

Elastografia hepática ultrassônica no
diagnóstico da fibrose hepática

Nº 170

Setembro/2015



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: <http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	APRESENTAÇÃO.....	4
3.	A DOENÇA.....	4
4.	O DIAGNÓSTICO	5
5.	A TECNOLOGIA	5
6.	ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS	15
7.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	24
8.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	27
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	29
11.	DECISÃO.....	29
12.	REFERÊNCIAS	30



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Elastografia hepática ultrassônica

Indicação: Diagnóstico da fibrose hepática

Demandante: Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS e Hepatites do Ministério da Saúde

Contexto: Com o recente registro de novos medicamentos para o tratamento da Hepatite C e a necessidade de atualização dos protocolos clínicos para tratamento desta importante patologia, se faz necessária também a atualização dos métodos diagnósticos nele existentes. A elastografia hepática ultrassônica é considerada uma alternativa indolor e não invasiva quando comparada à biópsia que é o atual padrão-ouro para o diagnóstico e estadiamento da fibrose hepática. Esse relatório aborda as diferentes tecnologias de elastografia hepática ultrassônica e as evidências científicas quanto sua acurácia.

Pergunta estruturada: A elastografia hepática ultrassônica é segura, eficaz e efetiva para diagnóstico e estadiamento da fibrose hepática quando comparada à biópsia hepática?

Evidências científicas: As evidências científicas indicam que a elastografia hepática ultrassônica por meio das tecnologias transitória e ARFI/ Shear Wave, possui níveis de sensibilidade e especificidade significativas que se aproximam ao padrão-ouro, com a vantagem de ser um exame indolor, não invasivo e de baixo custo. Pode ser um bom meio para o rastreamento do diagnóstico e acompanhamento do estadiamento da fibrose hepática.

Experiência Internacional: No Canadá, o CADTH emitiu um relatório em 2008, informando que a elastografia hepática transitória pode evitar entre 42% e 77% de biópsias em pacientes relevantes, sendo mais consistente nos casos de Hepatite crônica e que pode ser realizada em aproximadamente 95% dos pacientes, embora os mais idosos e obesos sejam mais difíceis de diagnosticar. Em 2012, o Alberta Health também do Canadá, realizou uma ATS ratificando as indicações do CADTH para a tecnologia transitória e apontou também a tecnologia ARFI como de boa acurácia diagnóstica na fibrose avançada (F3) e cirrose (F4). Em se tratando da tecnologia ARFI e Shear Wave, tanto os EUA quanto o Canadá tornaram esses equipamentos disponíveis em seus países no ano de 2010. O NHS Britânico emitiu relatório em 2009 sobre a elastografia ultrassônica como uma tecnologia de significativo potencial para o diagnóstico de fibrose hepática, especialmente para os pacientes que apresentem contra-indicações à biópsia. Cita ainda que como ferramenta de primeira triagem para pacientes com funções hepáticas descompensadas a tecnologia se mostra como uma solução de boa relação custo-efetividade.



Deliberação da CONITEC: A CONITEC, na presença dos membros, na reunião do plenário do dia 02/07/2015 deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do procedimento de elastografia hepática ultrassônica conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite C crônica estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 132/2015.

Decisão: Incorporar no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS o procedimento de elastografia ultrassônica hepática, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hepatite C crônica estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Portaria nº 47 publicada no DOU nº 187, pág. 71, de 30/09/2015.



2. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

3. A DOENÇA

A fibrose hepática, definida pelo acúmulo de matriz extracelular com faixas de tecido fibroso, é a condição final em comum da maioria das doenças do fígado. A avaliação precisa da fibrose hepática é essencial, pois tanto o prognóstico da doença, como a decisão de qual tratamento escolher, muitas vezes dependem de sua severidade¹.

O fígado, com o ataque contínuo do vírus da Hepatite, vai “descamando”, pois como é um órgão com capacidade de regenerar-se, tende a voltar a ser o que era antes da contaminação.

A fibrose hepática é compreendida como o estágio do fígado onde os danos causados pelo vírus já são permanentes. A cada sequência de anos de ataque, o fígado apresenta um estágio, ou seja, o resultado de várias “descamações” que deixam cicatrizes como consequência.

