

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

MARIANA COELHO

**VALIDAÇÃO DO DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA
POR 2D-SHEAR WAVE COMPARADA COM A ELASTOGRAFIA HEPÁTICA
TRANSITÓRIA POR FIBROSCAN E AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE
MÉTODOS DE ELASTOGRAFIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITES
VIRAIS E/OU INFECÇÃO PELO HIV**

Rio de Janeiro
2022

Mariana Coelho

**Mestrado
PCDI
2022**

MARIANA COELHO

**VALIDAÇÃO DO DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA
POR 2D-SHEAR WAVE COMPARADA COM A ELASTOGRAFIA HEPÁTICA
TRANSITÓRIA POR FIBROSCAN E AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE
MÉTODOS DE ELASTOGRAFIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITES
VIRAIS E/OU INFECÇÃO PELO HIV**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do grau de Mestre em Ciências, sob a orientação do Dr. Hugo Perazzo Pedroso Barbosa e do Dr. Gustavo Henrique Santos Pereira.

Rio de Janeiro

2022

MARIANA COELHO

**VALIDAÇÃO DO DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA
POR 2D-SHEAR WAVE COMPARADA COM A ELASTOGRAFIA HEPÁTICA
TRANSITÓRIA POR FIBROSCAN E AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE
MÉTODOS DE ELASTOGRAFIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITES
VIRAIS E/OU INFECÇÃO PELO HIV**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientação: Dr. Hugo Perazzo Pedroso Barbosa

Dr. Gustavo Henrique Santos Pereira

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Dr.^a Sandra Wagner Cardoso (Presidente)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ)

Prof. Dr. Estevão Portela Nunes
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ)

Prof.^a Dr.^a Priscila Pollo Flores
Universidade Federal Fluminense Do Rio De Janeiro (UFF)

Prof. Dr. Rodolfo de Almeida Castro (Suplente)
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/FIOCRUZ)

AGRADECIMENTO

Nesses anos de mestrado, de muito estudo, esforço e empenho, gostaria de agradecer a algumas pessoas em especial que foram fundamentais para alcançar mais esta etapa na minha formação profissional.

Primeiramente, agradeço aos meus pais, minha irmã e aos meus avós por todo o esforço e amor empenhado na minha educação até este momento. Obrigada por desejarem sempre o melhor para mim.

Minha gratidão especial a admiração ao meu orientador, Dr. Hugo Perazzo, pela oportunidade da realização deste projeto, por toda atenção, ensinamentos e paciência, ao longo desses dois anos. pela pessoa e profissional que é.

Meu muito obrigada ao meu co-orientador, Dr. Gustavo Henrique Pereira, pela confiança depositada, pelas oportunidades ao longo da minha formação como médica, pelo exemplo de profissional e a quem muito admiro.

Agradeço também a professora Dra. Priscila Pollo Flores, membro desta da banca de Qualificação e Defesa de Mestrado, pela participação nos meus seminários, por toda atenção, sugestões e interesse em contribuir para o desenvolvimento deste projeto.

Um obrigado especial às amigas companheiras de mestrado Juliana Baptista Piedade e Laura Cristina Machado Pinto, pelo estímulo, parceria e exemplo durante esta jornada.

Aos pacientes e funcionários do Instituto Nacional de Infectologia, meu muito obrigada.

COELHO, M. **Validação do desempenho diagnóstico da elastografia hepática por 2D-Shear Wave comparada com a elastografia hepática transitória por Fibroscan e avaliação da correlação entre diferentes métodos de elastografia hepática em pacientes com hepatites virais e/ou infecção pelo HIV.** 2022. 57f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. Rio de Janeiro, 2022.

RESUMO

Introdução: A determinação do estágio de fibrose hepática tem implicações terapêuticas, no monitoramento e prognóstico de pacientes com hepatites virais e/ou infecção pelo HIV. A biópsia hepática é exame padrão-ouro para estadiamento da fibrose hepática, porém é um método invasivo, com limitações/complicações. A elastografia hepática transitória (EHT) por Fibroscan é o método não-invasivo mais validado para estadiamento da fibrose hepática. A elastografia hepática por 2D-SWE (EH-2D-SWE) permite a avaliação da morfologia hepática/dopplerfluxometria do sistema portal e o estadiamento da fibrose hepática. Poucos estudos avaliaram acurácia da EH-2D-SWE e sua correlação comparada à EHT. **Objetivos:** Avaliar a acurácia do desempenho diagnóstico da EH-2D-SWE em pacientes com hepatites virais e/ou infecção pelo HIV e descrever os pontos de corte da EH-2D-SWE para estadiamento da fibrose e cirrose hepática. **Métodos:** Estudo retrospectivo transversal, de um banco de dados de 348 pacientes com hepatites virais e/ou infecção pelo HIV, que realizaram EHT(Fibroscan) pelas sondas M e XL e EH-2D-SWE (LOGIQ-S8), pelo mesmo examinador. A EHT foi o padrão-ouro e o estadiamento da fibrose hepática foi definido pela “regra dos 5” [$\geq 5,0\text{KPa}$, $\geq 10,0\text{KPa}$ e $\geq 15,0\text{KPa}$], proposta no consenso de Baveno VI. Foram coletados resultados de exames laboratoriais até 6 meses da data da EH. Análises de amostras pareadas (Wilcoxon), correlação (Spearman) e a descrição da área sob a curva ROC, foram realizadas para avaliar a correlação e a acurácia. **Resultados:** 305 pacientes [61,3% do sexo masculino, mediana de idade de 51 (IQR, 42-62) anos, 24% com HCV \pm HIV; 17% com HBV \pm HIV; 31% com HIV monoinfetado e 28% com HCV \pm HIV após resposta virológica sustentada foram incluídos. O coeficiente de correlação [Spearman’s rho] entre EHT-M e EH-2D-SWE foi moderado [rho=0.639] e fraco entre EHT-XL e EH-2D-SWE [rho=0.566]. A concordância foi forte nos pacientes com HCV ou HBV mono-infetados [rho>0.800] e fraca nos pacientes HIV monoinfetados [rho>0.400]. A acurácia da EH-2D-SWE para EHT-M ≥ 10 kPa [AUROC=0.91 (95%CI,0.86-0.96); o melhor ponto de corte foi 6.4 kPa, sensibilidade (Se)=84% (95%CI,72-92), especificidade (Sp)=89% (95%CI, 84-92)] e para EHT-M ≥ 15 kPa [AUROC=0.93 (95%CI,0.88-0.98); o melhor ponto de corte foi 7.1 kPa, (Se)=91% (95%CI, 75-98), (Sp)=89% (95%CI,85-93)]. **Conclusão:** A EH-2D-SWE LOGIQ S8 apresentou valores de rigidez hepática inferiores à EHT e a correlação entre os métodos foi boa. Para pacientes monoinfetados por HIV a correlação foi fraca. A EH-2D-SWE demonstrou ter boa acurácia para detecção de estágios avançados de fibrose.

Palavras-chave: hepatites virais, HIV, elastografia hepática transitória, elastografia hepática por 2D-SWE, fibrose hepática.

COELHO, M. **Diagnostic performance validation of 2D Shear Wave Elastography (2D-SWE) in patients with chronic viral hepatitis and/or HIV infection and evaluation of the correlation between different methods of hepatic elastography.** 2022. 57f. . Dissertation [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. Rio de Janeiro, 2022.

ABSTRACT

Background: The evaluation of the degree of liver fibrosis has important implications for prognostic, therapeutic and monitoring purposes in patients with viral hepatitis and/or HIV infection. Liver biopsy is the gold standard for staging liver fibrosis, despite its invasiveness, potential complications and sampling errors. Liver elastography methods are an alternative to liver biopsy. Transient Elastography (TE) by FibroScan is the most validated non-invasive method for staging liver fibrosis. New technologies of real time hepatic elastography, such as 2D Shear Wave Elastography (2D-SWE), allow the staging of liver fibrosis and the evaluation of liver morphology/dopplerflowmetry, with a B-mode ultrasound. However, this method still needs further validation by clinical studies. **Aims:** We aimed to validate the diagnostic performance of 2D-SWE and propose new cutoff points for the staging of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis and/or HIV infection. **Methods:** This retrospective study analyzed a database of 348 patients with chronic viral hepatitis and/or HIV infection who underwent TE (FibroScan), using M probe and XL probe, and 2D-SWE (LOGIQ-S8), on the same day by a single operator. TE was considered the gold standard and the results were converted to a simplified classification called “the rule of 5” [$\geq 5,0$ KPa, $\geq 10,0$ KPa e $\geq 15,0$ KPa], proposed in Baveno VI Consensus. Blood samples were collected up to six months before the elastography exams. The correlation of liver stiffness was assessed using Spearman rank correlation. The agreement was assessed by Wilcoxon test. The accuracy of 2D-SWE was evaluated with areas under the ROC curves (AUROC). **Results:** 305 patients [61.3% male, median age=51 (IQR,42-62) years, 24% with HCV \pm HIV; 17% with HBV \pm HIV; 31% were HIV mono-infected and 28% had HCV \pm HIV post-sustained virological response] were included. The overall correlation [Spearman’s rho] was moderate between 2D-SWE and TE-M [rho=0.639] and weak between 2D-SWE and TE-XL [rho=0.566]. Agreements were strong [rho>0.800] in people with HCV or HBV mono-infection, and poor in HIV mono-infected [rho>0.400]. Accuracy of 2D-SWE for TE-M ≥ 10 kPa [AUROC=0.91 (95%CI,0.86-0.96); optimal cut-off=6.4 kPa, sensitivity (Se)=84% (95%CI,72-92), specificity (Sp)=89% (95%CI, 84-92)] and for TE-M ≥ 15 kPa [AUROC=0.93 (95%CI,0.88-0.98); optimal cut-off=7.1 kPa. Se=91% (95%CI, 75-98), Sp=89% (95%CI,85-93)] were excellent. **Conclusions:** 2D-SWE LOGIQ S8 system showed lower LSM results when compared with TE. The correlation and agreement between 2D-SWE and TE-M were good. In HIV monoinfected patients, the correlation was weak. Finally, 2D-SWE proved to have an excellent accuracy for detecting advanced stages of liver fibrosis.

Keywords: hepatitis virus; HIV; transient elastography; shear wave elastography; liver stiffness.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo

Figure 1. Study flowchart for inclusion of patients.....39

Figure 2. [A] Scatter plots showing the correlation between TE and 2D-SWE LOGIQ-S8; [B] Bland-Altman plots showing the agreement between TE and 2D-SWE LOGIQ-S8. X-axis shows the means of repeated LSMs, and y-axis shows the difference between liver stiffness measurements. N=305 (2.95%) outside the limits of agreement; mean difference=1.35; 95%CI of limits of agreement between 13.39 and 16.09; averages lie between 3.59 and 52.80. CI = confident interval; 2D-SWE.GE = two-dimensional shear-wave elastography by GE Healthcare; TE = transient elastography by FibroScan (EchoSens).....40

Figure 3. Box plot representing the relationship between liver stiffness measurements by 2D-SWE LOGIQ-S8 and the stage of fibrosis using the “rule of five” by TE. 2D-SWE.GE = two-dimensional shear-wave elastography by GE Healthcare; TE = transient elastography by FibroScan (EchoSens).....41

Figure 4. Area under the receiver operating characteristic (AUROC) curves of 2D-SWE LOGIQ-S8 [A] for TE-M probe ≥ 10 KPa for all patients (n= 305) and [B] for TE-M probe ≥ 15 KPa for all patients (n= 305). 2D-SWE.GE = two-dimensional shear-wave elastography by GE Healthcare; TE = transient elastography by FibroScan (EchoSens).....42

Quadro 1. Estudos clínicos que avaliaram a acurácia da elastografia hepática por SWE.44

LISTA DE TABELAS

Artigo

| | |
|---|----|
| Table 1 - Characteristics of patients included in the study..... | 36 |
| Table 2 - Concordance of different technologies of liver elastography..... | 37 |
| Table 3 - Accuracy of 2D-SWE using TE-LSM-M probe as the reference..... | 38 |

LISTA DE ABREVIACOES

| | |
|-----------|---|
| 2D-SWE | <i>Two-dimensional shear wave</i> |
| AIDS | Síndrome da Imunodeficincia Adquirida |
| ALT | Alanina aminotransferase |
| APRI | <i>Aspartate-to-Platelet Ratio Index</i> |
| ARFI | <i>Acoustic radiation force impulse</i> |
| AST | Aspartato aminotransferase |
| cACLD | <i>Compensated advanced chronic liver disease</i> (doença hepática crônica avançada compensada) |
| CAP | <i>Controlled attenuation parameter</i> |
| CHC | Carcinoma hepatocelular |
| HPCS | Hipertenso portal clinicamente significativa |
| DHC | Doença Hepática Crônica |
| DAAs | <i>Direct-acting agents</i> (antivirais de ao direta) |
| DPC | Distância pele cápsula |
| EDA | Endoscopia digestiva alta |
| EH | Elastografia hepática |
| EHT | Elastografia hepática transitória |
| EH 2D-SWE | Elastografia hepática por 2D-SWE |
| FIB-4 | <i>Fibrosis-4 score</i> |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana |
| HVPG | <i>Hepatic venous pressure gradient</i> (gradiente de pressão venosa hepática) |
| IC | Intervalo de confiança |
| ICA | Insuficiência cardíaca aguda |
| ICD | Insuficiência cardíaca direita |
| ICE | Insuficiência cardíaca esquerda |
| IMC | ndice de massa corporal |
| IP | Inibidor de Protease |
| IQR | Intervalo interquartil |
| kPa | Kilo Pascal |
| PNC | Peptídio Natriurético Cerebral |

| | |
|------|--------------------------------|
| pSWE | <i>Point shear wave</i> |
| ROI | <i>Region of interest</i> |
| RVS | Resposta virológica sustentada |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| VHB | Vírus da hepatite B |
| VHC | Vírus da hepatite C |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 | Aspectos epidemiológicos e clínicos das doenças hepáticas crônicas | 2 |
| 1.2 | A fibrose hepática no paciente HIV | 4 |
| 1.3 | Estadiamento da fibrose hepática e/ou diagnóstico de cirrose | 6 |
| 1.5 | Elastografia hepática transitória | 9 |
| 2 | JUSTIFICATIVA..... | 16 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 18 |
| 3.1 | Objetivo primário..... | 18 |
| 3.2 | Objetivo secundário | 18 |
| 4 | ARTIGO RELACIONADO COM DISSERTAÇÃO..... | 19 |
| 5 | DISCUSSÃO | 40 |
| 6 | CONCLUSÃO | 50 |
| | REFERÊNCIAS..... | 51 |

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de doenças hepáticas crônicas vem aumentando nas últimas décadas provocando grande impacto financeiro nos sistemas de saúde (Ginès et al., 2016). A progressão da fibrose hepática pode acarretar a evolução para cirrose e suas complicações (D'amico, G. et al., 2018). O espectro de acometimento hepático das hepatites virais e da doença hepática gordurosa não-alcóolica em pessoas vivendo com HIV/AIDS podem variar desde a presença de fibrose mínima até cirrose hepática e suas complicações, como hipertensão portal e carcinoma hepatocelular (CHC) (Androutsakos et al., 2020) (Mohr et al., 2015). A determinação do estágio de fibrose hepática tem implicações terapêuticas, no monitoramento e prognóstico desses pacientes. A biópsia hepática é exame padrão-ouro para estadiamento da fibrose hepática. Porém, trata-se de um exame invasivo, potencialmente doloroso, associado com complicações e limitado pelo erro—amostral/variabilidade inter-observador (Colloredo et al., 2003) (Regev et al., 2002). Métodos de elastografia hepática (EH) são uma alternativa à biópsia hepática.

A elastografia hepática transitória (EHT) por FibroScan é o método não-invasivo mais validado mundialmente para estadiamento da fibrose hepática (Friedrich-Rust et al., 2008). A EHT por Fibroscan tem sido utilizada para estadiamento da fibrose hepática em indivíduos com hepatites virais crônicas e/ou infecção pelo HIV. Porém, a presença de obesidade, o alto custo do aparelho e sua manutenção podem limitar o uso deste método em larga escala no Brasil (Castéra et al., 2010). Novas tecnologias de elastografia hepática em tempo-real, como a elastografia hepática ultrassonográfica por 2D-SWE (EH-2D-SWE), foram desenvolvidas permitindo a avaliação concomitante da morfologia hepática/dopplerfluxometria do sistema portal, além do estadiamento da fibrose hepática (Ferraioli et al., 2014).

A EH-2D-SWE é uma ferramenta promissora para o estadiamento não-invasivo da fibrose e detecção de cirrose hepática, com maior aplicabilidade, menores limitações técnicas e permite o estadiamento da fibrose com menor custo, quando comparado a EHT por Fibroscan (Ferraioli et al., 2014). Aspectos importantes relacionados à EH-2D-SWE permanecem pouco explorados como a validação de pontos de corte para detecção de fibrose avançada/cirrose hepática, descrição de fatores associados com não-aplicabilidade ou resultados falso-positivos do exame

(Ferraioli, 2019). Poucos estudos avaliaram o valor diagnóstico da EH-2D-SWE e sua correlação quando comparada com a EHT por FibroScan em pacientes com hepatites virais e/ou infecção pelo HIV.

1.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos das doenças hepáticas crônicas

As doenças hepáticas crônicas (DHC) são um problema de saúde pública em ascensão no mundo, principalmente relacionadas à hepatites virais, hepatocarcinoma e por complicações da cirrose hepática (Mokdad et al., 2014). Em muitas regiões os dados de causas de mortalidade estão indisponíveis, especialmente em áreas de alta prevalência de DHC. A informação sobre mortalidade por etiologias hepáticas pode ser falha mesmo em países desenvolvidos. Portanto, estima-se que a incidência e prevalência de DHC estejam subestimadas nas bases populacionais disponíveis (Asrani et al., 2019).

Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil de 2017, as DHC figuraram entre as dez principais causas de morte no Brasil (Ministério da Saúde, 2017) (Ministério da Saúde, 2018). A hepatite C representa a principal causa de óbito por hepatites virais, responsável por mais de 50.000 óbitos entre 2000 e 2017 (Ministério da Saúde, 2019). O CHC é a quarta causa de mortalidade por câncer no mundo (Ferlay et al., 2019). Este cenário epidemiológico demonstra a importância e o impacto das doenças hepáticas crônicas no mundo. A prevalência de cirrose na população é de difícil quantificação e provavelmente deve ser mais elevada do que a reportada por levantamentos epidemiológicos, uma vez que a doença nos estágios iniciais é assintomática.

A cirrose hepática é um processo dinâmico e a implementação de intervenções preventivas e/ou terapêuticas precoces podem estabilizar a progressão da doença hepática e evitar ou retardar as complicações clínicas e a necessidade de transplante hepático. O processo de evolução à cirrose no fígado ocorre por diferentes mecanismos de injúria hepática, que decorrem de necrose, inflamação e fibrogênese. Histologicamente a regeneração nodular, circundada por septos fibrosos, o colapso das estruturas hepáticas e perda do parênquima causam distorção na arquitetura vascular, aumentando a resistência venosa portal, promovendo hipertensão portal e disfunção hepática (Schuppan; Afdhal, 2008). A mortalidade por cirrose hepática em um ano pode atingir até 57% dos pacientes cirróticos, dependendo da ocorrência de

descompensação clínica (D'Amico, Garcia-Tsao et al., 2006). Entretanto, a doença possui um caráter evolutivo dinâmico (Hytioglou et al., 2012). Pode-se observar regressão da fibrose hepática, mesmo na presença de cirrose, como no caso de tratamento adequado das hepatites virais crônicas (Marcellin et al., 2013) (Morgan et al., 2010).

A cirrose descompensada é definida como uma deterioração da função hepática e surgimento de descompensações como icterícia, ascite, encefalopatia hepática, síndrome hepatorrenal ou hemorragia por varizes (Mansour, 2018). A descompensação aguda com falência de órgãos apresenta uma taxa de mortalidade de até 30% (Moreau et al., 2013) e geralmente são propiciadas por fatores como infecção, trombose venosa portal, cirurgias e drogas hepatotóxicas (Tsochatzis et al., 2014).

O desenvolvimento de hipertensão portal é uma condição essencial para o surgimento de complicações da cirrose e subsequente mortalidade. A medida do gradiente de pressão venosa portal (hepatic venous pressure gradient, HVPG) é o método padrão ouro para o diagnóstico de hipertensão portal clinicamente significativa e tem valor prognóstico (Burroughs, 2010). A hipertensão portal sinusoidal está presente quando o HVPG é maior do que 5mmHg (Burroughs, 2010). Contudo, a medida do HVPG é um procedimento invasivo, de baixa disponibilidade e de execução complexa, tendo por estes motivos uma aplicabilidade clínica limitada. A hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) pode ser definida como um HVPG \geq 10mmHg, quando o risco de desenvolvimento de varizes de esôfago se faz presente (Ripoll et al., 2007). A formação de varizes de esôfago é a primeira consequência clínica relevante da hipertensão portal.

O desenvolvimento de ascite no paciente cirrótico é associado com uma taxa de mortalidade em um ano de 20% (D'Amico, Garcia-Tsao et al., 2006). A encefalopatia hepática é um sinal de alerta quando presente no paciente cirrótico, pois apresenta uma taxa de mortalidade em um ano maior que 64% (Jepsen et al., 2010). O CHC pode se desenvolver em todos os estágios de cirrose e em todas as etiologias da doença (Forner et al., 2012). A incidência geral de CHC em pacientes cirróticos é de 3,4%-5,6% (Flemming et al., 2014) e a incidência anual de CHC é de 1,7%-3,7% na população ocidental (Zhang et al., 2015).

1.2 A fibrose hepática no paciente HIV

A introdução da terapia antirretroviral combinada na década de noventa em pessoas vivendo com HIV resultou em declínio importante nas taxas de mortalidade de pacientes com AIDS, aumentando a expectativa de vida dessa população. A elevação da sobrevivência desses pacientes levou ao aumento na prevalência/incidência de comorbidades e doenças crônicas nesta população. Cerca de 10-15% das pessoas com HIV apresentam coinfeção pelo vírus da hepatite B (VHB) e pelo vírus da hepatite C (VHC), uma vez que ambas as doenças compartilham de grupos de risco e mecanismos de transmissão semelhantes. A incidência de morbi-mortalidade de pessoas vivendo com HIV coinfectadas pelo VHB e/ou VHC é maior quando comparada com pacientes mono infectados pelo HIV, podendo levar a progressão da fibrose hepática, evolução para cirrose descompensada e desenvolvimento de CHC (Sidiq; Ankoma-Sey, 2006).

A progressão da fibrose hepática está associada com baixa contagem de linfócitos CD4, abuso de álcool e coinfeção pelo VHB e VHC. Em pacientes coinfectados tratados com terapia antiretroviral a progressão da doença hepática é mais lenta (Jain et al., 2003).

A hepatite B é a principal causa de DHC no mundo, a despeito da disponibilidade de vacinação. A coinfeção HIV/VHB é comum uma vez que ambas as doenças compartilham o mesmo modo de transmissão. Diversos são os efeitos potenciais da infecção por HIV no curso clínico da hepatite B. Indivíduos infectados pelo HIV tem uma maior chance de cronificação da infecção do VHB quando comparados com indivíduos não-infectados pelo HIV. A capacidade de clearance espontâneo após contato com o HBsAg é dependente da contagem de linfócitos CD4, portanto a implementação da terapia antiretroviral mudou o curso da história natural da coinfeção HIV/VHB. O rastreamento para hepatites virais é recomendado em todas as pessoas com HIV. Entre os indivíduos com HIV, as doenças hepáticas ainda são uma importante causa de morbidade e mortalidade, mesmo com o surgimento dos agentes antivirais de ação direta (*direct-acting agents*) (DAA) para o tratamento do VHC e de drogas para supressão da replicação viral na infecção pelo VHB (Sherman et al., 2019).

Pacientes coinfectados HIV/VHC têm uma rápida evolução da fibrose hepática para cirrose, acarretando alta prevalência de fibrose avançada, cirrose e

descompensação da doença hepática. Embora o tratamento da hepatite C com DAA tenha uma chance de cura acima de 95% muitas questões continuam sem resposta, como o efeito a longo prazo da erradicação viral na fibrose hepática e no desenvolvimento de CHC, assim como o surgimento de morbidades não hepáticas em pessoas com HIV (Sherman et al., 2019). Pacientes coinfectados apresentam um maior risco de desenvolvimento de CHC e quadros mais graves quando comparados com VHC monoinfectados, indicando a existência de vias exclusivas capazes de promover doença hepática mais acelerada em pessoas vivendo com HIV, corroborando a evidência de que o HIV, por si só, seja capaz de promover dano hepático. Apesar do efeito da infecção por VHC na história natural do HIV não ser claramente conhecido é evidente que a coinfeção VHC/HIV aumenta os riscos de mortalidade de todas as causas e por doença hepática (Hernando et al., 2012). O alcance da resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes coinfectados HIV/VHC não melhora por completo a ativação imune, os mediadores de fibrose e a supressão do HIV, contribuindo para manutenção da inflamação hepática e fibrose (Jeyarajan, 2020). Sendo assim, o seguimento dos pacientes pós RVS continua sendo necessário, devendo incluir a avaliação da progressão da fibrose e a pesquisa de CHC, em especial nos pacientes com fibrose avançada ou cirrose (Jeyarajan, 2020).

Novos agentes antirretrovirais podem levar ao ganho de peso e subsequente infiltração gordurosa hepática, causando esteatose hepática e esteatohepatite não alcoólica. A utilização de drogas, como os análogos dos nucleosídeos, continuam impactando na saúde do fígado, sendo o CHC a complicação tardia mais comum nesta população (Sarmati, L; Malagnino, V., 2019). O início precoce da terapia antirretroviral com inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos e não nucleosídeos e os inibidores de proteases, estão associados com toxicidade mitocodrial e alterações metabólicas, notadamente resistência insulínica e lipodistrofia (Guaraldi et al., 2008).

O aumento na expectativa de vida de pessoas com HIV acarreta o envelhecimento desta população e o surgimento de comorbidades metabólicas, como a doença hepática gordurosa não alcoólica. A esteatose hepática está presente em 36% dos pacientes HIV positivos, aumentando o risco de desenvolvimento de fibrose avançada (Pembroke et al., 2017). A presença de esteatose está relacionada principalmente com ingestão alcoólica, presença de fatores metabólicos, especialmente com a resistência insulínica, diabetes, dislipidemias, obesidade e infecção pelo genótipo 3 do VHC (Adinolfi et al., 2001). Além disso, existem

numerosos mecanismos através dos quais o HIV pode potencializar a patogênese da doença hepática. O HIV pode ter efeito direto nas células estelares e nas células de Kupffer nos hepatócitos, pode aumentar a translocação bacteriana da microbiota intestinal no fluxo venoso portal, depletar linfócitos CD4 e levar a um desarranjo generalizado de outras respostas imunológicas (Jeyarajan, 2020).

1.3 Estadiamento da fibrose hepática e/ou diagnóstico de cirrose

A avaliação da fibrose hepática é de fundamental importância no manejo dos pacientes com doença hepática crônica. Em geral, o estadiamento histológico da fibrose hepática é realizado pela classificação de METAVIR, desenvolvida inicialmente para o estadiamento da fibrose em pacientes com hepatites virais, em cinco estágios: F0, F1, F2, F3 e F4 (cirrose hepática). A biópsia hepática é uma importante ferramenta de avaliação desses pacientes, sendo considerada até os dias atuais, como o padrão ouro. Contudo, este método apresenta algumas limitações, como a possibilidade de erro amostral devido a distribuição heterogênea da fibrose no parênquima hepático. Mesmo em casos em que a amostra de tecido hepático é considerada adequada, o erro pode ser de 20%, uma vez que o fragmento hepático representa uma pequena porção do parênquima (1/50.000) (Juergen Nord, 1982). A dor é a complicação mais frequente do procedimento, sendo a hemorragia pós-punção uma das complicações mais graves. Outras complicações mais raras incluem pneumotórax, perfuração de outros órgãos, peritonite biliar, hemobilia, infecções, neuralgia e mais raramente arritmia ventricular, quando da realização de biópsia transjugular (Rockey et al., 2009). Sendo assim, a utilização da biópsia hepática como método diagnóstico e de seguimento é pouco aceita pelos pacientes e cada vez menos indicada rotineiramente na prática clínica. Devido a natureza invasiva desse procedimento, suas complicações e a necessidade de hospitalização para realização, métodos não-invasivos de avaliação da fibrose hepática foram propostos e vêm sendo validados. Biomarcadores sorológicos que combinam dados demográficos com resultados de exames laboratoriais simples foram propostos para estadiar fibrose hepática. Porém esses métodos são mais úteis para excluir do que para diagnosticar a presença de fibrose avançada/cirrose. Além disso, a presença de alterações como colestase intra ou extra-hepática ou elevação de transaminases, podem acarretar super-estimação do estágio de fibrose (Rockey, 2006). Novas técnicas de imagem para avaliação da fibrose

hepática foram desenvolvidas nas últimas duas décadas, através da avaliação da elasticidade hepática. Atualmente a técnica de elastografia hepática transitória é o método de elastografia mais validado e utilizado no mundo (Ziol et al., 2005). Posteriormente, novas técnicas de elastografia ultrassonográficas por Shear Wave foram desenvolvidas. O uso desta técnica permite realizar a avaliação não só da elastografia (rigidez hepática), mas também a morfologia do fígado e a realização da dopplerfluxometria do sistema portal por ultrassonografia. A elastografia por ressonância nuclear magnética é uma outra técnica de estadiamento da fibrose hepática. Porém, este método tem como limitações maior custo e menor disponibilidade em países em desenvolvimento (Xiao et al., 2017).

1.4 Biomarcadores sorológicos para avaliação de fibrose hepática

A análise de biomarcadores sorológicos como métodos de avaliação da fibrose hepática surgiu como uma alternativa à biópsia hepática. Inicialmente esses biomarcadores foram desenvolvidos para o diagnóstico de fibrose significativa na hepatite C, posteriormente foram adaptados para o diagnóstico de fibrose avançada na doença hepática gordurosa não alcoólica e, em seguida, para prever desfechos desfavoráveis na DHC. Contudo, apesar da crescente utilização desses biomarcadores na prática clínica, eles não foram desenvolvidos para refletir a dinâmica do processo de fibrogênese, diferenciação dos estágios de fibrose, diagnóstico de esteatohepatite não alcoólica ou o segmento longitudinal da fibrose e da doença em atividade, causados pela história natural ou intervenções terapêuticas (Patel, 2020).

A maioria dos biomarcadores sorológicos disponíveis adaptados para prática clínica incluem a combinação de marcadores diretos, na sua maioria proteínas complexas oriundas de miofibroblastos e da matriz extracelular, ou marcadores indiretos, compostos por testes bioquímicos simples, utilizados rotineiramente na prática clínica de acompanhamento de pacientes com hepatopatias crônicas. Apesar da melhora na acurácia observada com os biomarcadores patenteados, que são habitualmente biomarcadores diretos, em relação aos marcadores não patenteados, em geral biomarcadores indiretos, sua aplicação disseminada é limitada, dado os custos excessivos e a disponibilidade. O biomarcador sorológico patentado mais validado é o Fibrotest, contudo por utilizar a dosagem de bilirrubina este método tem

um potencial de resultados falso positivos, principalmente nos pacientes com Síndrome de Gilbert, colestasis e hemólise. Outros biomarcadores não patenteados disponíveis incorporaram a dosagem de aspartato aminotransferase (AST) e plaquetas nos seus cálculos, como o FIB-4 (*Fibrosis-4 score*) e o APRI (*Aspartate-to-Platelet Ratio Index*). Porém, esses biomarcadores podem apresentar resultados falso positivos em hepatites agudas. A presença de trombocitopenia, elevação da bilirrubinas e/ou da gama-glutamilttransferase, induzidas pela terapia antiretroviral, podem afetar o desempenho diagnóstico destes biomarcadores em pessoas com HIV (European Association for the Study of the Liver, 2018). Além disso, cerca de 20-50% dos pacientes submetidos a avaliação pelo APRI ou pelo FIB-4 apresentam resultados indeterminados, necessitando de um segundo teste diagnóstico para avaliação, sendo esta uma limitação que deve ser considerada na utilização do método. No geral a performance diagnóstica para os biomarcadores sorológicos disponíveis é melhor para caracterização de cirrose do que para classificação de estágios intermediários de fibrose (European Association for the Study of the Liver, 2018). Em pacientes com hepatite C crônica, após o tratamento e alcance da RVS, as concentrações séricas/valores dos biomarcadores sorológicos apresentam redução devido à influência da resposta bioquímica ao tratamento (Chhatwal et al., 2016) (Lee, 2014). Nesses casos o uso desses biomarcadores para acompanhamento da fibrose após o tratamento pode levar a um resultado falso negativo. Nos casos de pacientes com hepatite B crônica o APRI e o FIB-4 apresentaram acurácia diagnóstica limitada para estágios moderado e avançados de fibrose e não refletiram alterações evolutivas nos estágios de seguimento da fibrose, quando comparados com a regressão histológica em 5 anos (Kim et al., 2016).

Devido a variabilidade de biomarcadores sorológicos disponíveis e suas limitações a literatura propõem a utilização de algoritmos diagnósticos combinados, aumentando a acurácia de fibrose hepática significativa e cirrose acima de 90%. O uso combinado desses biomarcadores suplantaria a limitação da utilização de um teste isolado. A *European Association for Study of Liver* (EASL) propôs a utilização da elastografia hepática transitória combinada a um biomarcador sorológico para pacientes com hepatite C (European Association for the Study of the Liver, 2018). Todavia, o uso combinado de métodos de imagem e biomarcadores sorológicos para avaliação da fibrose hepática ainda requer validação, de acordo com a etiologia da doença hepática, e é uma prática que

eleva o custo diagnóstico, podendo ser um fator limitador dada a heterogenicidade dos diferentes sistemas de saúde no mundo.

Em 2021 a *European Association for Study of Liver* (EASL) publicou um guideline destacando críticas a utilização de biomarcadores sorológicos para o estadiamento da fibrose hepática, devendo ser levado em conta a disponibilidade do marcador, seu custo e o contexto da avaliação do paciente. Os biomarcadores sorológicos não patenteados apesar de apresentarem um baixo custo e utilizarem-se de parâmetros laboratoriais rotineiramente avaliados em pacientes com DHC foram desenvolvidos para uso por não especialistas, na atenção primária, para avaliação de fibrose hepática na população geral ou em diabéticos. Contudo, para avaliação da performance dos marcadores não invasivos de avaliação da fibrose hepática devemos levar em consideração o contexto que eles foram validados e sua aplicabilidade. A maioria deles foi desenvolvida e validada em centros de referência secundários ou terciários e não no contexto da atenção primária ou na população geral (Berzigotti et al., 2021).

