demonstrated with VTQ® is useful in patients with CHB to identify those with cirrhosis (LoE 2a, GoR B) [141]. Strong consensus (18/0/0, 100 %)

### RECOMMENDATION 24

LSM changes under HBV treatment should not affect the management strategy (e.g. surveillance for HCC occurrence in patients at risk) (LoE 2b, GoR B) [148, 149]. Strong consensus (16/0/0, 100 %)

### RECOMMENDATION 21

TE is useful in inactive HBV carriers to rule out fibrosis (LoE 2, GoR B) [138, 139]. Strong consensus (18/0/0, 100 %)

### RECOMMENDATION 23

2D-SWE as demonstrated with SSI is useful in patients with CHB to identify those with cirrhosis (LoE 3a, GoR C) [146, 147]. Broad consensus (17/0/1, 94 %)

Dietrich CF et al. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines (EFSUMB). Ultraschall in Med 2017

# American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases

Siddharth Singh,<sup>1</sup> Andrew J. Muir,<sup>2</sup> Douglas T. Dieterich,<sup>3</sup> and Yngve T. Falck-Ytter<sup>4</sup>

## Recomendações para VHB

Question 4. In adults with chronic HBV, is the overall diagnostic performance of VCTE superior to other noninvasive markers of liver fibrosis (APRI, FIB-4) for detection of cirrhosis?

**Key message.** In adults with chronic HBV, VCTE has superior sensitivity and specificity, and lower FP and FN rates, suggesting superior diagnostic performance as compared to APRI and FIB-4 for detection of cirrhosis. (*Low quality of evidence*).

FP = falso positivo; FN = falso negativo

Question 5. In adults with chronic HBV undergoing VCTE, at what liver stiffness cutoff can we accurately diagnose cirrhosis (and initiate downstream management), obviating the need for liver biopsy?

**Key message.** In adults with chronic HBV, we can accurately diagnose cirrhosis (and initiate downstream management) with VCTE-defined liver stiffness of  $\geq 11.0$  ( $\pm 1$ ) kPa, with acceptable FP and FN rates. (*Low quality of evidence*).

**Sensibilidade 81%**

**Especificidade 83%**

# Transient Elastography for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis

---

## Diagnóstico de F $\geq$ 2

- 35 estudos (n=6.202)
- Sens = 78%
- Esp = 81%
- LR+ = 4,01
- LR- = 28%
- **AUROC 0,86 (IC95% 0,83-0,89)**

## Diagnóstico de cirrose

- 41 estudos (n=7.205)
- Sens = 84%
- Esp = 87%
- LR+ = 6,66
- LR- 18%
- **AUROC 0,92 (IC95% 0,90-0,94)**

LR = Razão de verossimilhança

# Evaluation of elastography combined with serological indexes for hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B

Bin Xu, Ning-Ming Zhou, Wei-Tian Cao, Xiao-Jing Li

**N=338 VHB**

**Desempenho de diferentes testes  
para o diagnóstico de fibrose  
hepática**

Index	AUC	Best diagnostic point	Sensitivity, %	Specificity, %
SWV	0.873	1.66 m/s	86.90	88.20
AST/ALT	0.803	0.920	55.90	95.70
HA	0.848	87.79 µg/L	91.00	79.60
CIV	0.784	30.36 µg/L	52.70	98.90
APRI	0.789	0.787	57.60	86.00
FIB-4	0.797	1.157	80.00	65.60

**Testes isolados**

**Testes combinados**

**O uso combinado de SW + marcadores bioquímicos aumenta a  
acurácia para o diagnóstico de fibrose hepática em VHB**

SWV = shear wave velocity  
HA=hyaluronic acid  
CIV=type IV collagen

**AUROC SW + HA = 0,889**

Xu B et al. WJG 2018;24(37):4272-4280



# Take home messages!



- **Testes não-invasivos na hepatite B:**
  - Bom desempenho nos extremos
  - Desempenho modesto nos valores intermediários (zona cinza...)
- **Melhor desempenho** se os testes são usados **em conjunto**
- **ALT pode influenciar o resultado – EHT não deve ser usada naqueles com ALT > 10 x LSN (A1)**
- **EHT: Melhor desempenho para diagnóstico de  $\geq$  F3, em comparação aos biomarcadores (B1)**
- **EHT: Pode ser usada para identificar ou afastar cirrose (A1)**