Após uma série de ataques ao fígado, o mesmo pode chegar a um ponto em que suas cicatrizes são tão fortes que não é mais possível regenerar-se. Este estágio (F4) é conhecido como cirrose hepática. Para caracterizar o nível de avanço da fibrose hepática, utiliza-se um escore denominado escala METAVIR²:

F1 – Fibrose inicial

F2 – Fibrose intermediária

F3 – Fibrose avançada

F4 – Fibrose hepática (Cirrose)



4. O DIAGNÓSTICO

O diagnóstico acurado e precoce do acometimento hepático é desejável devido à melhor resposta terapêutica dos pacientes na fase inicial da doença do que os pacientes com cirrose avançada. A avaliação clínica do paciente inclui história clínica, exame físico e análise laboratorial. Entretanto, ressalta-se que um número considerável de pacientes permanece assintomático por longos períodos de tempo e, portanto, sem qualquer manifestação clínica.

A literatura demonstra alternativas para a realização do diagnóstico da fibrose hepática, incluindo exames laboratoriais, exames de imagens e realização de biópsia.

A biópsia hepática é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da fibrose na Hepatite crônica. Em geral, apesar de ser um procedimento seguro, está sujeita a complicações, apresenta elevado custo e existem de 10% a 20% de discrepâncias entre os observadores sobre a avaliação. Essas dificuldades suscitaram o desenvolvimento de métodos não invasivos, reprodutíveis e de elevada acurácia na avaliação da gravidade da fibrose hepática³.

As limitações do exame clínico, da biópsia hepática e a controvérsia acerca da triagem bioquímica tornaram necessário o desenvolvimento de técnicas de imagem não invasivas, como a ultrassonografia, para o diagnóstico mais precoce dessa hepatopatia. Existem relatos de que um exame ultrassonográfico alterado é forte indicador de hepatopatia, apresentando alta sensibilidade e especificidade na detecção de doença hepática crônica⁴.

5. A TECNOLOGIA

Métodos diagnósticos não invasivos para verificação da fibrose hepática têm sido cada vez mais utilizados, principalmente a ultrassonografia elastográfica.

A tecnologia ultrassônica validada a mais tempo para a avaliação da fibrose hepática não invasiva é a elastografia transiente (TE). Entretanto, nos últimos anos, resultados semelhantes à TE para a avaliação da fibrose hepática foram obtidos utilizando a tecnologia Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI). Mais recentemente, a tecnologia Real Time Shear Wave elastografia (SWE) foi desenvolvida e resultados promissores foram obtidos com esta técnica⁵.

A tecnologia Strain é a menos utilizada e validada na prática clínica para a avaliação não invasiva de fibrose hepática por ser uma tecnologia de difícil reprodutibilidade e muito operador-dependente, pois consiste da compressão do transdutor realizada pelo operador.



Na maior parte do mundo, a biópsia hepática é ainda considerada a referência para determinar as fases da fibrose hepática. Como resultado, todos os estudos de desempenho de técnicas diagnósticas e estadiamento para fibrose do fígado têm comparado os resultados dos testes não invasivos pelo escore histológico METAVIR. Uma ferramenta de diagnóstico é definida como sendo perfeita se a área sob a curva ROC (AUROC) é 100%, excelente se é superior a 90%, e bom se é superior a 80%. ROC é a sigla em inglês de Receiver Operating Characteristics Curves que significa em português: curvas características de funcionamento do receptor. No entanto, o desempenho diagnóstico da biópsia hepática na fibrose significativa é apenas moderada (AUROC de 0,8 aproximadamente). Por conseguinte, é difícil determinar precisamente o desempenho de marcadores não invasivos para diagnosticar a fibrose significativa se o teste de referência em si é menos do que perfeito⁶.

A elastografia hepática é um método diagnóstico da fibrose hepática através da medida da velocidade de propagação de ondas ultrassonográficas que atravessam o fígado. Quanto mais enrijecido o fígado em função da evolução da fibrose, maior será a velocidade de propagação das ondas. Assim, através de uma correlação entre a velocidade de propagação e o escore METAVIR, é possível diagnosticar o estágio da fibrose no fígado. A tabela 1 a seguir ilustra essa correlação com as medidas em kPa e m/s.