1.5 Elastografia hepática transitória

A EHT é um método não invasivo de avaliação da fibrose hepática em pacientes com DHC, através da mensuração da rigidez hepática. A técnica é de fácil realização, podendo ser executada a beira do leito, fornecendo resultados instantâneos, com boa reprodutibilidade e isenta de potenciais complicações. Além disso, a EHT permite estimar a esteatose hepática através do coeficiente de atenuação, conhecido como *Controlled Attenuation Parameter* (CAP) (Oeda et al., 2020). Cerca de 5% dos resultados obtidos pela EHT são não interpretáveis, sendo a obesidade, o estreitamento entre os espaços intercostais e a inexperiência por parte do operador as principais limitações deste método. Uma curva de aprendizado de 100 exames seria o necessário para classificar um operador como experiente, enfatizando a necessidade de treinamento adequado (Castera et al., 2010) (Perazzo et al., 2016). Nos últimos anos melhorias tecnológicas específicas foram desenvolvidas para suplantarem as limitações em pacientes obesos. Atualmente existem três tipos de sondas para realização da EHT. A sonda S (*small*) destinada para realização de exames na população pediátrica, a sonda M para realização de exames na população adulta e a sonda XL (*extra-large*), para realização de exame na população adulta que apresente

uma distância entre a pele e a cápsula (DPC) hepática maior que 25mm, achado este frequente na população obesa. As diferenças técnicas entre as sondas M e XL incluem a frequência do pulso ultrassonográfico (3,5 MHz na sonda M vs 2,5 MHz na sonda XL), a amplitude da vibração do pulso (2 vs 3 mm), diâmetro da ponta da sonda (9 vs 12 mm) e a profundidade da medida a partir da pele (25-65 vs 35-75 mm) (Perazzo et al 2015). Cerca de 25% dos pacientes obesos apresentam resultados não interpretáveis quando utilizado a sonda M. Em um estudo avaliando pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica utilizando-se a sonda M e a sonda XL a acurácia diagnóstica pela análise da curva ROC entre as sondas foi respectivamente de 0,80 e 0,82 para o diagnóstico de fibrose significativa e 0,91 e 0,95 para o diagnóstico de cirrose. Além disso, 83% dos pacientes com resultados não interpretáveis pela sonda M puderam ter a rigidez hepática avaliada com a utilização da sonda XL (Cardoso et al., 2020). Em outro estudo para avaliar a aplicabilidade da sonda XL na população obesa com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 Kg/m² em comparação com a sonda M a rigidez hepática pode ser avaliada com sucesso em 45% dos participantes utilizando-se a sonda M vs 76% quando utilizada a sonda XL. Grande parte (59%) dos resultados não interpretáveis pela sonda M foram satisfatoriamente avaliados quando aplicada a sonda XL, evidenciando que a sonda XL permite obter uma maior taxa de sucesso na avaliação da rigidez hepática na população com IMC aumentado (De Lédinghen et al. 2010). A maioria dos exames de EHT é rotineiramente realizada com a sonda M. Pacientes com DPC > 25mm devem ter a sonda substituída pela XL. Na prática, <8% dos pacientes com IMC < 30kg/m² apresentam DPC > 25mm. Em contrapartida, cerca de 50% dos pacientes com IMC entre 35-40kg/m² tem DPC > 25mm (Dietrich et al., 2017). Sendo assim, a DPC e a avaliação do IMC podem ser ferramentas úteis para escolha do tipo de sonda mais adequada para ser utilizada na EHT.

A EHT foi o primeiro método de avaliação da rigidez hepática em pacientes com doença hepática crônica para o diagnóstico de fibrose e cirrose. Inicialmente a técnica foi aplicada em pacientes com hepatite C crônica, sendo validado para o diagnóstico de fibrose significativa e cirrose. Posteriormente foi validada para detecção de HPCS. A EHT se mostrou ser um método excelente para avaliação da fibrose hepática e sua regressão. O princípio do método de EHT baseia-se na transmissão através de um transdutor de ultrassom de ondas de média amplitude e baixa frequência pelos tecidos, com propagação longitudinal, conhecidas como ondas de cisalhamento. A

velocidade de transmissão dessas ondas pelo tecido é proporcional a rigidez hepática encontrada. Os resultados são expressos na unidade de Kilopascal (kPa). As medidas são tomadas com o paciente em decúbito dorsal, com o braço direito em máxima abdução e o transdutor posicionado no lobo direito do fígado, de forma perpendicular à pele, entre os espaços intercostais, na interseção entre o apêndice xifoide e a linha axilar média. O operador através do ultrassom localiza a porção do parênquima hepático livre de estruturas vasculares. A mediana dos valores obtidos é considerada a rigidez hepática. A rigidez hepática pode variar de 2.5 a 75 kPa. Os exames devem ser considerados interpretáveis se apresentarem os seguintes critérios: (i) 10 medidas válidas, (ii) *interqualite range* (IQR) < 30%, que reflete a baixa variabilidade dos resultados e (iii) taxa de sucesso (proporção do número de medidas válidas em relação ao total de medidas) \geq 60% (Castera et al., 2008). A interpretação dos resultados da EHT deve ser realizada levando-se em consideração dados demográficos, a etiologia da doença e parâmetros laboratoriais (Perazzo et al., 2008). Existem fatores limitantes na interpretação dos resultados da EHT, como a presença de obesidade, pacientes com espaços intercostais estreitos, presença de ascite, hepatites agudas, com elevação de transaminases, colestase e ingestão alimentar, que podem superestimar o grau de fibrose hepática (De Lédinghen, 2008). Em um estudo de uma coorte de pacientes com hepatite C crônica observou-se que após a ingestão de dieta os valores da elastografia hepática elevavam-se após 15, 30, 45, 60 e 120 min, com aumento mais evidente na rigidez hepática após 120 min (Arena et al., 2013). Em outro estudo envolvendo uma coorte de pacientes com hepatite crônica pelo VHC comparado com um grupo controle os achados foram semelhantes ao estudo de Arena e Lupsor, com elevação nos resultados da EHT após a ingestão alimentar tanto no grupo controle quanto no grupo com hepatite C, sendo sugerido um período de jejum de 3 horas antes da realização da EHT (Mederacke et al., 2009). Esses resultados comprovaram ser a ingestão alimentar um fator confundidor que superestima os valores da EHT sendo recomendado um jejum de 3-4 horas antes da realização do exame (Arena et al., 2013).

Em 2020 Giuffrè et al. avaliaram o impacto que as transaminases podem ter na avaliação da rigidez hepática em pacientes com hepatite C crônica antes e após o tratamento com os DAA. Notadamente os pacientes que apresentavam uma redução da rigidez hepática \leq 5.5 KpA um ano após atingida a RVS eram aqueles que apresentavam taxas mais elevadas de ALT e AST pré-tratamento, enquanto aqueles

que apresentavam uma redução menor na rigidez hepática após o tratamento tinham níveis de ALT e AST menores antes do tratamento. Essa observação sugere que o principal responsável pela redução da rigidez hepática é a supressão viral, diminuindo a inflamação, mais do que uma regressão simples da fibrose (Giuffrè et al., 2020). De acordo com uma metanálise recente que incluiu 24 estudos avaliando os resultados de EHT após 6 e 12 meses de atingida a RVS os pacientes apresentaram uma regressão de 28% na mediana da rigidez hepática e 47% dos pacientes com uma elastografia hepática pré-tratamento evidenciando fibrose avançada ou cirrose após o tratamento apresentaram valores de EHT com graus menores de fibrose. Os estudos também evidenciaram que a regressão nos valores de EHT parecem ser mais expressivos nos pacientes que apresentavam ALT maior que 2 vezes o limite superior da normalidade (Singh et al., 2018). Tais achados corroboram os encontrados por Giuffrè e colaboradores, chamando atenção para importância da supressão viral, diminuindo a inflamação.

Em 2010, Fung e colaboradores avaliaram pacientes sãos e pacientes com infecção crônica pelo VHB, hepatite B crônica em atividade e hepatite B crônica complicada com cirrose, através da realização de biópsia e EHT. O valor médio da rigidez hepática em pacientes sãos, com infecção crônica pelo VHB, hepatite B aguda e hepatite B complicada com cirrose foram 4,6 kPa; 4,2 kPa; 8,7 kPa e 33,8 kPa, respectivamente. Na análise histológica pacientes sãos e com infecção crônica pelo VHB não apresentavam fibrose significativa. Trinta e um por cento dos pacientes com hepatite B ativa apresentavam cirrose de acordo com a EHT, contudo na análise histológica apenas 12% desses pacientes apresentavam cirrose. Logo, em pacientes com hepatite B ativa, com níveis elevados de ALT, o valor preditivo positivo para o diagnóstico de cirrose é baixo. Em 2011, Fung e colaboradores avaliaram pacientes com hepatite B crônica e elevação de ALT com EHT antes e após o início da terapia com agentes antivirais. A normalização das transaminases ocorreu em média 3 meses após o início da terapia antiviral. As elastografias realizadas após o tratamento apresentaram valores significativamente inferiores quando comparada com valores pré-tratamento (6.4 kPa vs. 7.9 kPa, respectivamente; $P < 0.001$). Sendo assim, caso a mensuração da rigidez hepática fosse realizada no momento da elevação das transaminases, trinta e dois por cento dos participantes seriam erroneamente classificados como portadores de cirrose hepática, versus 16% após a normalização das transaminases. Wong e colaboradores em 2019 avaliaram pacientes com hepatite

B crônica, esteatohepatite não alcólica e hepatite auto-imune, em um estudo retrospectivo multicêntrico. Neste estudo ele observou que a rigidez hepática reduziu após o tratamento em pacientes com hepatite B. Essa rápida redução na rigidez hepática em um período curto não se associou a redução na fibrose hepática, quando comparada com a biópsia hepática pré-tratamento. Sendo sugerido que após o controle da resposta necroinflamatória a elastografia hepática deve ser realizada e interpretada como a elastografia basal do paciente, representando o verdadeiro grau de fibrose. Portanto, mesmo elevações discretas das transaminases podem elevar os valores da rigidez hepática independente da fibrose hepática subjacente e, nesses casos, o momento ideal para realização da elastografia hepática deve ser bem avaliado.

A presença de doença cardíaca crônica descompensada foi avaliada em um estudo de Colli e colaboradores em 2010. A congestão hepática decorrente de doença cardíaca descompensada elevou os valores de rigidez hepática assim como a dosagem do Peptídeo Natriurético Cerebral (PNC). Após a compensação da doença cardíaca crônica observou-se uma redução nos valores de rigidez hepática encontrados pela EHT assim como nos valores do PNC. Em um estudo que comparou pacientes com insuficiência cardíaca direita (ICD), insuficiência cardíaca esquerda (ICE), insuficiência cardíaca aguda (ICA) com controles sãos, a rigidez hepática foi aumentada em todos os subgrupos com disfunção cardíaca [ICE, 4.7 (4.0, 8.7) kPa, $P \frac{1}{4}$ 0.04; ICD, 9.7 (5.0, 10.8) kPa, P 0.001; ICA, 11.2 (6.7, 14.3) kPa, P 0.001]. Na análise por subgrupos os pacientes com ICD foi observado um aumento significativo da rigidez hepática quando comparados com o grupo controle [9.7 (5.0, 10.8) vs. 4.4 (3.6, 5.1), kPa; P , 0.001] (Hopper et al., 2012). As elevações encontradas nos valores de rigidez hepática em pacientes com doença cardíaca congestiva podem ser justificadas pelo aumento da pressão venosa, levando à congestão sanguínea no órgão e consequente elevação da rigidez, quando mensurada pela elastografia hepática.

A colestase extra-hepática também eleva os valores encontrados na EHT independente da presença de fibrose hepática. A colestase deve ser excluída por exames de imagem e testes laboratoriais antes de interpretar os valores da elastografia hepática. (Miloning et al., 2008) A colestase intra-hepática observada em doenças hepáticas crônicas como a Colangite Biliar Primária e a Colangite Esclerosante Primária apresentam uma maior rigidez hepática, sendo sugerido

valores de ponto de corte diferentes para classificação do grau de fibrose nesses grupos quando comparados com os pacientes com hepatites virais (De Lédighen, 2008).

1.6 Elastografia hepática por Shear Wave

A técnica de elastografia hepática por Shear Wave (SWE) é um método de elastografia ultrassonográfica em que, diferentemente da EHT, a onda de cisalhamento é induzida por um pulso ultrassonográfico que se propaga de forma perpendicular, permitindo que o pulso se inicie no local determinado pelo operador. Essa propagação pode ser em um único ponto, *point SWE*, ou em mais de uma profundidade, 2D SWE. A região onde será realizada a medida, *region of interest* (ROI), deve ser posicionada 2-4cm da cápsula hepática, devendo ser a medida realizada em apnéia, para evitar artefatos de reverberação. Na técnica de *point SWE* a propagação é perpendicular em um único ponto e na 2D SWE em múltiplas profundidades, permitindo a geração de ondas em forma de cone, criando um mapa de cores, que vai se sobrepôr ao modo B, facilitando a análise do operador, uma vez que a coloração muda de acordo com o grau de fibrose (Ferraioli et al., 2014). O posicionamento do paciente para realização do exame é o mesmo utilizado para realização da EHT, sendo necessário um jejum de 3-4h, uma vez que a ingestão de alimento, intensifica o fluxo sanguíneo do fígado, aumentando também a rigidez do órgão. Os critérios de qualidade do exame são IQR/mediana < 30% (Barr et al., 2020). Diferentemente da EHT os fatores limitantes na interpretação dos resultados da elastografia hepática por SWE que possam superestimar a fibrose ainda foram pouco explorados. A EH por SWE tem a vantagem de ser implementada em uma máquina de ultrassonografia, permitindo a avaliação morfológica hepática e a realização de dopplerfluxometria do sistema portal, assim como o uso do aparelho para realização de exames ultrassonográficos em outras regiões. Além disso, a EH por SWE permite escolher a área para aquisição da medida, através do posicionamento do ROI, sendo essa uma vantagem em pacientes obesos e com ascite (Ferraioli et al., 2018). Como desvantagem a medida em m/s no *point SWE* pode ser um fator complicador na interpretação dos resultados, em virtude dos examinadores estarem mais habituados com valores das medidas expressos em Kilopascal. Outro fator limitador que deve ser destacado é a curva de aprendizado mais complexa e a avaliação da esteatose que,

no 2D SWE, é realizada por ultrassonografia e não pelo CAP, como na EHT (Barr et al., 2020).

2 JUSTIFICATIVA

A prevalência de doenças hepáticas crônicas vem aumentando nas últimas décadas provocando grande impacto financeiro nos sistemas de saúde, especialmente pela evolução tecnológica e custo de novos exames e medicações. A mortalidade por doenças de etiologia hepática vem aumentando na Europa e nos Estados Unidos da América. Nos Estados Unidos da América as doenças hepáticas crônicas encontravam-se entre as 10 principais causas de morte em 2017, conforme dados do National Center for Health Statistics. Na União Européia as doenças hepáticas crônicas ocuparam a 12ª posição entre as principais causas de morte em 2016, segundo dados do Eurostat Statistics Explained. No Brasil, as doenças hepáticas crônicas figuraram entre as 10 principais causas de morte em 2017, de acordo com os dados do Ministério da Saúde, Saúde Brasil 2017.

A progressão da fibrose hepática pode levar ao estágio de cirrose e suas complicações como a hipertensão portal, ascite, encefalopatia hepática, varizes esofagogástricas e carcinoma hepatocelular (CHC). As hepatites virais, a doença hepática gordurosa não-alcóolica e o consumo nocivo de bebidas alcóolica são os principais responsáveis pelo aumento progressivo da prevalência doenças hepáticas crônicas no mundo.

A biópsia hepática é o método padrão ouro para o diagnóstico de fibrose hepática e cirrose, porém é um exame invasivo, com limitações, necessidade de internação hospitalar, risco de hemorragia, baixa aceitabilidade pelo paciente e possibilidade de erro amostral e/ou variabilidade inter e intra observador. A correta determinação do estágio de fibrose tem implicações na monitorização e no prognóstico do paciente. Os métodos não-invasivos de imagem para estadiamento da fibrose hepática como alternativa à biópsia hepática são a elastografia hepática (EH) ultrassônica e a ressonância nuclear magnética.

A elastografia hepática transitória (EHT) por Fibroscan é o método não-invasivo mais validado para estadiamento da fibrose hepática, apresentando a praticidade de realização à beira do leito, rápida execução (menos que 10 minutos), com rápido aprendizado e excelente acurácia para diagnóstico de fibrose avançada/cirrose hepática.

Novas tecnologias de EH em tempo-real, como a elastografia hepática

ultrassonográfica por 2D-SWE (EH-2D-SWE) foram desenvolvidas permitindo a avaliação da morfologia hepática/dopplerfluxometria do sistema portal, além do estadiamento da fibrose hepática. Porém, poucos estudos avaliaram acurácia da EH-2D-SWE e sua correlação quando comparada com a EHT por Fibroscan (Quadro 1).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar a acurácia do desempenho diagnóstico da elastografia hepática por 2D-SWE (EH-2D-SWE), utilizando o aparelho LOGIQ-S8, em pacientes com hepatites virais crônicas e/ou infecção pelo HIV.

3.2 Objetivo secundário

Avaliar a correlação e a concordância entre os métodos de EH-2D-SWE e a EHT e descrever pontos de corte da EH-2D-SWE para estadiamento da fibrose hepática significativa, avançada e cirrose hepática, em pacientes com hepatites virais crônicas e/ou infecção pelo HIV.

4 ARTIGO RELACIONADO COM DISSERTAÇÃO

Accuracy and concordance of 2D-shear wave elastography using transient elastography as the reference in chronic viral hepatitis and/or HIV infection in Rio de Janeiro (Brazil).

Dados da submissão

Revista indexada: Journal of Ultrasound in Medicine (Impact factor: 2.153)

Submission ID: JUM-2022-02-0150

Data da submissão original: 10/02/2022

Status atual: *under submission*

10/02/2022 15:16

ScholarOne Manuscripts

Journal of Ultrasound in Medicine

Home

Author

Review

DO NOT USE YOUR BROWSER BACK BUTTON. TO EXIT THIS PAGE, PLEASE CLOSE YOUR BROWSER WINDOW OR CLICK ON THE RETURN TO DASHBOARD BUTTON, IF AVAILABLE.

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to

Journal of Ultrasound in Medicine

Manuscript ID

JUM-2022-02-0150

Title

Accuracy and concordance of 2D-shear wave elastography using transient elastography as the reference in chronic viral hepatitis and/or HIV infection in Rio de Janeiro (Brazil)

Versão revisada submetida à Journal of Ultrasound in Medicine em 10/02/2022

TITLE PAGE

Accuracy and concordance of 2D-shear wave elastography using transient elastography as the reference in chronic viral hepatitis and/or HIV infection in Rio de Janeiro (Brazil).

Authors

Mariana Coelho¹, Flavia Fernandes ², Sandra W Cardoso¹, Juliana Piedade^{2,3}, Marcos Vinícius Torres da Silva¹, Ricardo Santos¹, Valdilea G Veloso¹, Beatriz Grinsztejn¹, Gustavo Henrique Pereira ^{2,3}, Hugo Perazzo¹

Institutional affiliations

¹ Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI), Rio de Janeiro, Brazil

² Bonsucesso Federal Hospital, Hepatology Department, Rio de Janeiro, Brazil

³ Estacio de Sa University, School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil

* hugo.perazzo@ini.fiocruz.br / perazzohugo@gmail.com

ABSTRACT

Objectives: Evaluate the accuracy and agreement of 2D-SWE LOGIQ-S8 with transient elastography (TE) in patients from Rio de Janeiro (Brazil). **Method:** This retrospective study compared liver stiffness measurements (LSM) using TE [M and XL probes] and 2D-SWE GE-LOGIQ-S8 performed by a single experienced operator on the same day in 348 consecutive individuals with viral hepatitis and/or HIV infection. Suggestive and highly-suggestive compensated-advanced chronic liver disease (cACLD) were defined by TE-LSM ≥ 10 kPa and ≥ 15 kPa, respectively. Agreement between techniques and accuracy of 2D-SWE using TE-M probe as the reference were assessed. Optimal cutoffs for 2D-SWE were identified using the maximal Youden index. **Results:** 305 patients [61.3% male, median age=51 (IQR,42-62) years, 24% with HCV \pm HIV; 17% with HBV \pm HIV; 31% were HIV mono-infected and 28% had HCV \pm HIV post-sustained virological response] were included. The overall correlation [Spearman's rho] was moderate between 2D-SWE and TE-M [rho=0.639] and weak between 2D-SWE and TE-XL [rho=0.566]. Agreements were strong [rho>0.800] in people with HCV or HBV mono-infection, and poor in HIV mono-infected [rho>0.400]. Accuracy of 2D-SWE for TE-M ≥ 10 kPa [AUROC=0.91 (95%CI,0.86-0.96); optimal cut-off=6.4 kPa, sensitivity (Se)=84% (95%CI,72-92), specificity (Sp)=89% (95%CI, 84-92)] and for TE-M ≥ 15 kPa [AUROC=0.93 (95%CI,0.88-0.98); optimal cut-off=7.1 kPa. Se=91% (95%CI, 75-98), Sp=89% (95%CI,85-93)] were excellent. **Conclusion:** 2D-SWE LOGIQ-S8 system had a good agreement with TE and an excellent accuracy to identify individuals at high-risk for c-ACLD.

Keywords: shear-wave; liver elastography; viral hepatitis; HIV infection

INTRODUCTION

The early identification of advanced fibrosis/cirrhosis improve management of people living with viral hepatitis and/or HIV infection¹. Liver biopsy, the gold standard for staging liver fibrosis, is an invasive method that might be challenged by limitations and potential complications^{2,3}. International guidelines have been recommending the use of liver stiffness measurement (LSM) as an alternative to liver biopsy, to identify patients at high risk of compensated-advanced chronic liver disease (c-ACLD)⁴. Transient elastography (TE) by FibroScan (EchoSens, Paris, France) remain the most validated non-invasive method for staging liver fibrosis⁵. More recently, Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) methods were developed for LSM assessment. ARFI-based methods include two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE) that can measure liver stiffness over a larger area than TE and provides a color-coded image of the qualitative elastic properties displayed on the monitor of the ultrasound system⁶.

Consensus of different societies of radiology and hepatology have been reporting that TE and ARFI-based elastography have similar accuracy to identify liver cirrhosis^{7,8}. 2D-SWE implemented in ultrasound systems from different manufacturers have been commercialized and used in clinical practice worldwide. However, inter-system variability should be considered when performing 2D-SWE because ranges and cut-offs might be different⁵. Several studies have validated 2D-SWE from some manufacturers/systems, such as AixPlover (SuperSonic Imagine Aix en Provence, France)⁹. 2D-SWE LOGIQ-S8 (General Electric Healthcare, Chalfont St Giles, UK) remains a promising ARFI-based method for LSM to detect c-ACLD¹⁰. However, an extensive validation of the accuracy of this 2D-SWE system still lacking, especially in countries from Latin America¹¹. The aims of this study were to evaluate the accuracy and agreement of 2D-SWE LOGIQ-S8 with TE in people with viral hepatitis and/or HIV infection from a reference center in Rio de Janeiro (Brazil).

Materials and Methods

This retrospective cross-sectional study analyzed data from patients who had liver stiffness measurement (LSM) for fibrosis assessment at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Disease (INI-FIOCRUZ) from January to December 2019. All individuals who had LSM by TE with M and XL probes; and LSM by 2D-SWE on the same day by a single operator were eligible. Inclusion criteria was presence of

chronic viral hepatitis (positive HCV antibody or positive HBsAg test) and/or HIV infection. Exclusion criteria were other chronic liver diseases or unreliable LSM by at least one of the elastography techniques. The study protocol was approved with waiver of informed consent by the Ethical Committee from INI-FIOCRUZ (IRB number 34360120.0.0000.5262).

The following data were collected from medical records by a trained investigator: sex at birth, age, weight and height, alcohol consumption quantified by the Alcohol Use Disorders Identification Test-Concise (AUDIT-C score) [performed at the day of LSM], history of therapy for chronic hepatitis, results of LSM by different techniques and blood tests performed in a maximal interval of 6 months before or after the day of liver elastography. All elastography exams were systematically performed in the same order (TE-M probe, TE-XL probe and 2D-SWE elastography) by a single experienced operator (HP, > 2,000 exams in each technique) on the same day in fasting patients. Blood tests were performed in a centralized laboratory using a Dimension-RxL-Max (Siemens Healthcare Diagnostic, Illinois, USA) analyzer. The upper limit of normal (ULN) aminotransferases values were 78 IU/L and 37 IU/L for alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), respectively. Presence of chronic viral hepatitis was defined by detectable HCV-RNA (HCV infection) or positive HBsAg (HBV infection). Patients with previous HCV infection who had been treated by direct-antiviral agents followed by an undetectable HCV-RNA at least 12-weeks after the end-of-treatment were classified as HCV post-sustained virological response (SVR).

TE by FibroScan (model 502, EchoSens, Paris, France) was performed using M (frequency of 3.5 MHz) and XL (frequency of 2.5 MHz) probes by a single experienced operator (HP) following previous validated procedure in at least 3h-fasting subjects¹². Result of LSM was expressed in kPa as the median of 10 valid measures. TE was considered reliable when the following criteria were met: (i) 10 successful measurements; (ii) interquartile range (IQR) lower than 30% of the median value of LSM; and (iii) success rate of more than 60%¹³. TE with M probe was used as the reference for liver fibrosis assessment. The rule of five for LSM by TE (10-15-20-25 kPa) was used to classify severity of liver fibrosis. LSM value ≥ 10 kPa was defined as suggestive of cACLD and ≥ 15 kPa as highly suggestive of cACLD⁴.

2D-SWE elastography was performed by a single experienced operator (HP) using the C1-6-D convex probe of LOGIQ-S8 system (GE Healthcare, Chalfont St

Giles, UK). Briefly, the probe was placed in an intercostal space while patients maintained a supine position with the right arm in maximum abduction. Liver stiffness measures were acquired using a 20 mm region-of-interest (ROI) placed in the right liver lobe positioned in a region free of large vessels located 1.5-2 cm below the liver capsule. LSM of 2D-SWE was the median of 10 measures of LSM (expressed in kPa) performed in shortly suspended breathing periods¹⁴. 2D-SWE exam was considered reliable when the ratio between the interquartile range (IQR)/median was lower than 30% expressed in kPa¹⁵. All 2D-SWE exams were performed in fasting patients (at least 3h) immediately after TE exams¹⁶.

Continuous and categorical variables were reported as median (interquartile range, IQR) and as absolute (n) and relative frequency (%), respectively. Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test and McNemar test were used for comparison of continuous and categorical variables, respectively. Spearman's correlation index (ρ) was used to assess the correlation between 2D-SWE and TE results. The Bland-Altman graphic was plotted to assess the concordance between both elastography techniques. The area under the receiver operating characteristic (AUROC) curves were calculated and optimal cut-offs for fibrosis staging by 2D-SWE were proposed based on the maximal Youden index. Sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of proposed 2D-SWE thresholds for suggestive of cACLD (TE \geq 10 kPa) and for highly suggestive of cACLD (TE \geq 15 kPa); \geq 10 kPa and \geq 15 kPa were assessed. Sensitivity analyses were performed to evaluate the agreement and accuracy of 2D-SWE stratified by etiology of liver disease and/or presence of HIV infection. The analysis was performed using STATA package, version 15, 2017 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Significance level was determined when $p \leq 0.05$ assuming two-tailed tests.

Results

A total of 348 patients had liver fibrosis assessment by TE (M and XL probes) and by 2D-SWE on the same day from January to December 2019. Six patients were excluded due to absence of chronic viral hepatitis or HIV infection. Additionally, 37 patients had unreliable liver elastography by at least one technique as following: 10 patients with the TE-M probe, 19 patients with the TE-XL probe, 5 patients with 2D-SWE technique, 1 patient with both TE-M and TE-XL probe, 1 patient with the TE-M probe and 2D-SWE technique and 1 patient with all techniques. Therefore, 305

patients [61.3% male sex, median age of 51 (IQR, 42-62) years, 31.8% with abusive alcohol intake and median body mass index (BMI) of 25.1 (IQR, 22.6-28.0) Kg/m²] were included (Figure 1). A total of 24% of patients had HCV±HIV (n=72); 17% had HBV±HIV (n=53); 31% were HIV mono-infected (n=96) and 28% were classified as HCV±HIV post-SVR (n=84). People with HIV mono-infection (n=96) had a median time of HIV infection of 15 (IQR, 11-20) years, were under antiretroviral therapy for a median time of 9 (IQR, 4-15] years and their median CD4 count were 746 (IQR, 458-1018) cells/mm³. Overall, the median (IQR) LSM by TE-M, TE-XL and 2D-SWE were 6.2 (4.9-8.6) kPa, 6.1 (4.9-8.0) kPa and 5.27 (4.55-6.39) kPa, respectively. Table 1 summarizes the characteristics of patients included in the study.

Overall, the median (IQR) LSM values by 2D-SWE [5.27 (4.55-6.39)] were significantly lower compared to those by TE-M [6.2 kPa (4.9-8.6)] and those by TE-XL probe [6.1 kPa (4.9-8.0)] ($p < 0.001$ for all). Similar results were observed in all sub-analyses according to liver diseases and/or presence/absence of HIV infection (Table 2). The overall correlation [Spearman's rho] was moderate between 2D-SWE and TE-M [$\rho = 0.639$ ($p < 0.001$)] (Figure 2A) and weak between 2D-SWE and TE-XL [$\rho = 0.566$ ($p < 0.001$)]. The Bland-Altman plot showed a high agreement between 2D-SWE and TE-M probe, with only 3% (n=9/035) of the results outside the limits of agreement (Figure 2B).

In sub-sample analyses, the correlation between 2D-SWE technique and TE probes were strong in people HCV mono-infection [$\rho = 0.826$ ($p < 0.001$) with TE-M and $\rho = 0.812$ (< 0.001) with TE-XL probe] and those with HBV mono-infection [$\rho = 0.858$ (< 0.001) with TE-M and $\rho = 0.824$ (< 0.001) with TE-XL probe]. On the other hand, this correlation was weak in people HBV-HIV co-infection [$\rho = 0.347$ ($p = 0.031$) with TE-M and $\rho = 0.471$ ($p = 0.003$) with TE-XL probe] and those with HIV mono-infection [$\rho = 0.325$ ($p = 0.001$) with TE-M and $\rho = 0.180$ ($p = 0.074$) with TE-XL probe].

The median [IQR] LSM values of 2D-SWE were 4.57 [4.04-5.19] in individuals with TE-M < 5 kPa (n=78); 5.22 [4.66-6.13] kPa in those with TE-M=5-9.9 kPa (n=171); 7.07 [6.5-9.0] kPa in subjects with TE-M=10-14.9 kPa (n=24); and 9.24 [8.10-10.14] kPa in those with TE-M ≥ 15 kPa (n=32) (Figure 3). Overall, the AUROC curves of 2D-SWE for TE-M ≥ 10 kPa and TE-M ≥ 15 kPa were 0.91 [95%CI 0.86-0.96] and 0.93 [95%CI 0.88-0.98], respectively (Figure 4). The optimal threshold of 2D-SWE for TE-M ≥ 10 kPa was 6.4 kPa and this cut-off yielded Se=84% (95%CI 72-92), Sp=89%

(95%CI 84-92), PPV=63% and NPV=96%. Additionally, the optimal cut-off of 2D-SWE for TE-M \geq 15 kPa was 7.1 kPa and this threshold yielded Se=91% (95%CI 75-98), Sp=89% (95%CI 85-93), PPV=50% and NPV=99%.

The accuracy of 2D-SWE was excellent in patients with chronic viral hepatitis (HBV or HCV infection) \pm HIV (n=125): AUROC=0.92 (95%CI 0.84-0.99) for TE-M \geq 10 kPa and AUROC=0.92 (95%CI 0.82-1.00) for TE-M \geq 15 kPa. In this sub-group the accuracy of optimal 2D-SWE cut-offs were high either for TE-M \geq 10 kPa [2D-SWE of 6.6 kPa yielded Se=86% (95%CI 68-96), Sp=92% (95%CI 84-96), PPV=76% and NPV=97%] than for TE-M \geq 15 kPa [2D-SWE of 8.0 kPa yielded Se=78% (95%CI 52-94), Sp=95% (95%CI 89-99), PPV=74% and NPV=96%]. Table 3 summarizes the accuracy of 2D-SWE in sub-sample analyses according to liver disease and absence/presence of HIV infection.

Discussion

This study highlighted the agreement and the accuracy of 2D-SWE by the LOGIQ-S8 System (GE Healthcare, Chicago, Illinois, EUA) compared to TE by FibroScan (EchoSens, Paris, France) in people with chronic viral hepatitis and/or HIV infection followed in a reference center in Rio de Janeiro, Brazil. LSM values of 2D-SWE technique seem to be significantly lower than those from TE regardless of liver disease or HIV infection. Despite this difference in LSM values, both techniques of liver elastography had a good agreement, especially in people with chronic viral hepatitis. Additionally, 2D-SWE had a satisfactory accuracy to identify suggestive c-ACLD (TE \geq 10 kPa) and highly suggestive c-ACLD (TE \geq 15 kPa) in subjects with viral hepatitis and those with HCV \pm HIV post-SVR.

Our results are aligned with those reported in few previous studies that have compared LSM values from 2D-SWE GE Healthcare Systems with TE by FibroScan in people with chronic liver diseases. Bende et al observed a strong correlation ($\rho=0.83$) and an excellent accuracy [AUROC=0.97 (95%CI 0.96-0.99) for TE \geq 9.5 kPa and AUROC=0.96 (95%CI 9.2-1.00) for TE \geq 12 kPa] of 2D-SWE LOGIQ-E9 using TE as the reference in 275 subjects with chronic liver disease (65% with HCV infection) and 56 healthy volunteers in Romania¹⁰. The same research group reported results from two additional studies that compared 2D-SWE techniques with TE. Firstly, they reported an excellent accuracy (AUROCs > 0.95) of 2D-SWE-LOGIQ S8 using TE as the reference in 171 subjects¹⁷. Finally, Baldea et al reported a good correlation of LSM

values from 2D-SWE LOGIQ E9 and TE [$\rho=0.88$, $p<0.001$] in 152 individuals with HCV infection¹⁸. Additionally, these authors reported excellent accuracy of 2D-SWE for detection of TE ≥ 9.5 kPa [AUROC=0.93 (95%CI 0.88-0.97)] and TE ≥ 12.0 kPa [AUROC=0.96 (95%CI 0.91-0.98)]. A South Korean study demonstrated that 2D-SWE-LOGIQ S8 had a strong correlation with TE in 64 subjects with chronic liver diseases. Additionally, this study reported an AUROC of 0.94 (95% CI, 0.85 to 0.98) from 2D-SWE to identify significant fibrosis using TE (≥ 7.9 kPa) as the reference¹⁹.

Recently Yoo et al reported accuracy of 2D-SWE GE Healthcare Systems (LOGIQ S8 and E9) in 203 individuals using liver biopsy (METAVIR stages) as the reference in South Korea²⁰. This study demonstrated a strong correlation between 2D-SWE LOGIQ S8 and TE ($\rho=0.840$) and an excellent accuracy of 2D-SWE LOGIQ S8 for detecting advanced fibrosis [METAVIR $F\geq 3$; AUROC=0.91 (95%CI 0.86-0.95)] and cirrhosis [METAVIR $F=4$; AUROC=0.93 (95%CI 0.89-0.96)]. Additionally, this study reported optimal cut-offs and accuracy of 2D-SWE LOGIQ S8 for TE > 10 kPa [7.25 kPa; AUROC=0.96; Se=96% and Sp=82%] and for TE > 15 kPa [9.44 kPa; AUROC=0.96; Se=90% and Sp=95%]. The difference of optimal thresholds reported in the study from Yoo et al and the present study might be explained by the difference in clinical characteristics of both samples. The Asian study included mostly people with fatty liver disease (29%) or HBV infection (25%), with advanced liver disease (31% with METAVIR $F\geq 3$) and elevated transaminases. Additionally, only 2% ($n=4$) had HCV infection and 27% had non specified (other) liver diseases. On the other hand, the present study included mostly subjects with HCV infection with or without SVR with mild fibrosis and normal liver enzymes²¹.

A recent consensus of experts in liver ultrasound liver elastography has recommended the “rule of four” for interpretation of LSM performed by SWE techniques in people with viral hepatitis or fatty liver disease where LSM ≥ 9 kPa would be suggestive of c-ACLD and ≥ 13 kPa should be used for rule-in c-ACLD¹⁵. However, those cut-offs seem to be high and might lead to false-negative cases when using GE Healthcare Systems. Recent guidelines have recommended that inter-systems differences should be considered when interpreting results of different elastography techniques because ranges and cut-offs might not be comparable⁵. However, liver stiffness cut-off values for 2D-SWE implemented in the same GE System but in different versions (LOGIQ E9, S8 and P9) for predicting fibrosis stages seems to be similar¹⁷.