Tabela 1 – Correlação entre o escore METAVIR e a rigidez tecidual do fígado (adaptado de “Noninvasive liver fibrosis assessment”, Philips Healthcare 2014)

METAVIR	kPa	m/s
F0	2,0 - 4,5	0,81 - 1,22
F0 - F1	4,5 - 5,7	1,22 - 1,37
F2 - F3	5,7 - 12,0	1,37 - 2,00
F3 - F4	12,0 - 21,0+	2,00 - 2,64+

Um resumo de cada uma das tecnologias mais utilizadas atualmente no diagnóstico da fibrose hepática por meio da elastografia ultrassônica é apresentado a seguir.

Elastografia Transitória (TE)

A elastografia transitória foi proposta para avaliar a elasticidade tissular em pacientes com doenças hepáticas crônicas e estimar o grau de fibrose. O Fibroscan, fabricado pela empresa francesa Echosens, foi o primeiro dispositivo desenvolvido para medir a elasticidade hepática como alternativa à biópsia.

Um transdutor de ultrassom de um único elemento operando a 5 MHz é construído sobre o eixo de um pistão que atua como um vibrador. Ao pressionar um botão, vibrações



transientes de baixa frequência (50 Hz) são transmitidas e as ondas de cisalhamento elásticas geradas propagam-se através dos tecidos subjacentes⁷.

Aquisições de ultrassom são usadas para seguir a propagação da onda de corte e medir a sua velocidade. A elastografia transitória mede a rigidez do fígado em um volume que se aproxima a um cilindro de 10 mm de largura por 40 mm de comprimento entre 25 e 65 mm abaixo da superfície da pele. Este volume é pelo menos 100 vezes maior do que uma amostra de biópsia e é, portanto, muito mais representativo do parênquima do fígado⁷.

O aparelho é composto por um sistema de ultrassom acoplado a uma central eletrônica de processamento de dados e pode vir com uma, duas ou três sondas para pacientes adultos, pediátricos e obesos.

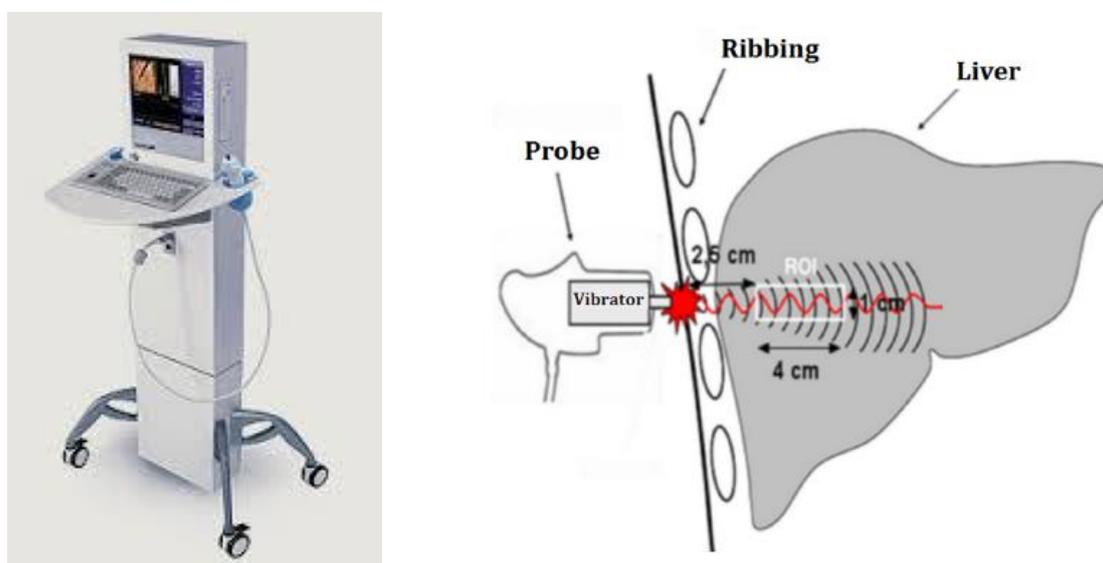


Figura 1 – Equipamento Fibroscan e o princípio de funcionamento da elastografia transitória⁶

A velocidade de propagação da onda de ultrassom está diretamente relacionada à elasticidade, ou seja, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida é a propagação das vibrações. Logo, quanto maior o resultado em kilo Pascals (kPa), maior o grau de fibrose do parênquima hepático.

As medidas são feitas aproximadamente no mesmo espaço intercostal em que é feita a biópsia hepática. A interseção entre a linha axilar média e uma linha transversal e paralela aos rebordos costais, ao nível do apêndice xifoide, serve de ponto de referência. O paciente deve permanecer em decúbito dorsal, com o braço direito em abdução máxima.