A major limitation of this study was the lack of liver biopsy to assess the diagnostic performance of liver elastography techniques. However, it would be unethical to perform liver biopsy in subjects with viral hepatitis where TE was extensively validated to stage liver fibrosis or in people with HCV-SVR or HIV mono-infection without abnormal liver enzymes. A potential criticism would be the use of the “rule-of-five” instead of METAVIR stages determined by TE to define c-ACLD. However, we chose these thresholds because liver elastography should be used to identify people at high-risk for advanced liver disease rather than to stage fibrosis as the role of liver biopsy⁴. We acknowledge that inclusion of people with HCV-SVR (28%), where TE cut-offs remain unclear, and those with HIV mono-infection (31%) with very low prevalence of advanced liver fibrosis would be a limitation of this study^{7,22,23,24}. However, our study population reflected the profile of consecutive patients who underwent liver elastography in a reference center of infectious disease in Rio de Janeiro from January to December 2019. In Brazil, access to HCV treatment has increased in the last years because direct-acting agents have been delivered for free by the Public Health System since 2017. Additionally, the referral of HIV mono-infected subjects for TE exam would be a recent concern by local healthcare providers to identify steatosis and to rule-out liver fibrosis in this population²⁵. We included people with long-term and well-controlled HIV mono-infection under antiretroviral therapy for median time of 9 years. Agreement between TE and 2D-SWE might be poor in HIV mono-infected people due to presence of confounding factors, such as steatosis and/or hepatic necro-inflammatory activity associated with low prevalence of fibrosis¹⁵. To minimize this bias, we reported the accuracy and agreement of 2D-SWE with TE in a sub-sample of subjects (n=125) with viral hepatitis. Other limitations should be absence of inter- or intra-observer variability and absence of repeated LSM of the same patients with the same elastography technique. In addition, we are aware that all liver elastography exams were performed by an operator who were not blinded for clinical characteristics and results of LSM by the different methods. However, liver elastography exams were performed by the same operator who had a large experience in both techniques (> 5,000 TE and > 2,000 2D-SWE exams)¹³. Finally, the sample size could not be increased due to interruption of liver elastography exams for 18 months in INI-FIOCRUZ during the COVID-19 pandemic in Rio de Janeiro (Brazil).

In conclusion, liver elastography using 2D-SWE by LOGIQ S8 GE Healthcare

had a satisfactory correlation with TE despite significant lower median liver stiffness values. This elastography technique had an excellent accuracy to identify individuals at high-risk for c-ACLD. However, healthcare workers interpreting liver elastography exams should be aware of limitations and difference in cut-offs for fibrosis staging across different techniques. Liver elastography results must be interpreted by experts' hands considering clinical and laboratorial aspects, patient position during exam, ultrasound system used and operator experience²⁶. Additionally, in order to minimize bias, it should be encouraged to use similar equipment and technique in subsequent liver elastography exams for follow-up of the same patients when evaluating liver fibrosis progression⁷.

References

1. Ginès, P. et al. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 2016;1:256–260.
2. Colloredo, G. et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *Journal of Hepatology* 2003;39:239–244.
3. Ravindran, S.; Hancox, S. H.; Howlett, D. C. Liver biopsy: past, present and future. *British Journal of Hospital Medicine* 2016;77:90–95.
4. De Franchis, R. et al. Baveno VII – Renewing Consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2021;S0168827821022996.
5. Berzigotti, A. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *Journal of Hepatology* 2021;75:659–689.
6. Dietrich, C. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* 2017;38:e16–e47.
7. Ferraioli, G. Review of liver elastography guidelines. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2019;38: 9–14.
8. Cardoso, A. C. et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian College of Radiology practice guidance for the use of elastography in liver diseases. *Annals of Hepatology* 2021;22:100341.
9. Shan, Q.-Y. et al. Elastography of shear wave speed imaging for the evaluation of liver fibrosis: A meta-analysis: Non-invasive evaluation of liver fibrosis. *Hepatology Research* 2016;46:1203–1213.
10. Bende, F. et al. Performance of 2D-SWE.GE for predicting different stages of liver fibrosis, using Transient Elastography as the reference method. *Medical Ultrasonography* 2017;19:143.

11. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-Invasive Tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015;63:237–264.
12. De Lédinghen, V.; Vergniol, J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterologie Clinique Et Biologique* 2008;32:58–67.
13. Castèra, L.; Forns, X.; Alberti, A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology* 2008;48:835–847.
14. GE Healthcare LOGIQ E9 Shear Wave Elastography whitepaper recommendations. Available at: <http://www3.gehealthcare.com>.
15. Barr, R. G. et al. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography consensus statement. *Radiology* 2020;296:263-274.
16. Arena, U. et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2013;58:65–72.
17. Sporea, I. et al. Are there different cut-off values for staging liver fibrosis using 2D-SWE implemented on different systems from the same manufacturer? *Medical Ultrasonography* 2020;22:7–12.
18. Bâldea, V. et al. Comparative study between the diagnostic performance of Point and 2-D Shear-Wave elastography for the non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C using Transient Elastography as reference. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2020;46:2979–2988.
19. Ryu, H. et al. Reproducibility of liver stiffness measurements made with two different 2-dimensional shear wave elastography systems using the comb-push technique. *Ultrasonography* 2019;38:246–254.

20. Yoo, J.-J.; Kim, S. G.; Kim, Y. S. The Diagnostic accuracy of LOGIQ S8 and E9 Shear Wave Elastography for staging hepatic fibrosis, in comparison with Transient Elastography. *Diagnostics* 2021;11:1817.
21. Perazzo, H. et al. Factors that could impact on liver fibrosis staging by Transient Elastography. *International Journal of Hepatology* 2015;2015:624596.
22. Giuffrè, M. et al. The importance of transaminases flare in liver elastography: characterization of the probability of liver fibrosis overestimation by hepatitis C virus-induced cytolysis. *Microorganisms* 2020;8:348.
23. Singh, S. et al. Magnitude and kinetics of decrease in liver stiffness after anti-viral therapy in patients with chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2018;16:27-38.e4.
24. Sherman, K. E.; Peters, M. G.; Thomas, D. L. HIV and the liver. *Topics in Antiviral Medicine* 2019; 27:101–110.
25. Pembroke, T. et al. Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis. *Journal of Hepatology* 2017;67:801–808.
26. Castèra, L. et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2010;51:828–835.

Table 1. Characteristics of patients included in the study

| | All (n=305) | HCV±HIV (n=72) | HCV±HIV post-SVR (n=84) | HBV±HIV (n=53) | HIV-mono-infection (n=96) | p-value |
|--|------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------|---------|
| Demographic characteristics | | | | | | |
| Male sex ^a | 187 (61.3) | 50 (69) | 44 (52) | 46 (87) | 47 (49) | <0.001 |
| Age, years ^b | 51 (42-62) | 55 (42-64) | 58 (50-67) | 50 (43-55) | 45 (36-54) | <0.001 |
| BMI, Kg/m ² ^b | 25.1 (22.6-28.0) | 24.2 (21.8-26.7) | 26.6 (23.3-29.5) | 24.4 (22.7-26.7) | 25.1 (22.8-28.9) | 0.017 |
| Abusive alcohol intake ^a | 97 (31.8) | 25 (35) | 11 (13) | 25 (47) | 36 (38) | - |
| Biochemistry | | | | | | |
| AST, UI/L ^b | 27 (21-44) | 52 (32.5-86.5) | 24 (20-40) | 26 (22-35) | 23 (19-31) | <0.001 |
| ALT, UI/L ^b | 36 (25-60) | 72 (38.5-130.5) | 27 (21-47) | 32 (25-48) | 30 (24-45) | <0.001 |
| Alkaline phosphatases, UI/L ^b | 90 (73-109) | 97 (73-130) | 89.5 (74.5-99.5) | 83 (69-105) | 90 (74-100) | 0.230 |
| GGT, UI/L ^b | 43 (32-83) | 89 (46-177) | 32.5 (27-47.5) | 40 (33-74) | 38 (32-67) | <0.001 |
| Total bilirubin, mg/dL ^b | 0.46 (0.31-0.71) | 0.57 (0.34-1.07) | 0.52 (0.33-0.7) | 0.43 (0.29-0.66) | 0.38 (0.27-0.54) | 0.001 |
| Platelet count, x10 ⁹ /mm ³ ^b | 231 (182-277) | 200 (151-278) | 220 (168-266) | 214 (170-265) | 258 (213-293) | <0.001 |
| Liver elastography | | | | | | |
| 2D-SWE by GE-Healthcare LOGIQ-S8 | | | | | | |
| 2D-SWE, kPa ^b | 5.27 (4.55-6.39) | 5.92 (4.96-7.77) | 6.01 (4.84-7.71) | 4.96 (4.52-5.44) | 4.82 (4.32-5.44) | <0.001 |
| IQR/LSM for 2D-SWE, kPa ^b | 16 (11-21) | 17 (13-23) | 16 (11-21) | 17 (12-20) | 15 (11-20) | 0.100 |
| Transient elastography by FibroScan | | | | | | |
| TE-M probe, kPa ^b | 6.2 (4.9-8.6) | 7.2 (5.75-14.45) | 6.8 (5.3-10.15) | 6.0 (4.7-7.2) | 5.5 (4.6-6.6) | <0.001 |
| IQR/LSM for TE-M, kPa ^b | 14 (9-20) | 13 (9-18) | 15 (10-22) | 13 (8-17) | 14 (10-22) | 0.063 |
| TE-XL probe, kPa ^b | 6.1 (4.9-8.0) | 7.0 (5.6-11.5) | 6.6 (4.9-9.15) | 6.1 (5.1-6.8) | 5.5 (4.6-6.7) | <0.001 |
| IQR/LSM for TE-XL, kPa ^b | 15 (10-20) | 14 (12-20) | 16 (11-21) | 13 (9-20) | 14 (10-20) | 0.230 |

Data expressed as number (%) ^a or median (interquartile range) ^b. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; GGT, gamma glutamyl transpeptidase; IQR, interquartile range; kPa, kilopascal; LSM, liver stiffness measurement; SVR, sustained virological response; TE, transient elastography; SWE, shear-wave elastography. Abusive alcohol intake was defined as AUDIT-C score ≥ 4 in men and ≥ 3 in women. SVR was defined as undetectable HCV-RNA 12 weeks after HCV-treatment.

Table 2. Concordance of different technologies of liver elastography.

| 2D-SWE vs TE-M | LSM-SWE median kPa (IQR) | LSM-TE-M median kPa (IQR) | P value | Spearman's rho (p-value) |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------|-------------------------------------|
| All (n=305) | 5.27 (4.55-6.39) | 6.2 (4.9-8.6) | <0.001 | 0.639 (p<0.001) |
| HCV±HIV (n=72) | 5.92 (5.00-7.77) | 7.2 (5.8-14.5) | <0.001 | 0.729 (p<0.001) |
| HCV (n=42) | 6.09 (5.00-8.22) | 7.5 (6.3-17.1) | <0.001 | 0.826 (p<0.001) |
| HCV-HIV (n=30) | 5.73 (4.79-6.98) | 6.2 (5.7-9.5) | <0.001 | 0.525 (p=0.003) |
| HCV±HIV post-SVR (n=84) | 6.00 (4.84-7.71) | 6.8 (5.3-10.2) | <0.001 | 0.767 (p<0.001) |
| HCV post-SVR (n=56) | 6.01 (4.84-8.27) | 6.9 (5.3-10.2) | 0.001 | 0.774 (p<0.001) |
| HCV-HIV post-SVR (n=28) | 6.09 (4.75-7.22) | 6.4 (5.7-10.5) | 0.004 | 0.742 (p<0.001) |
| HBV±HIV (n=53) | 4.96 (4.52-5.44) | 6.0 (4.7-7.2) | <0.001 | 0.522 (p<0.001) |
| HBV (n=14) | 5.46 (4.52-6.9) | 7.1 (6.0-9.0) | 0.022 | 0.858 (p<0.001) |
| HBV-HIV (n=39) | 4.86 (4.41-5.38) | 5.8 (4.5-6.3) | 0.001 | 0.347 (p=0.031) |
| HIV monoinfection (n=96) | 4.82 (4.32-5.44) | 5.5 (4.6-6.6) | <0.001 | 0.325 (p=0.001) |
| 2D-SWE vs TE-XL | LSM-SWE median kPa (IQR) | LSM-TE-XL median kPa (IQR) | P value | Spearman's rho (p-value) |
| All (n=305) | 5.27 (4.55-6.39) | 6.1 (4.9-8.0) | <0.001 | 0.566 (p<0.001) |
| HCV±HIV (n=72) | 5.92 (5.00-7.77) | 7.0 (5.6-11.5) | <0.001 | 0.704 (p<0.001) |
| HCV (n=42) | 6.09 (5.00-8.22) | 7.4 (5.7-13.6) | <0.001 | 0.812 (p<0.001) |
| HCV-HIV (n=30) | 5.73 (4.79-6.98) | 7.0 (5.4-10.0) | <0.001 | 0.497 (p=0.005) |
| HCV±HIV post-SVR (n=84) | 6.00 (4.84-7.71) | 6.6 (4.9-9.2) | <0.001 | 0.696 (p<0.001) |
| HCV post-SVR (n=56) | 6.01 (4.84-8.27) | 6.6 (5.1-9.4) | 0.002 | 0.642 (p<0.001) |
| HCV-HIV post-SVR (n=28) | 6.09 (4.75-7.22) | 6.2 (4.8-8.3) | 0.065 | 0.776 (p<0.001) |
| HBV±HIV (n=53) | 4.96 (4.52-5.44) | 6.1 (5.1-6.8) | <0.001 | 0.605 (p<0.001) |
| HBV (n=14) | 5.46 (4.52-6.9) | 6.9 (6.1-9.1) | 0.026 | 0.824 (p<0.001) |
| HBV-HIV (n=39) | 4.86 (4.41-5.38) | 5.8 (4.9-6.6) | <0.001 | 0.471 (p=0.003) |
| HIV monoinfection (n=96) | 4.82 (4.32-5.44) | 5.5 (4.6-6.7) | <0.001 | 0.18 (p=0.074) |

Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test and Spearman's rho were used for comparison and correlation of median values of LSM, respectively. IQR, interquartile range; kPa, kilopascal; LSM, liver stiffness measurement; SVR, sustained virological response; TE, transient elastography; SWE, shear-wave elastography. All liver elastography exams were performed by the same experienced operator (> 1,000 exams in each technique) on the same day. 2D-SWE LSM was measured using GE-Healthcare LOGIQ-S8; TE-M-LSM and TE-XL-LSM were measured using FibroScan model 506. SVR was defined as undetectable HCV-RNA 12 weeks after HCV-treatment.

Table 3. Accuracy of 2D-SWE using TE-LSM-M probe as the reference.

| TE-M probe \geq 10 kPa | Prev n(%) | AUROC [95%CI] | Optimal cut-off | Se [95%CI] | Sp [95%CI] | PPV | NPV |
|---|----------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|------------|------------|
| All (n=305) | 56 (18) | 0.91 [0.86-0.96] | 6.4 kPa | 84% [72-92] | 89% [84-92] | 63% | 96% |
| HCV\pmHIV (n=72) | 25 (35) | 0.89 [0.79-0.99] | 6.6 kPa | 84% [64-96] | 89% [77-97] | 81% | 91% |
| HCV (n=42) | 18 (43) | 0.93 [0.83-1.00] | 6.6 kPa | 89% [65-99] | 92% [73-99] | 89% | 99% |
| HCV-HIV (n=30) | 7 (23) | 0.78 [0.52-1.00] | 6.7 kPa | 71% [29-96] | 87% [66-97] | 63% | 91% |
| HCV\pmHIV post-SVR (n=84) | 22 (26) | 0.88 [0.81-0.96] | 6.4 kPa | 86% [65-97] | 77% [65-87] | 58% | 94% |
| HCV post-SVR (n=56) | 15 (27) | 0.89 [0.80-0.98] | 6.4 kPa | 87% [60-98] | 78% [62-89] | 59% | 94% |
| HCV-HIV post-SVR (n=28) | 7 (25) | 0.88 [0.76-1.00] | 6.4 kPa | 86% [42-99] | 76% [53-92] | 55% | 94% |
| HBV\pmHIV (n=53) | 4 (8) | 1.00 [-] | 7.7 kPa | 75% [19-99] | 100% [93-100] | 100% | 98% |
| HBV (n=14) | 3 (21) | 1.00 [-] | 6.9 kPa | 100% [29-100] | 100% [72-100] | 100% | 100% |
| HBV-HIV (n=39) | 1 (3) | 1.00 [-] | 8.7 kPa | 100% [3-100] | 100% [91-100] | 100% | 100% |
| Viral hepatitis\pmHIV (n=125) | 29 (23) | 0.92 [0.84-0.99] | 6.6 kPa | 86% [68-96] | 92% [84-96] | 76% | 96% |
| HIV monoinfection (n=96) | 5 (5) | 0.83 [0.61-1.00] | 6.7 kPa | 40% [5-85] | 99% [94-100] | 67% | 97% |
| TE-M probe \geq 15 kPa | Prev | AUROC [95%CI] | Optimal cut-off | Se [95%CI] | Sp [95%CI] | PPV | NPV |
| All (n=305) | 32 (11) | 0.93 [0.88-0.98] | 7.1 kPa | 91% [75-98] | 89% [85-93] | 50% | 99% |
| HCV\pmHIV (n=72) | 17 (24) | 0.91 [0.80-1.00] | 8.0 kPa | 77% [50-93] | 95% [85-99] | 81% | 93% |
| HCV (n=42) | 13 (31) | 0.91 [0.79-1.00] | 7.0 kPa | 92% [64-100] | 86% [68-96] | 75% | 96% |
| HCV-HIV (n=30) | 4 (13) | 0.87 [0.62-1.00] | 8.0 kPa | 75% [19-99] | 96% [80-100] | 75% | 96% |
| HCV\pmHIV post-SVR (n=84) | 14 (17) | 0.89 [0.82-0.96] | 7.2 kPa | 93% [66-100] | 81% [70-90] | 50% | 98% |
| HCV post-SVR (n=56) | 9 (16) | 0.90 [0.82-0.98] | 7.3 kPa | 89% [52-100] | 79% [64-89] | 44% | 97% |
| HCV-HIV post-SVR (n=28) | 5 (18) | 0.89 [0.75-1.00] | 7.5 kPa | 80% [28-100] | 91% [72-99] | 67% | 96% |
| Viral hepatitis\pmHIV (n=125) | 18 (14) | 0.92 [0.82-1.00] | 8.0 kPa | 78% [52-94] | 95% [89-99] | 74% | 96% |

The area under the receiver operator characteristic (AUROC) curves analyses were performed using M-probe of transient elastography (TE) as the reference. Optimal cut-off points for 2D-SWE elastography [LOGIQ-S8 GE Healthcare] were identified using the maximal Youden index. LSM was higher or equal to 15 kPa in a single patient with HBV \pm HIV and none individual with HIV mono-infection, thus accuracy analyses were not performed in those sub-samples. All liver elastography exams were performed by the same experienced operator (> 1,000 exams in each technique) on the same day. 2D-SWE LSM was measured using GE-Healthcare LOGIQ-S8 and TE-M-LSM was measured using FibroScan model 506. SVR was defined as undetectable HCV-RNA 12 weeks after HCV-treatment. AUROC, area under the receiver operator curve; CI, confidence interval; IQR, interquartile range; kPa, kilopascal; LSM, liver stiffness measurement; SVR, sustained virological response; TE, transient elastography; SWE, shear-wave elastography.

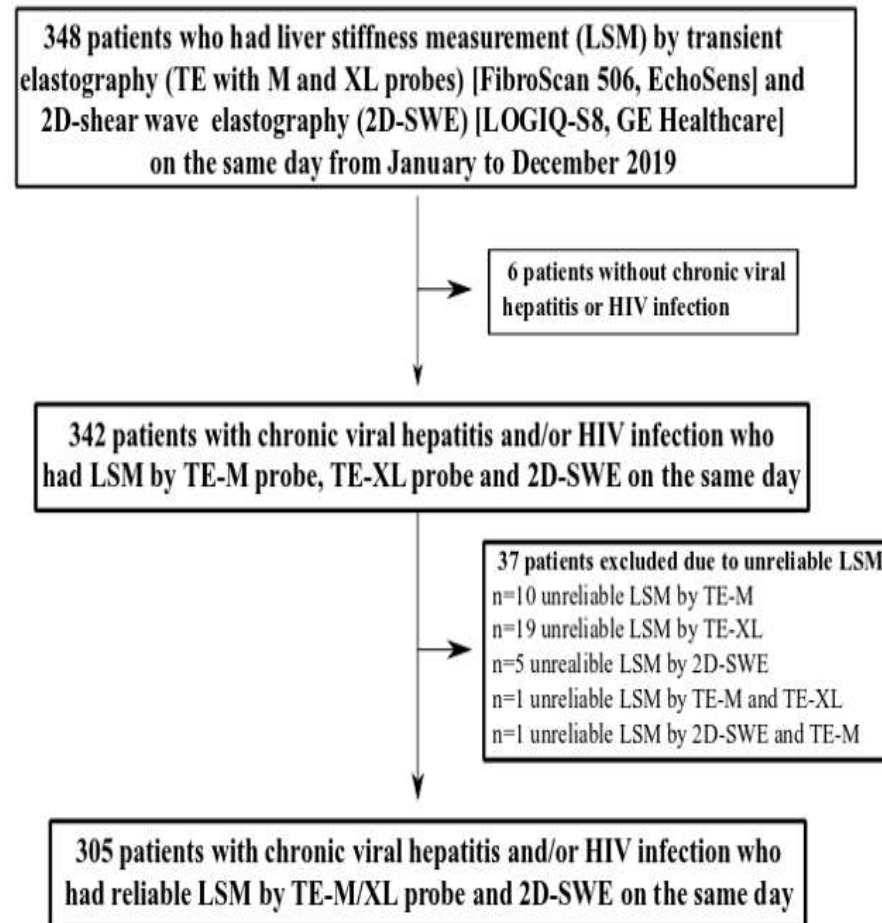
Figure 1. Study flowchart for inclusion of patients

Figure 2. [A] Scatter plots showing the correlation between TE and 2D-SWE LOGIQ-S8

[B] Bland-Altman plots showing the agreement between TE and 2D-SWE LOGIQ-S8.

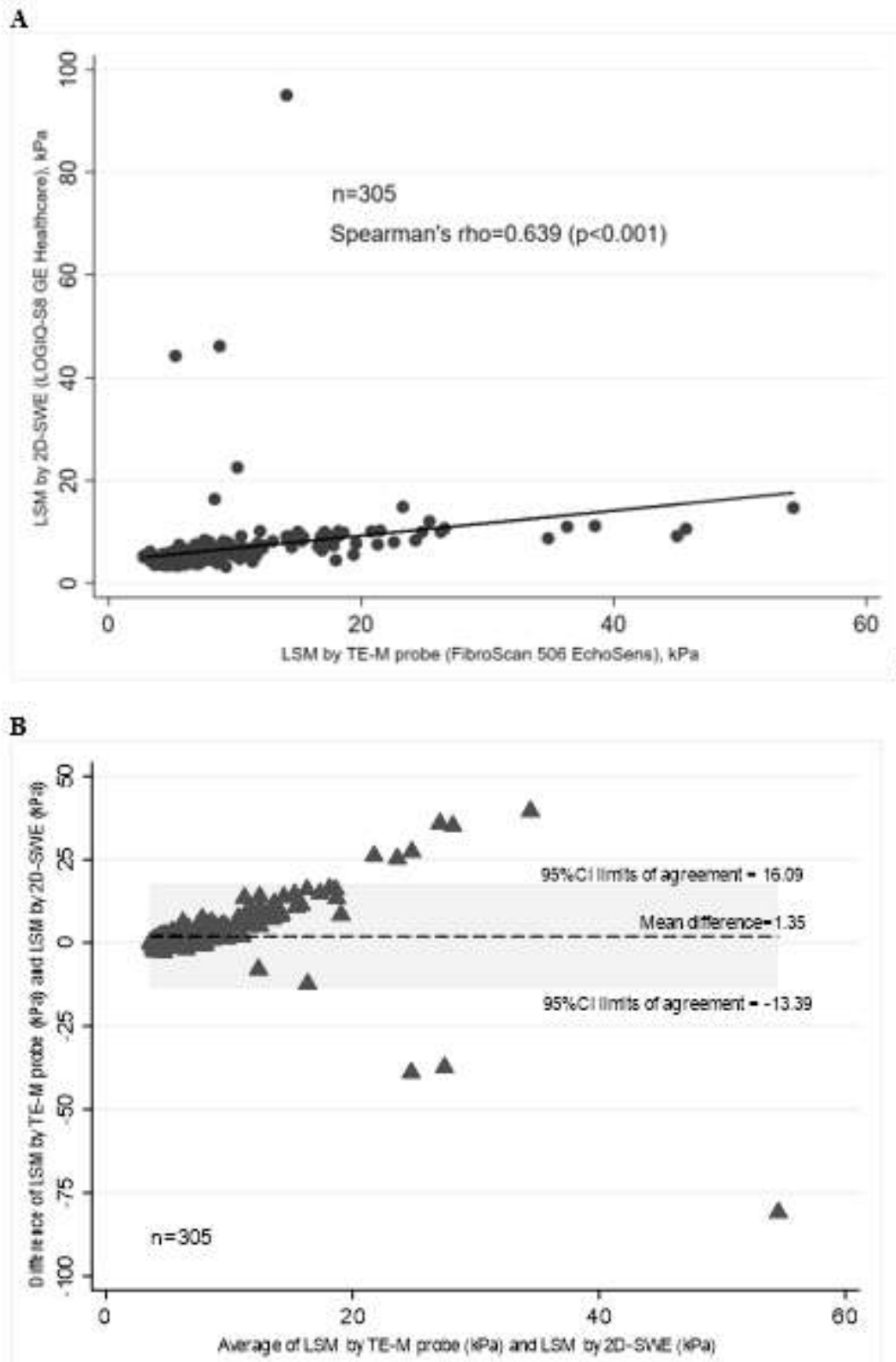
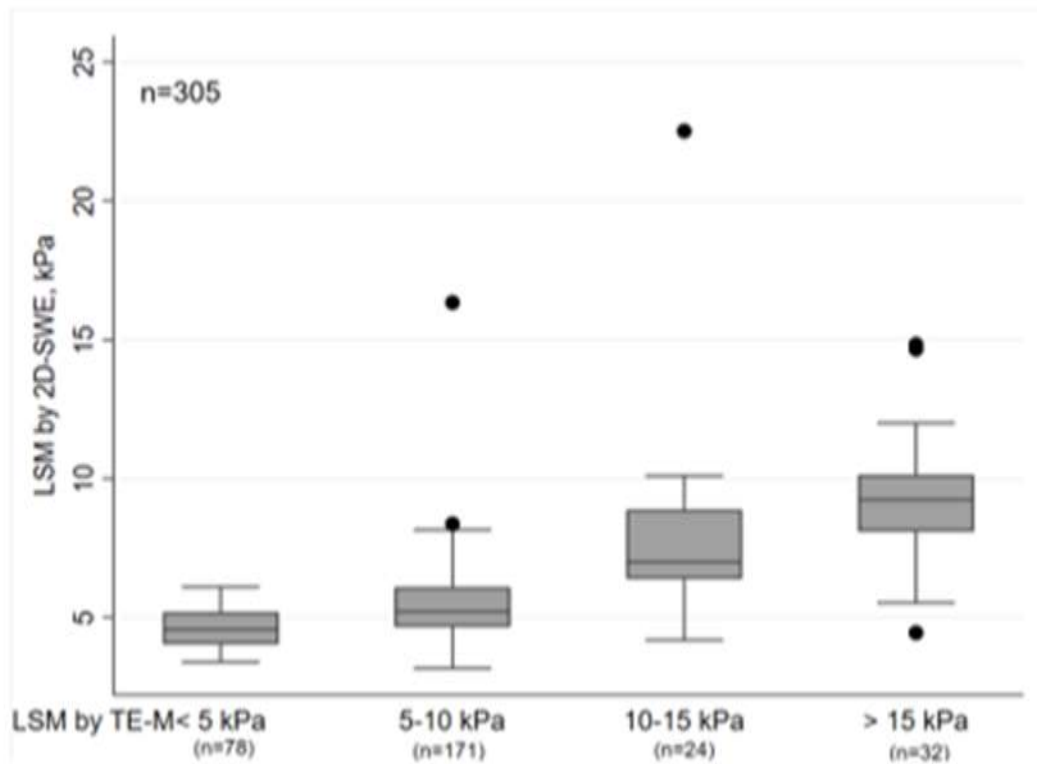
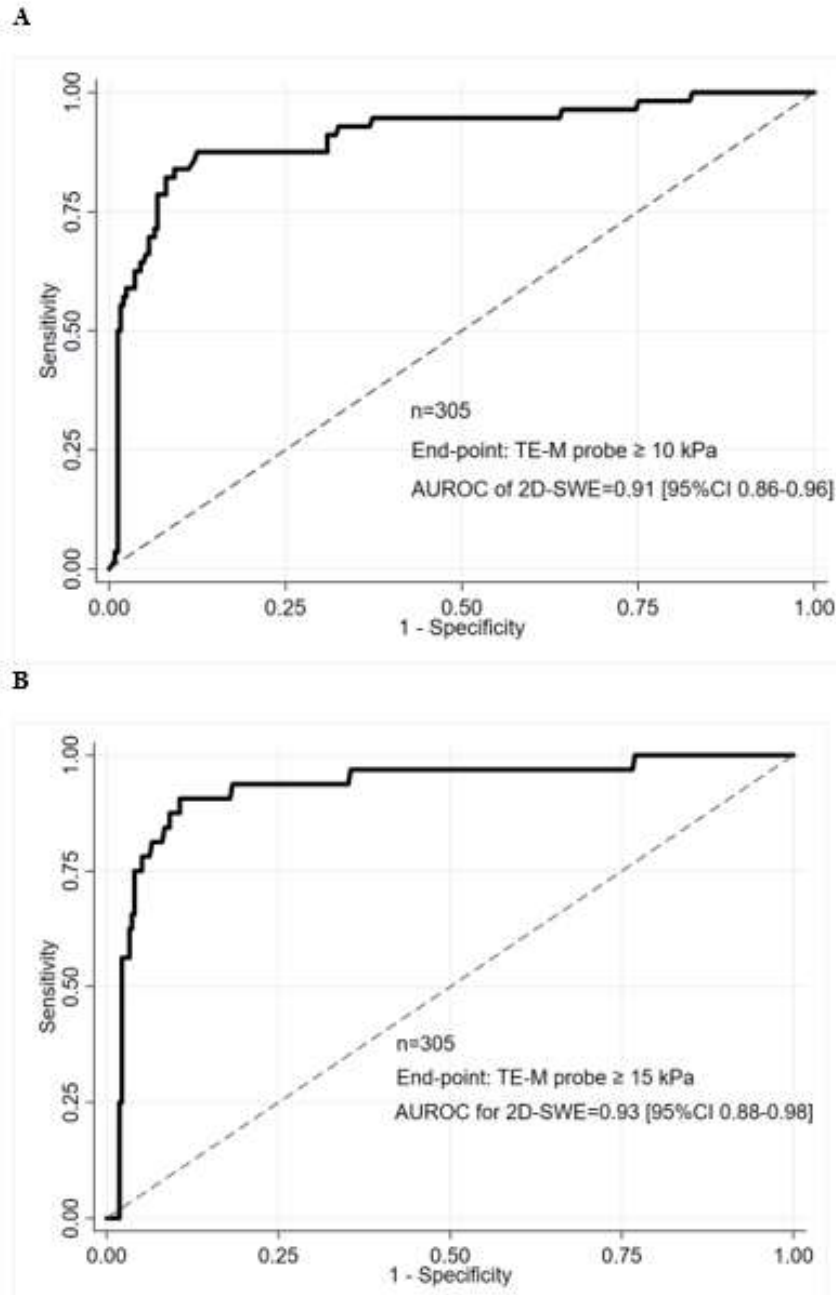


Figure 3. Box plot representing the relationship between liver stiffness measurements by 2D-SWE LOGIQ-S8 and the stage of fibrosis using the “rule of five” by TE.



2D-SWE. GE= two-dimensional shear-wave elastography by GE Healthcare; TE = transient elastography by FibroScan (EchoSens).

Figure 4. Area under the receiver operating characteristic (AUROC) curves of 2D-SWE LOGIQ-S8 [A] for TE-M probe ≥ 10 KPa for all patients (n= 305) and [B] for TE-M probe ≥ 15 KPa for all patients (n= 305). 2D-SWE.GE = two-dimensional shear-wave elastography by GE Healthcare; TE = transient elastography by FibroScan (EchoSens).



2D-SWE.GE = two-dimensional shear-wave elastography by GE Healthcare; TE = transient elastography by FibroScan (EchoSens).

5 DISCUSSÃO

Nos últimos anos os métodos de imagem para avaliação da fibrose hepática evoluíram de forma substancial, reduzindo de forma considerável o número de biópsias hepáticas realizadas, em especial em pacientes com hepatites virais crônicas. Inicialmente a técnica utilizada foi a elastografia hepática transitória, Fibroscan (Echosens, Paris, France), sendo a mais validada até os dias atuais, tendo sido incorporada ao Sistema Único de Saúde do Brasil em 2015 (Portaria nº 47 publicada no DOU nº 187, pág 71 de 30/09/2015).

Mais recentemente, técnicas de elastografia hepática ultrassonográfica por *shear wave* (p-SWE ou 2D-SWE) foram desenvolvidas e vêm sendo validadas (EASL-ALEH Clinical Practice Guideline, 2015).

Atualmente diversos sistemas/técnicas de EH-2D-SWE estão disponíveis para prática clínica. Diretrizes internacionais recomendam que o tipo de sistema/técnica deva ser levado em consideração na avaliação do paciente com doença hepática crônica, pois existe uma variabilidade entre os sistemas/técnicas. Portanto, acurácia e pontos de corte podem ser diferentes de acordo com sistema utilizado. A presente dissertação teve como objetivo primário avaliar a acurácia da EH-2D-SWE do sistema/técnica LOGIQ-S8 (GE Healthcare) em pacientes com hepatites virais crônicas e/ou infecção pelo HIV.

Diversos estudos avaliaram a acurácia de diferentes técnicas de EH-2D-SWE (Quadro 1).

Aixplore/SSI é o sistema/técnica com acurácia mais validada em estudos anteriores. Bavu et al, em estudo em 2011 avaliou a acurácia da EH por 2D-SWE (Aixplore/SSI) em 113 pacientes com hepatite crônica por vírus C comparada à EHT por FibroScan, encontrando uma excelente sensibilidade e especificidade, com áreas sob a curva ROC de 0,95, 0,96 e 0,97 para diagnóstico de fibrose significativa, avançada e cirrose, respectivamente, com boa correlação e concordância entre os métodos (Bavu et al., 2011).