O operador localiza uma área de fígado livre de grandes estruturas vasculares e óssea e inicia-se a aquisição dos valores até obter 10 medidas válidas. As aquisições incorretas são



automaticamente descartadas pelo software, ocorrendo o mesmo se a pressão do transdutor na pele for demasiadamente intensa.

O software do dispositivo determina se cada medição foi bem sucedida e o procedimento é considerado falho se nenhum valor for obtido depois de 10 tentativas de medidas. As medidas bem-sucedidas são validadas por critérios como a variabilidade das medidas não excederem um percentual limite (30%). A elastografia transitória tem boa reprodutibilidade, embora o nível de concordância diminua em pacientes com um menor grau de fibrose do fígado, a esteatose hepática, ou com um aumento do índice de massa corporal⁸.

Os valores medidos podem variar de 2,5 a 75,0 kPa estando os resultados imediatamente disponíveis na tela para o operador. O valor final é a mediana das aquisições válidas, que é considerada como representativa da elasticidade hepática. A taxa de sucesso do exame é calculada pelo número de medidas válidas, dividido pelo número total de aquisições.

A figura 2 ilustra as imagens obtidas pelo exame da elastografia transitória com o Fibroscan, obtendo uma imagem do tecido em A; a onda de propagação pelo tecido em B; e uma imagem elastográfica em C onde o declive da linha branca, representa a amostragem diagnóstica do cisalhamento ou limiar diagnóstico (*cutoff*). Na escala vertical a medida de profundidade em milímetros (mm) e na horizontal o tempo em milissegundos (ms). O valor do exame em kPa é apresentado em C após a obtenção das 10 medidas válidas.

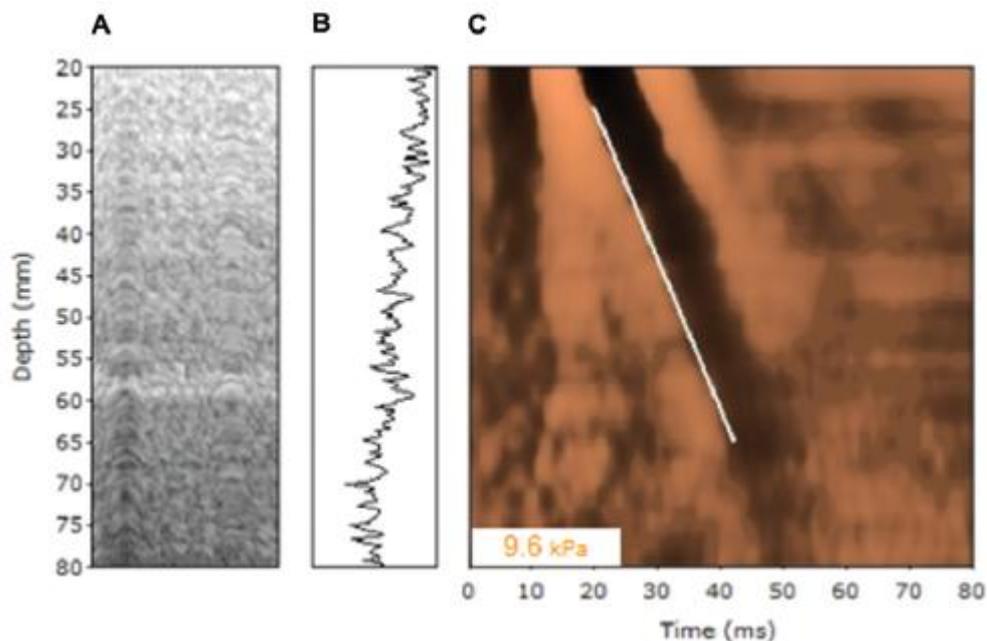


Figura 2 – Imagens geradas na elastografia hepática com o Fibroscan⁷



O uso do Fibroscan não requer um operador especializado, entretanto para a emissão do laudo diagnóstico há a necessidade de um profissional médico especializado.

Os índices de insucesso variam em torno de 5% por causas diversas. Existem determinados padrões de elastograma que caracterizam uma propagação errônea das vibrações. A presença de tais padrões indica a possibilidade de superestimação da elastografia transitória. Em certos pacientes o número de medidas válidas pode ser insuficiente, ocorrendo esse fato principalmente em pacientes obesos, especialmente naqueles acometidos por obesidade centrípeta. Todavia, isso também pode ser observado em indivíduos com espaços intercostais estreitos.