Quadro 1. Estudos clínicos que analisaram a acurácia da EH-SWE

(continua)

| Autor/Ano | Design/Objetivo | Amostra/ Aparelho | Padrão ouro | Resultados | Observação/ Limitações |
|-----------------------------|--|---|--|--|--|
| Bavu, et al 2011 | Prospectivo Avaliar a acurácia da EH-2D-SWE. Avaliar a sensibilidade e especificidade. | N= 113 pacientes HCV. Aixplorer/SSI. | EHT Cut-off EHT F2 ≥ 5,80 kPa F3 ≥ 7,20 kPa F4 ≥ 10,30 kPa | Aixplorer/SSI AUROC F≥2 0,95/ F≥3 0,96 /F=4 0,97 EHT AUROC F2 0,85 / F3 0,86 /F4 0,94 Cut- off SSI F≥2 9,12 kPa / F≥3 10,08 kPa / F4 =13,30 kPa SSI / EHT boa correlação e concordância (r=0,829). | SSI variação dos valores de LSM (4,50kPa-33,96kPa). EHT variação dos valores de LSM (2,60kPa-46,50 kPa). |
| Jiang T., et al 2016 | Metanálise de 13 estudos. Avaliar a acurácia da EH-2D-SWE. | N=2303 (13 estudos) Aixplorer/SSI | Biópsia/Classificação Metavir. | de Sensibilidade/Especificidade SWE: ≥F1 0,76; ≥F2 0,84; ≥F3 0,89 e ≥F4 0,89. (p<0,001) (AUROC) F≥1 0,85 (0,81–0,88), F≥2 0,87 (0,84–0,90), F≥3 0,93 (0,91–0,95) F4= 0,94 (0,92–0,96) | .LSM associada: sexo, segmento analisado e profundidade. N pequeno. Variação da população e prevalência de fibrose baixa. Acurácia – performance operador dependente. |
| Bende, et al 2017 | Prospectivo. Avaliar a acurácia EH-2D-SWE e propor cut-offs para classificação de fibrose. Avaliar a concordância entre EHT e EH-2D-SWE. | N= 56 hígidos N= 275 DHC GE LOGIQ E9 | EHT F≥2 =7kPa F≥3 = 9,5 kPa F4 = 12 kPa | Pontos de corte EH-2D-SWE (95%IC) F≥2 >6,7kPa (6,5-8,5) AUROC 0,95 F≥3 >8,2 kPa (7,2-9,2) AUROC 0,97 F4 >9,3kPa (9,2-10,1) AUROC 0,96 | .LSM 2D-SWE significativamente menor que LSM por EHT. 2DSWE é um método confiável. Ausencia de biópsia. |
| Serra C., et al 2018 | Prospectivo. Acurácia EH-2D-SWE GE em pacientes hígidos/ com DHC e voluntários sãos. Avaliar concordância. | N= 54 voluntários sãos. N= 174 com DHC. GE LOGIQ E9 | Biópsia/classificação METAVIR (DHC) | Prevalência F3=10,3% e F4=9,8% Concordância observadores (rho) =0,847. AUROC: F≥1 0,724; F≥2 0,857; F≥3 0,946 e F4=0,935. Cut-offs 2D-SWE: F≥1 7,87Kpa / F≥2 8,09 kPa F≥3 9,28 kpa / F=4 10,97 kPa | DHC etiologias diferentes. Baixa prevalência F4. Critério de qualidade p/ 2D-SWE não estabelecidos. Critério usado :10 medidas válidas. IQR ≥30 em 2,9% dos exames. |

| | | | | | |
|------------------------------|--|---|--|---|---|
| Ryu, et al 2018 | Retrospectivo. Avaliar a acurácia e a correlação de 2 sistemas da GE Healthcare de 2D-SWE. | N=64 com DHC. EH-2D-SWE (LOGIQS8 e LOGIQ E9) | EHT cut-off: F \geq 2 7,9kPa F \geq 3 8,8kPa F=4 11,7 kPa | Taxa de sucesso 98,9%. LOGIQS8 AUROC=0,938 LOGIQ E9 AUROC=0,921. Correlação r=0,86 p<0,001. LSM 2D-SWE < que EHT na fibrose avançada. | CBP 19% / VHB 66% / VHC 11%/ Outras 4% Prevalência F3= 4,7%/ F4=9,4% N pequena e ausência de biópsia. |
| Ferraioli, et al 2019 | Prospectivo Variabilidade LSM graus de fibrose diversos. Variabilidade interobservador (4 observadores). | N= 21 indivíduos com fibrose. N= 5 voluntários hígidos. point SWE – 4 aparelhos 2D SWE – 2 aparelhos Aixplorer/SSI; Aplio 500; pSWE | EHT \leq 15 kPa > 15 kPa | Concordancia para todos 0,89. Comparação entre os sistemas, interobservador 0,88. Valores de LSM: 2DSWE > EHT pSWE < 2D-SWE | N pequeno Variabilidade intra-observador não avaliada. 01 operador sem experiência EHT. |
| Villani, et al 2020 | Retrospectivo. Avaliar a acurácia EH-2D-SWE. Propor pontos de corte. | N= 178 VHC pós RVS. 33% cirrose. 2DSWE EPIQ7 ElastQ software (Philips Medical System) | EHT cut-off: F0-F1 < 7,8 kPa F \geq 2 7,8 <10,8kPa F \geq 3 10,8 kPa F \geq 4 14,8 kPa | Correlação moderada 2D-SWE e EHT r=0,57, p<0,001. Cut-offs EH-2DSWE: F2=8,15kPa (AUROC= 0,899) F3=10,31kPa (AUROC= 0,900) e F4=12,65 kPa (AUROC= 0,899). | Correlação moderada. Menor prevalência de fibrose após RVS. Amostra pequena, um único centro e ausência de biópsia. |
| Sporea, et al 2020 | Retrospectivo. Avaliar a variabilidade de cutoff de 3 diferentes sistemas de EH 2DSWE da GE Healthcare. | N= 674 2D-SWE GE (LOGIQ E9, LOGIQ S8, LOGIQ P9) | EHT F \geq 2 7,2 kPa F \geq 3 9,6 kPa F=4 14,5 kPa | Cut-offs: F \geq 2 6,7 kPa (E9); 6,9 kPa (S8) e 6,8 kPa (P9); AUCs 0,95 (E9); 0,92 (S8) e 0,93 (P9). F \geq 3 8,2 kPa (E9); 8,2 kPa (S8) e 7,6 kPa (P9); AUCs 0,97 (S8); 0,93 (E9) e 0,94 (P9). F=4 9,3 kPa (E9); 9,3 kPa (S8) e 9,3 kPa (P9); AUCs 0,96 (S8); 0,91 (E9) e 0,91 (P9). | Ausencia de biópsia. Sem comparação entre os pacientes. Dados não homogêneos. |
| Yoo, et al 2021 | Prospectivo. Avaliar a acurácia de dois aparelhos de 2D-SWE (LOGIQS8 e E9) para avaliação da fibrose epática. | N=195 2D-SWE-GE (LOGIQS8 e LOGIQE9) | EHT < 10 kPa \geq 15 kPa Biópsia hepática (METAVIR) | Correlação S8 e E9 rho=0,819; S8 e TE rho=0,840. EHT<10KPa S8=7,25kPa (AUROC 0,96); EHT \geq 15KPa S8=9,44 kPa (AUROC 0,96); Correlação com biópsia: S8 rho=0,84, Concordância com a biópsia (Kappa): S8 0,635 (0,564-0,706) Cut-offs – biópsia: | População: NAFLD 28,7% / VHB 25,1%. |

S8 F1 5,85, F2 6,69, F3 7,25, F4
9,15

Abreviação: DHC, doença hepática crônica; EH, elastografia hepática, EHT, elastografia hepática transitória; HCV, hepatite crônica vírus C; LSM, rigidez hepática; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; RVS, resposta virológica sustentada; SSI, supersonic shear imaging.

Fonte: Elaborada pela autora Mariana Coelho.

A metanálise de Jiang T. *et al*, de 2016, avaliou a acurácia da EH-2D-SWE para diagnóstico de fibrose hepática em comparação com a biópsia hepática utilizando a classificação de METAVIR. As áreas sob a curva ROC foram: $\geq F1$ AUROC=0.85 (0.81–0.88), $\geq F2$ AUROC=0.87 (0.84–0.90), $\geq F3$ AUROC=0.93 (0.91–0.95) $F4$ AUROC=0.94 (0.92–0.96). Contudo, foi destacada a limitação amostral, a variação da população, a baixa prevalência de fibrose, assim como a performance dependente do operador (Jiang *et al.*, 2016). Em 2019 Ferraioli *et al*, avaliou a concordância de diferentes técnicas [EH-pSWE e a EH-2D-SWE e EHT] entre os observadores. Estes autores descreveram uma boa concordância entre todos os métodos, porém valores de EH-pSWE foram inferiores comparados com a EHT. Por outro lado, os valores de 2D-SWE foram superiores em relação à EHT. Porém, cabe ressaltar que este estudo apresentava uma amostra extremamente pequena (Ferraioli *et al.*, 2019).

O estudo retrospectivo de Villani *et al.*, em 2020, avaliou a acurácia e os cut-off da EH-2D-SWE [ElastQ software (Philips Medical System)] em pacientes pós RVS, tendo a EHT como referência, e encontrou valores de cut-off inferiores para 2D-SWE [F2=8,15kPa (AUROC=0.899); F3=10,31kPa (AUROC=0.900) e F4=12,65 kPa (AUROC=0.899)]. A correlação foi moderada entre os métodos ($r=0,57$). Como limitações foi destacada a amostra pequena, o design em um único centro e ausência de biópsias (Villani *et al.*, 2020).

Alguns estudos avaliaram a acurácia e descreveram pontos de corte para técnica/sistema LOGIQ da GE Healthcare. Em um estudo prospectivo realizado por Serra C. *et al*, em 2018, para avaliar a acurácia da EH-2D-SWE GE LOGIQ E9 em pacientes com DHC e um grupo controle de pacientes hígidos, utilizando a biópsia hepática (classificação de METAVIR) como padrão ouro no grupo com DHC, encontrou pontos e corte para EH por 2D-SWE GE LOGIQ E9 respectivamente de: F1=7,87 kPa, F2=8,09 kPa, F3=9,28 kPa e F4=10,97 kPa. Valores estes significativamente inferiores aos pontos de corte recomendados. Além disso, uma boa concordância entre os métodos foi encontrada, assim como uma acurácia satisfatória da EH por 2D-SWE GE LOGIQ E9 para estágios mais avançados de fibrose ($F\geq 1$ AUROC=0,724; $F\geq 2$ AUROC=0,857; $F\geq 3$ AUROC=0,946 e $F4$ AUROC=0,935). Como limitações foi destacada a baixa prevalência de cirrose na população e as diferentes etiologias de DHC (Serra *et al.*, 2018).

Sporea *et al* em 2020, em um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a

variação de pontos de corte de 3 diferentes versões/sistemas de EH por 2D-SWE da GE Healthcare (LOGIQ E9, LOGIQ S8, LOGIQ P9) e utilizando a EHT como método de referência, encontrou valores de rigidez hepática inferiores aos da EHT, com excelente acurácia diagnóstica entre os diferentes sistemas para classificação de todos os graus de fibrose e cirrose: (F \geq 2: 6.7 kPa; 6.9 kPa e 6.8 kPa (AUROCs 0.95; 0.92 e 0.93); F \geq 3: 8.2 kPa; 8.2 kPa e 7.6 kPa (AUROCs - 0.97; 0.93 e 0.94) e F4:9.3 kPa; 9.3 kPa e 9.3 kPa, (AUROCs 0.96; 0.91 e 0.91) (Sporea et al., 2020).

No presente estudo, analisamos uma população de 305 pacientes com hepatites virais coinfetados ou não com HIV e avaliamos a acurácia do desempenho diagnóstico da EH-2D-SWE (LOGIQ-S8) em relação a EHT por FibroScan, utilizando as sondas M e XL, e aplicamos os pontos de corte para classificação de fibrose estabelecidos no consenso de Baveno VII denominado de “regra dos 5” [\geq 5,0kPa, \geq 10,0kPa e \geq 15,0KPa], para diagnóstico de fibrose significativa, avançada e cirrose, respectivamente. Os valores de EH-2D-SWE (LOGIQ-S8) [5,27 kPa (IQR, 4,55-6,39)] foram significativamente inferiores aos da EHT pela sonda M [EHT-M=6,2 kPa (4,9-8,6); $p < 0,001$] e pela sonda XL [EHT-XL=6,1 kPa (4,9-8,0); $p < 0,001$]. Resultados semelhantes foram encontrados quando realizadas análises por subgrupos de etiologias e a presença ou ausência de coinfeção por HIV.

Os índices de correlação (ρ) entre EHT-M e EH-2D-SWE (LOGIQ-S8) foram satisfatórios de forma global [$\rho = 0.639$ ($p < 0.001$)] e fracos entre EHT-XL e EH-2D-SWE (LOGIQ-S8) [$\rho = 0.566$ ($p < 0.001$)]. A concordância entre os métodos foi alta, com apenas 3% ($n = 9/035$) dos resultados fora do limite de concordância. Na análise por subgrupos, a correlação entre EHT-M e EH-2D-SWE (LOGIQ-S8) para pacientes HCV mono-infectados foi forte [$\rho = 0.826$ ($p < 0.001$) TE-M e $\rho = 0.812$ (< 0.001) TE-XL], assim como para pacientes mono-infectados por HBV [$\rho = 0.858$ (< 0.001) TE-M e $\rho = 0.824$ (< 0.001) with TE-XL]. Contudo, no grupo de pacientes HBV coinfetados com HIV a correlação foi fraca [$\rho = 0.347$ ($p = 0.031$) TE-M e $\rho = 0.471$ (0.003) TE-XL], assim como no grupo mono-infectado por HIV [$\rho = 0.325$ ($p = 0.001$) TE-M e $\rho = 0.180$ ($p = 0.074$) e TE-XL]. Esses resultados podem ser atribuídos ao fato desta população ter menos fibrose e mais doença hepática gordurosa, quando comparada com a população de pacientes com hepatites virais crônicas, o que pode afetar a correlação e a concordância entre os métodos. Estudos anteriores que avaliaram a acurácia da EH-2D-SWE em relação à EHT corroboram os nossos achados, evidenciando uma boa correlação entre os métodos (Quadro 1).

A mediana dos valores de rigidez hepática da EH-2D-SWE para pacientes com TE-M < 5 kPa (n=78) foi 4.57 [4.04-5.19] kPa; para aqueles com TE-M= 5-9.9 kPa (n=171) 5.22 [4.66-6.13] kPa; TE-M=10-14.9 kPa (n=24) 7.07 [6.5-9.0] kPa; e TE-M ≥ 15 kPa (n=32) 9.24 [8.10-10.14] kPa. Nos pacientes com hepatites virais crônicas coinfectados ou não pelo HIV AUROCs da EH-2D-SWE (LOGIQ-S8) para EHT ≥ 10,0 KPa e ≥ 15,0 KPa foram 0,92 (95%CI 0.84-0.99) e 0,92 (95%CI 0.82-1.00), respectivamente, e os melhores ponto de corte para EHT ≥ 10,0 KPa e ≥ 15,0 KPa foram 6,6 kPa [Se=86% (95%CI 68-96), Sp=92% (95%CI 84-96), PPV=76% e NPV=97%] e 8,0Kpa [Se=78% (95%CI 52-94), Sp=95% (95%CI 89-99), PPV=74% e NPV=96%]. Em relação aos pontos de corte para classificação da fibrose os valores encontrados para 2D-SWE (LOGIQ-S8) foram significativamente inferiores aos valores da EHT, principalmente para classificação de estágios mais avançados de fibrose.

Um estudo de Bende e colaboradores, em 2017, avaliou a correlação entre 2D-SWE GE e a EHT e os pontos de corte para classificação de fibrose e cirrose em paciente com DHC e pacientes hígidos, obtendo resultados semelhantes aos nossos, destacando a boa concordância entre os métodos e o achado de pontos de corte para 2D-SWE GE inferiores aos da EHT (Bende et al., 2017). Salvo algumas limitações deste estudo, como a fato dos pacientes com DHC terem etiologias diversas e a ausência de biópsas, vale destacar que nessa amostra 65% dos pacientes apresentavam hepatite crônica pelo VHC. Pontos de corte inferiores para 2D-SWE também foram encontrados em outros estudos, como os de Villani *et al* e Sporea *et al* (Villani et al., 2020; Sporea et al., 2020).

Ryu e colaboradores em um trabalho retrospectivo que analisou pacientes com DHC e a reprodutibilidade de duas técnicas diferentes de EH-2D-SWE evidenciou uma taxa de sucesso de 98,9% entre 2D-SWE LOGIQ E9 e LOGIQ S8, com confiabilidade de 92,3% LOGIQ E9 e 91,2% LOGIQ S8. Apesar desses resultados os valores de rigidez hepática obtidos entre os sistemas foram significativamente diferentes (LOGIQ E9 6,57 ± 2,33 kPa; LOGIQ S8 6,90 ± 6,64 Kpa; P=0.018). Apesar das limitações desse estudo, como o tamanho amostral (N= 64), a ausência de análise histológica e ter incluído pacientes com etiologias diversas de DHC, a variabilidade intersistemas da EH-2D-SWE deve ser considerada no acompanhamento longitudinal dos pacientes (Ryu et al., 2019).

Um estudo prospectivo realizado por Yoo e colaboradores em 2021, que

avaliou a acurácia diagnóstica da EH por 2D-SWE (LOGIQ S8 e E9), em comparação com a EHT e utilizou a biópsia hepática como o padrão ouro, encontrou uma correlação entre os métodos elastográficos excelente, quando comparados com a biópsia hepática. A correlação entre os aparelhos LOGIQ S8 e E9 e a histologia foi boa (0,819), assim como a concordância (0,900). Os melhores pontos de corte para classificação de fibrose significativa ($\geq F2$) (LOGIQ S8 e E9) foram 6,70 kPa e 6,42 kPa, respectivamente, enquanto para classificação de cirrose (F4) foram 9,55 kPa e 8,88 kPa, respectivamente. Ao analisar a performance diagnóstica da EH por 2D-SWE (LOGIQ S8 e E9) comparada com a EHT e aplicando os pontos de corte estabelecidos no consenso de Baveno VI para classificação de cACLD para EHT < 10 kPa e ≥ 15 kPa, os melhores pontos de corte encontrados para EHT < 10 kPa foram respectivamente de 7,25 kPa e 7,73 kPa (AUROC 96,4% e 96,1%) e para EHT ≥ 15 kPa foram 9,44 kPa e 9,35 kPa (AUROC 96,35 e 96,3%). Apesar dos achados de Yoo corroborarem os encontrados no presente estudo, devemos destacar que a população estudada apresentava etiologias diferentes, tendo Yoo incluído 25,1% pacientes com hepatite B crônica e 28,7% com NAFLD (Yoo, J.-J.; Kim, S. G.; Kim, Y. S., 2021). Todavia, apesar desses resultados, ainda não se concluiu se diferentes pontos de corte devem ser aplicados de acordo com o modelo de aparelho ou marca, mesmo para técnicas de EH utilizando-se o mesmo princípio, sendo necessários estudos adicionais.