A experiência do operador também possui impacto na efetividade do exame. Castéra et al., em estudo de 2010, ao avaliarem mais de 13.000 elastografias, verificaram que operadores com menos de 500 exames apresentaram taxa de insucesso superior aos com mais de 500 exames realizados (30,5% vs. 15,6%, respectivamente)⁹.

Foucher et al. realizaram 2.114 avaliações de elastografia transitória, com insucesso na aferição da mesma em 96 casos (4,5%)¹⁰. Nesse estudo, o insucesso na medida da TE não foi associado ao operador, ao gênero do paciente ou ao valor das aminotransferases. Em análise multivariada, a presença de IMC > 28 kg/m² foi o único fator associado com o insucesso do exame (odds ratio = 10,0; IC95% 5,7-17,9; P = 0,001).

Kettaneh et al. confirmaram uma maior taxa de insucesso em sujeitos com IMC elevado¹¹. Uma sonda que permite alcance mais profundo, entre 35 e 75 mm da pele (sonda XL), foi desenvolvida para melhor avaliação de pacientes com sobrepeso ou obesidade. Em estudo de Myers et al., o uso da sonda específica para obesos (XL) reduziu as taxas de insucesso, contudo, valores de *cutoff* mais baixos são necessários nesses casos, concluíram os autores¹².

O Fibroscan é um equipamento dedicado exclusivamente ao diagnóstico da fibrose hepática, não podendo ser utilizado para outras finalidades diagnósticas por não se tratar na verdade de um equipamento de ultrassom convencional, pois o mesmo não possui capacidade de geração de imagens diagnósticas como nos equipamentos de ultrassom multidisciplinares.

Elastografia ARFI

Ao contrário da elastografia transitória que gera uma onda provocada pelo movimento mecânico do transdutor, a tecnologia ARFI excita o tecido por um breve período através da entrega de um impulso acústico de alta intensidade numa região de interesse (ROI). Ondas de



cisalhamento perpendiculares se propagam e geram o deslocamento dos tecidos na área localizada sob a ação do impulso. A velocidade da onda de cisalhamento é registrada em m/s e quantificada numa região menor do que quando examinada com a elastografia transitória. A ROI pode ser escolhida pelo operador¹³.

A tecnologia de elastografia ARFI é um método para quantificar as propriedades mecânicas do tecido sem compressão manual, medindo a velocidade da onda de cisalhamento induzida por radiação e propagação acústica do tecido. Esta técnica foi desenvolvida pela empresa Siemens (Alemanha) e está disponível em vários equipamentos de ultrassonografia no mercado. A região de análise é um retângulo de 10 × 50 milímetros, que pode ser movido livremente na imagem bidimensional (modo-B) até uma profundidade máxima de 80 mm a partir da superfície da pele⁶.

Para a realização do exame, os pacientes são colocados em decúbito dorsal, com o braço direito com afastamento máximo do corpo para aumentar o espaço intercostal e melhorar a janela acústica. A sonda é colocada paralela ao espaço intercostal com gel suficiente para minimizar curvas de sombreamento. A região de interesse está posicionada no interior do parênquima hepático sob controle visual pelo modo-B bidimensional. Quando o ARFI é ativado, a medição (m/s) é apresentada na tela depois de alguns segundos. Na prática, dez medições são tomadas no lobo direito do fígado, no espaço intercostal com o paciente segurando a respiração suavemente. Medidas após inspiração profunda devem ser evitadas, pois aumenta significativamente os valores numa média de 13%⁶.

A Elastografia ARFI consiste de um software acoplado ao equipamento de ultrassonografia multidisciplinar (figura 3) que através de um transdutor de ultrassom convencional, sem necessidade de compressão, emite ondas que se propagam pelo tecido. A velocidade de propagação que está relacionada diretamente ao grau de rigidez hepática¹⁴.

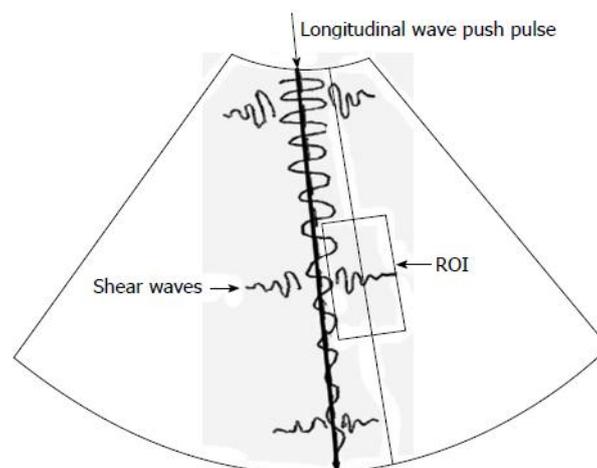




Figura 3 – Equipamento de ultrassonografia Siemens com elastografia ARFI e princípio de funcionamento

As medidas são preferencialmente realizadas no lobo hepático direito, nos segmentos 5 e 8, através dos espaços intercostais. A utilização no lobo esquerdo é útil nos pacientes obesos, nos quais pode haver dificuldades técnicas na obtenção das medidas no lobo direito.

A tecnologia ARFI parece ter boa correlação com o estágio da fibrose avaliada através da escala METAVIR. Estudo elaborado por Friedrich-Rust et al. conclui que a elastografia ARFI apresenta boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de fibrose significativa e da cirrose hepática, com resultados semelhantes à elastografia hepática transitória quando comparada à biópsia hepática¹⁵.

Estudo de meta-análise com 518 pacientes mostrou correlação entre os resultados da elastografia ARFI e a biópsia hepática, com acurácia de 87% para fibrose F2, 91% para fibrose F3 e 93% para fibrose grau F4¹⁶. Estudo piloto nacional¹⁷, com 29 casos, demonstrou sensibilidade de 100% e especificidade de 89,5% para predizer fibrose F3 e 100% de sensibilidade e 92% para cirrose F4.

A elastografia ARFI, por estar acoplada ao equipamento convencional de ultrassonografia, apresenta alguns diferenciais em relação à elastografia transitória, pois permite a visualização morfológica do fígado através do modo B; definição do local a ser realizada a medição, evitando-se vasos ou outras estruturas que podem prejudicar o procedimento; a região analisada é apresentada com imagens em tons de cinza ou coloridas em escala de cores, distinguindo as áreas mais enrijecidas das mais preservadas; permite a realização da elastografia associada a um exame de ultrassom de rotina; Doppler hepático; e permite a utilização do equipamento, que é uma estação multidisciplinar, para exames de outras especialidades.

Conforme o modelo do equipamento, há possibilidade de se implementar a ferramenta de elastografia através de uma atualização de software e hardware (conforme o caso) em equipamentos já em uso sem necessidade de substituição. Esse fator pode ser significativo para reduzir o impacto orçamentário da eventual incorporação desta tecnologia.

Real Time Elastografia Sheare Wave

A elastografia Real Time Sheare Wave, foi introduzido em 2005 no equipamento de ultrassom chamado *Aixplorer* fabricado pela empresa francesa SuperSonic Imagine. Seu



funcionamento se baseia na medição da velocidade de propagação de ondas de cisalhamento em tecidos moles e, assim como a tecnologia ARFI, não necessita de um vibrador externo para gerar a onda de corte. Ele baseia-se na geração de uma radiação vigorosa no tecido para criar a onda de corte. O transdutor do ultrassom produz uma radiação acústica localizada para forçar o tecido de interesse. Esta radiação acústica induz uma onda de cisalhamento que então se propaga a partir deste ponto focal. Vários pontos focais são então gerados quase que simultaneamente, numa linha perpendicular à superfície da pele do paciente. Isso cria uma onda de corte cônica que varre o plano de imagem em ambos os lados do ponto focal. A progressão da onda de cisalhamento é capturada por uma aquisição de imagens muito rápida (até 20.000 imagens por segundo). A aquisição leva apenas alguns milissegundos, assim, a paciente ou movimento do operador não tem impacto sobre o resultado. A alta velocidade da aquisição é necessária para captar a onda de corte que se desloca a uma velocidade de 1 a 10 m/s. Uma comparação entre duas imagens de ultrassom consecutivas permite a medição de deslocamentos induzidos pela onda de cisalhamento e cria um “filme” que mostra a propagação da onda de corte cuja velocidade local está intrinsecamente ligada à elasticidade.