Diretrizes recentes vêm descrevendo ser a acurácia da EH por SWE igual ou superior à da EHT (European Association for the Study of the Liver 2015) (Herrmann et al., 2018). Em pacientes com hepatites crônicas os métodos de EH por SWE e EHT devem ser usados como primeira linha para a classificação de fibrose, sendo indicados para excluir ou confirmar a presença de cirrose em pacientes com hepatite C crônica. Entretanto, apesar dos pontos de corte para classificação de fibrose e cirrose em pacientes com VHC ou após RVS estarem bem estabelecidos, alguns estudos sugerem ser os pontos de corte para SWE inferiores aos da EHT (Brazilian Society of Hepatology and Brazilian College of Radiology, 2021). De acordo com a sociedade americana de elastografia hepática ultrassonográfica na prática clínica seria mais importante excluir ou definir doença hepática crônica avançada do que estadiar a fibrose por METAVIR, sendo proposto, então, a utilização da “regra dos 5” (5,10,15,20,25 KPa), estabelecida no consenso de Baveno VI para o estadiamento da fibrose para EHT e a “regra dos 4” (5, 9, 13, 17 kPa), ao utilizar a EH por SWE para

etiologias virais ou NAFLD, atentando para valores de rigidez hepática inferiores ao se utilizar a EH por SWE (Barr et al., 2021). Neste sentido, as recomendações das principais sociedades internacionais, assim como da Sociedade Brasileira de Hepatologia, corroboram os resultados encontrados neste estudo.

Algumas limitações relacionadas a este estudo devem ser levadas em consideração ao analisarmos os resultados encontrados. Primeiramente o fato de 31% dessa amostra ser constituído por pacientes mono-infectados por HIV, o que pode ser considerado um viés institucional, uma vez que os pacientes são acompanhados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. Temos ciência que pessoas mono-infectadas pelo HIV podem apresentar menor prevalência de fibrose hepática e maior prevalência de doença hepática gordurosa. Além disso, a presença de esteatose hepática pode ser um fator confundidor no estadiamento da fibrose por elastografia hepática. A população estudada apresentava uma baixa prevalência de obesidade, não havendo uma indicação formal para o uso da sonda XL, sendo esta utilizada com o objetivo de avaliar a concordância entre os resultados obtidos quando comparada à sonda M. A população avaliada apresentava uma baixa prevalência de doença hepática crônica avançada, de acordo com os exames laboratoriais coletados até 6 meses dos exames de EH. O desenho do estudo retrospectivo e a ausência de cegamento do operador também devem ser ponderados ao analisarmos os resultados. Porém, é importante destacar que o operador era experiente nos dois métodos de EH, tendo realizado mais de 5.000 exames de EHT e mais de 2.000 exames de EH por 2D-SWE (LOGIQ-S8) (Castèra, 2008). A ausência de biópsia hepática, considerada até os dias atuais como o método padrão ouro para avaliação da fibrose e cirrose hepática, também deve ser mencionada. Porém, devido aos riscos e limitações inerentes a este procedimento, assim como pela baixa aceitabilidade por parte dos pacientes, seria pouco justificável sua realização sendo a EHT um método acurado e reconhecido para avaliação da fibrose e cirrose hepática.

Como pontes fortes deste estudo destacamos o fato de um único examinador ter realizados os exames de EH, o que diminui a variabilidade interobservador, apesar da ausência de cegamento quanto aos resultados. A coorte de pacientes era mais uniforme, contemplando pacientes com hepatites virais crônicas co-infectados ou não por HIV, ao contrário de outros estudos publicados que compilaram pacientes com DHC de etiologias distintas, o que pode influenciar de modo significativo na interpretação dos resultados da EH. Vale destacar também o pioneirismo do estudo,

sendo um dos poucos que avaliou a acurácia diagnóstica da EH por 2D-SWE (LOGIQ-S8) e os pontos de corte para detecção de doença hepática avançada em pacientes com hepatites virais crônicas coinfectados ou não por HIV no Brasil.

As recomendações baseadas em evidências científicas para diagnóstico, prevenção e tratamento de complicações relacionadas com a cirrose hepática e a presença de hipertensão portal foram discutidas na última atualização do consenso de Baveno de 2021 (Baveno VII). Segundo esta recente diretriz internacional, a utilização dos métodos de EH na prática clínica permitem o diagnóstico precoce de doença hepática crônica ativa não tratada, com risco significativo de desenvolvimento de HPCS e conseqüentemente descompensação e morte relacionada com a doença hepática. O termo cACLD, proposto para refletir o processo contínuo de fibrose e cirrose nos pacientes com DHC de acordo com os valores da rigidez hepática mensurados pela EH, permite estratificar os pacientes com HPCS e risco de descompensação, independente da classificação histológica ou da capacidade da EH em identificar o estágio da fibrose. Valores de EHT menores que 10 KPa, na ausência de sinais clínicos ou outros métodos de imagem, podem excluir a presença de cACLD. Valores entre 10-15 KPa são sugestivos de cACLD e valores maiores que 15 KPa são altamente sugestivos de cACLD. Além disso, o consenso de Baveno VII defende ser a EH, independente da técnica utilizada, uma ferramenta de informação diagnóstica e prognóstica nos pacientes com cACLD e que a regra dos 5, proposta no Baveno VI para EHT, deve ser usada para identificar pacientes com alto risco de descompensação e morte relacionada com DHC, independente da etiologia (De Franchis et al., 2021). Porém, os pontos de corte para essa classificação foram definidos para EHT, não sendo mencionados os valores de corte para classificação pela EH por SWE.

6 CONCLUSÃO

Existe uma boa correlação e concordância entre a EH-2D-SWE (GE LOGIQ-S8) quando comparada à elastografia EHT para pacientes com hepatites virais ou coinfectados com HIV. Apesar da boa correlação entre os métodos de elastografia estudados a EH-2D-SWE (GE LOGIQ-S8) apresentou valores significativamente inferiores aos obtidos pela EHT. A EH-2D-SWE (GE LOGIQ-S8) mostrou ter uma boa acurácia para detecção de estágios de fibrose avançado (AUROC=0.91 para EHT \geq 10 kPa; AUROC=0.93 para EHT \geq 15 kPa). Contudo, como demonstrado neste estudo, os pontos de corte da EH-2D-SWE (GE LOGIQ-S8) parecem ser inferiores aos da EHT por Fibroscan.

REFERÊNCIAS

ADINOLFI, L. E. *et al.* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, [S. l.], v. 33, n. 6, p. 1358–1364, jun. 2001.

ANDROUTSAKOS, T. *et al.* Causative factors of liver fibrosis in HIV-infected patients. A single center study. *BMC gastroenterology*, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 91, 6 abr. 2020.

ARENA, U. *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*, [S. l.], v. 47, n. 2, p. 380–384, 2008.

ASRANI, S. K. *et al.* Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*, [S. l.], v. 70, n. 1, p. 151–171, jan. 2019.

BARR, R. G. *et al.* Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*, [S. l.], v. 296, n. 2, p. 263–274, ago. 2020.

BAVU, É. *et al.* Noninvasive In Vivo Liver Fibrosis Evaluation Using Supersonic Shear Imaging: A Clinical Study on 113 Hepatitis C Virus Patients. *Ultrasound in Medicine & Biology*, [S. l.], v. 37, n. 9, p. 1361–1373, set. 2011.

BENDE, F. *et al.* Performance of 2D-SWE.GE for predicting different stages of liver fibrosis, using Transient Elastography as the reference method. *Medical Ultrasonography*, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 143, 22 abr. 2017.

BERZIGOTTI, A. *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *Journal of Hepatology*, [S. l.], v. 75, n. 3, p. 659–689, set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais*. Brasília, v. 49, n. 31, jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Uma análise da situação de saúde e os desafios para

o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (2019). Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais 2019.

BURROUGHS, A. K.; THALHEIMER, U. Hepatic venous pressure gradient in 2010: optimal measurement is key. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, [S. l.], v. 51, n. 6, p. 1894–1896, jun. 2010.

CASTÉRA, L. *et al.* Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, [S. l.], v. 51, n. 3, p. 828–835, mar. 2010.

CASTERA, L.; FORNS, X.; ALBERTI, A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*, [S. l.], v. 48, n. 5, p. 835–847, maio 2008.

CHHATWAL, J. *et al.* Hepatitis C Disease Burden in the United States in the era of oral direct-acting antivirals: *Hepatology*, Vol. XX, No. X, 2016 Chhatwalet *et al.* *Hepatology*, [S. l.], v. 64, n. 5, p. 1442–1450, nov. 2016.

COLLOREDO, G. *et al.* Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *Journal of Hepatology*, [S. l.], v. 39, n. 2, p. 239–244, ago. 2003.

D'AMICO, G. *et al.* Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology*, [S. l.], v. 68, n. 3, p. 563–576, mar. 2018.

D'AMICO, G.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, [S. l.], v. 44, n. 1, p. 217–231, jan. 2006.

DE FRANCHIS, R. *et al.* BAVENO VII - RENEWING CONSENSUS IN PORTAL HYPERTENSION. *Journal of Hepatology*, [S. l.], , p. S0168827821022996, dez. 2021.

EASL-ALEH CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: NON-INVASIVE TESTS FOR EVALUATION OF LIVER DISEASE SEVERITY AND PROGNOSIS. *Journal of Hepatology*, [S. l.], v. 63, n. 1, p. 237–264, jul. 2015.

FERLAY, J. *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, [S. I.], v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 2019.

FERRAIOLI, G. *et al.* Shear Wave Elastography for Evaluation of Liver Fibrosis. *Journal of Ultrasound in Medicine*, [S. I.], v. 33, n. 2, p. 197–203, fev. 2014.

FERRAIOLI, G. *et al.* Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound in Medicine & Biology*, [S. I.], v. 44, n. 12, p. 2419–2440, 2018.

FERRAIOLI, G. *et al.* Evaluation of Inter-System Variability in Liver Stiffness Measurements. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, [S. I.], v. 40, n. 01, p. 64–75, fev. 2019.

FERRAIOLI, G. Review of Liver Elastography Guidelines. *Journal of Ultrasound in Medicine*, [S. I.], v. 38, n. 1, p. 9–14, jan. 2019.

FORNER, A.; LLOVET, J. M.; BRUIX, J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*, [S. I.], v. 379, n. 9822, p. 1245–1255, 31 mar. 2012.

FRIEDRICH-RUST, M. *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, [S. I.], v. 134, n. 4, p. 960–974, abr. 2008.

GINÈS, P. *et al.* Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, [S. I.], v. 1, n. 3, p. 256–260, 2016.

GUARALDI, G. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, [S. I.], v. 47, n. 2, p. 250–257, 15 jul. 2008.

HERRMANN, E. *et al.* Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, [S. I.], v. 67, n. 1, p. 260–272, jan. 2018.

HERNANDO, V. *et al.* All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects

compared to the general population: differences by HCV co-infection. *Journal of Hepatology*, [S. I.], v. 57, n. 4, p. 743–751, out. 2012.

HYTIROGLOU, P. *et al.* Beyond “cirrhosis”: a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *American Journal of Clinical Pathology*, [S. I.], v. 137, n. 1, p. 5–9, jan. 2012.

JAIN, M. K. *et al.* Changes in mortality related to human immunodeficiency virus infection: comparative analysis of inpatient deaths in 1995 and in 1999-2000. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, [S. I.], v. 36, n. 8, p. 1030–1038, 15 abr. 2003.

JENNIFER A. FLEMMING *et al.* Risk Prediction of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: The ADRESS-HCC Risk Model. 16 jul. 2014.

JEPSEN, P. *et al.* Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, [S. I.], v. 51, n. 5, p. 1675–1682, maio 2010.

JEYARAJAN, A. J.; CHUNG, R. T. Insights Into the Pathophysiology of Liver Disease in HCV/HIV: Does it End With HCV Cure? *The Journal of Infectious Diseases*, [S. I.], v. 222, n. Suppl 9, p. S802–S813, 27 nov. 2020.

JIANG, T. *et al.* Diagnostic Accuracy of 2D-Shear Wave Elastography for Liver Fibrosis Severity: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, [S. I.], v. 11, n. 6, p. e0157219, 14 jun. 2016.

JUERGEN NORD, H. Biopsy diagnosis of cirrhosis: blind percutaneous versus guided direct vision techniques—a review. *Gastrointestinal Endoscopy*, [S. I.], v. 28, n. 2, p. 102–104, maio 1982.

KIM, W. R. *et al.* Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Journal of Hepatology*, [S. I.], v. 64, n. 4, p. 773–780, abr. 2016.

LEE, Y. A.; FRIEDMAN, S. L. Reversal, maintenance or progression: What happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? *Antiviral Research*, [S. I.], v. 107, p. 23–30, jul. 2014.

LURIE, Y. *et al.* Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World Journal of*

Gastroenterology, [S. I.], v. 21, n. 41, p. 11567–11583, 7 nov. 2015.

MANSOUR, D.; MCPHERSON, S. Management of decompensated cirrhosis. Clinical Medicine, [S. I.], v. 18, n. Suppl 2, p. s60–s65, 1 abr. 2018.

MARCELLIN, P. *et al.* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet (London, England), [S. I.], v. 381, n. 9865, p. 468–475, 9 fev. 2013.

MOHR, R. *et al.* Liver Fibrosis in HIV Patients Receiving a Modern cART. Medicine, [S. I.], v. 94, n. 50, 18 dez. 2015.

MOKDAD, A. A. *et al.* Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Medicine, [S. I.], v. 12, n. 1, p. 145, dez. 2014.

MOREAU, R. *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology, [S. I.], v. 144, n. 7, p. 1426–1437, 1437.e1–9, jun. 2013.

MORGAN, T. R. *et al.* Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md.), [S. I.], v. 52, n. 3, p. 833–844, set. 2010.

OEDA, S. *et al.* Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. Diagnostics, [S. I.], v. 10, n. 11, p. 940, 12 nov. 2020.

PATEL, K.; SEBASTIANI, G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. JHEP Reports, [S. I.], v. 2, n. 2, p. 100067, abr. 2020.

PEMBROKE, T. *et al.* Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis. Journal of Hepatology, [S. I.], v. 67, n. 4, p. 801–808, out. 2017.

PERAZZO, H. *et al.* Factors That Could Impact on Liver Fibrosis Staging by Transient Elastography. International Journal of Hepatology, [S. I.], v. 2015, p. 624596, 2015.

PERAZZO, H. *et al.* Learning curve and intra/interobserver agreement of transient elastography in chronic hepatitis C patients with or without HIV co-infection. Clinics

and Research in Hepatology and Gastroenterology, [S. I.], v. 40, n. 1, p. 73–82, fev. 2016.

RAVINDRAN, S.; HANCOX, S. H.; HOWLETT, D. C. Liver biopsy: past, present and future. British Journal of Hospital Medicine, [S. I.], v. 77, n. 2, p. 90–95, 2 fev. 2016.

REGEV, A.; MOLINA, E. G.; REDDY, K. R. Sampling Error and Intraobserver Variation in Liver Biopsy in Patients With Chronic HCV Infection. The American Journal of Gastroenterology, [S. I.], v. 97, n. 10, p. 5, 2002.

RIPOLL, C. *et al.* Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology, [S. I.], v. 133, n. 2, p. 481–488, ago. 2007.

ROCKEY, D. C. *et al.* Liver biopsy. Hepatology, [S. I.], v. 49, n. 3, p. 1017–1044, mar. 2009.

ROCKEY, D. C.; BISSELL, D. M. Noninvasive measures of liver fibrosis. Hepatology (Baltimore, Md.), [S. I.], v. 43, n. 2 Suppl 1, p. S113-120, fev. 2006.

RYU, H. *et al.* Reproducibility of liver stiffness measurements made with two different 2-dimensional shear wave elastography systems using the comb-push technique. Ultrasonography, [S. I.], v. 38, n. 3, p. 246–254, 1 jul. 2019.

SAMATI, L.; MALAGNINO, V. HBV Infection in HIV-Driven Immune Suppression. Virus, [S. I.], v. 11, n. 11, p. 1077, 19 nov 2019.

SCHUPPAN, D.; AFDHAL, N. H. Liver Cirrhosis. Lancet, [S. I.], v. 371, n. 9615, p. 838–851, 8 mar. 2008.

SERRA, C. *et al.* A New Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in Healthy Subjects and in Patients with Chronic Liver Disease. Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound, [S. I.], v. 39, n. 04, p. 432–439, ago. 2018.

SHERMAN, K. E.; PETERS, M. G.; THOMAS, D. L. HIV and the Liver. Topics in Antiviral Medicine, [S. I.], v. 27, n. 3, p. 101–110, 1 set. 2019.

SINGH, S. *et al.* Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Anti-viral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, [S. I.], v. 16, n. 1, p. 27-38.e4, jan. 2018.

SPOREA, I. *et al.* Are there different cut-off values for staging liver fibrosis using 2D-SWE implemented on different systems from the same manufacturer? *Medical Ultrasonography*, [S. I.], v. 22, n. 1, p. 7–12, 01 2020.

TSOCHATZIS, E. A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A. K. Liver cirrhosis. *The Lancet*, [S. I.], v. 383, n. 9930, p. 1749–1761, maio 2014.

VILLANI, R. *et al.* Two-Dimensional Shear Wave Elastography versus Transient Elastography: A Non-Invasive Comparison for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Diagnostics*, [S. I.], v. 10, n. 5, 16 maio 2020.

XIAO, G. *et al.* Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, [S. I.], v. 66, n. 5, p. 1486–1501, nov. 2017.

YOO, J.-J.; KIM, S. G.; KIM, Y. S. The Diagnostic Accuracy of LOGIQ S8 and E9 Shear Wave Elastography for Staging Hepatic Fibrosis, in Comparison with Transient Elastography. *Diagnostics*, [S. I.], v. 11, n. 10, p. 1817, 1 out. 2021.

ZHANG, E. *et al.* Severity of liver cirrhosis: a key role in the selection of surgical modality for Child-Pugh A hepatocellular carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, [S. I.], v. 13, p. 148, 15 abr. 2015.

ZIOL, M. *et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, [S. I.], v. 41, n. 1, p. 48–54, jan. 2005.