A velocidade da propagação da onda de cisalhamento é então calculada a partir deste filme, criando um mapa de cores em modo bidimensional que é exibido na tela, assim como a velocidade em m/s, ou a elasticidade do meio em kPa⁶. O mapa de cor é acompanhado por uma escala de cinza de referência anatômica (modo-B) da imagem (figura 4). Esta técnica de imagem quantitativa é um modo de imagem em tempo real. As medidas quantitativas podem ser realizadas posicionando-se uma ou mais regiões de interesses (ROI). As medições podem ser realizadas a posteriori a partir da imagem salva ou cineloop⁶.

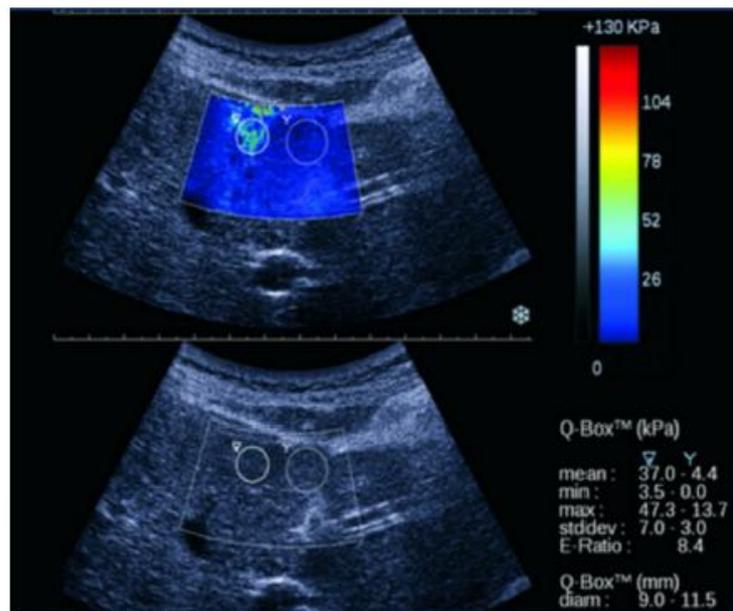




Figura 4 – Equipamento Supersonic e imagem obtida com a elastografia Real Time Shear Wave

Assim como na tecnologia ARFI, a elastografia Real Time pode ser realizada logo após um exame morfológico complementar e Doppler de vascularização do fígado. Os pacientes são colocados com o braço direito posicionado com afastamento máximo do corpo para aumentar o espaço intercostal e melhorar a janela acústica. A sonda é colocada paralela ao espaço intercostal com gel suficiente para minimizar curvas de sombreamento.

Para assegurar uma aquisição confiável, ao contrário do que ocorre com as outras tecnologias, é recomendada uma pressão à sonda sobre o fígado. Essa pressão permite um melhor acoplamento acústico ao abrir o espaço e diminuir a espessura do tecido entre a sonda e as costelas (as costelas irão absorver a pressão e o fígado não será afetado). Quando o exame é iniciado, uma caixa bidimensional em tempo real aparece sobreposta no modo-B com um mapa da elastografia. É essencial que o operador espere durante 2 a 3 segundos para o sinal se estabilizar antes do congelamento. A janela de aquisição 2D oferece uma abordagem qualitativa para a rigidez do tecido, utilizando mapeamento de cores. As medições são feitas com os pacientes prendendo a respiração suavemente, sem inspiração profunda. São recomendadas três aquisições feitas na mesma área do parênquima hepático para que a média dos valores seja calculada⁶.

Análise pormenorizada das tecnologias disponíveis no mercado brasileiro

De maneira geral, o mercado de equipamentos para diagnóstico da fibrose hepática por meio da elastografia ultrassônica está dividido conforme a fonte geradora da onda de cisalhamento. Existe o Fibroscan (TE) que é o único equipamento disponível que utiliza um impulso mecânico para gerar sua onda de cisalhamento; e os demais equipamentos que utilizam a técnica de Impulso Acústico (ARFI) para a geração da onda de cisalhamento. O termo ARFI é bastante genérico e não identifica os métodos baseados em ondas de corte. O ARFI é também utilizado na imagiologia de outros órgãos, tais como o da mama e tireoide. Assim, dentre os equipamentos que utilizam a técnica ARFI, seguem algumas opções de tecnologias disponíveis no mercado brasileiro.

VTTQ e HELX

A Virtual Touch Quantification (VTTQ) foi a técnica desenvolvida pela Siemens comumente referida como apenas ARFI na literatura, que é tecnicamente a mesma força que



gera as ondas de cisalhamento das demais técnicas disponíveis por impulso acústico. Nos últimos anos, a precisão do diagnóstico da tecnologia VTTQ para quantificação de rigidez do fígado, principalmente em pacientes com Hepatite C crônica, tem sido investigada em vários estudos e uma meta-análise. Mais recentemente a Siemens lançou a tecnologia HELX como uma evolução desta tecnologia para sua família de ultrassons diagnósticos.

A tecnologia VTTQ tem se mostrado com elevado nível de concordância entre operadores (usuários), com um coeficiente de correlação de 0,86. Os valores de corte obtidos numa grande meta-análise foram 1,34, 1,55, e 1,80 m/s para a fibrose significativa (escore F2 ou superior), fibrose grave (F3 ou superior), e cirrose (METAVIR F4), respectivamente. Nesta meta-análise, onde pacientes foram incluídos com diversas etiologias de Hepatite crônica, a acurácia diagnóstica foi comparável com a de elastografia transitória para a avaliação de fibrose grave, tendo a elastografia transitória um melhor desempenho na fibrose significativa e cirrose hepática. Em um estudo de Rizzo et al, a técnica foi significativamente mais precisa do que a elastografia transitória para o diagnóstico da fibrose grave, sendo que esta diferença foi de apenas marginal para a cirrose⁷.

Multiwave

A tecnologia Multiwave está associada à técnica da Real Time Shear Wave e está presente nos equipamentos da Supersonic Imagine.

A reprodutibilidade deste método se mostra elevada com coeficientes de correlação entre de 0,95 e 0,93 para um perito e um operador principiante respectivamente; e concordância de 0,88 entre operadores em geral.

Em um estudo piloto realizado em 121 pacientes com Hepatite C crônica submetidos à biópsia hepática, os valores ideais de corte foram de 7,1 kPa (1,54 m/s) para fibrose significativa (METAVIR F2 ou maior), 8,7 kPa (1,70 m/s) para fibrose avançada (METAVIR F3 ou superior), e 10,4 kPa (1,86 m/s) para cirrose (METAVIR F4), e a técnica Real Time foi mais precisa do que a elastografia transitória na avaliação da fibrose significativa. Em outro estudo, com respeito a elastografia transitória, a técnica se mostrou com maior precisão na avaliação de estágios leves e intermediários de fibrose⁷.

ElastPQ

A técnica ElastPQ, também baseada na tecnologia Shear Wave, foi a mais recente introduzida no mercado por isso poucos estudos foram publicados até agora. Importante ressaltar que para essa técnica a Philips utiliza um transdutor especial e não os convencionais



normalmente utilizados em outros procedimentos diagnósticos. Essa tecnologia pode ser encontrada nos equipamentos Philips modelos Philips Affiniti 70, iU22 e Epiq 5.

Com esta técnica, os valores de rigidez do fígado em voluntários saudáveis foram relatados como sendo inferior a 4,0 kPa (1,15 m/s). Ling et al. concluíram que os homens apresentaram valores mais elevados do que as mulheres ($3,8 \pm 0,7$ contra $3,5 \pm 0,4$ kPa, ou $1,13 \pm 0,48$ contra $1,08 \pm 0,37$ m/s) e a rigidez do fígado foi comparada em diferentes posições da sonda, examinadores e faixas etárias.

Em uma série que compreendeu 88 pacientes com Hepatite viral crônica e 33 voluntários saudáveis, a técnica foi comparada favoravelmente junto com a elastografia transitória no estadiamento da fibrose hepática⁷.

Shear Wave

As empresas GE e Toshiba também passaram recentemente a embarcar a tecnologia de elastografia Shear Wave para diagnóstico da fibrose hepática em suas respectivas plataformas de ultrassom diagnóstico LOGIC E9 e Aplio500. Como se trata de uma ferramenta recentemente disponibilizada para esses equipamentos, não foram encontradas citações na literatura a respeito destes modelos específicos. Entretanto, seu princípio de funcionamento é igual às demais tecnologias que utilizam a onda de cisalhamento Shear Wave.

6. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

No sentido de se obter as melhores evidências científicas possíveis sobre o uso da elastografia hepática ultrassônica no diagnóstico da fibrose hepática, foi realizada uma busca na literatura, compreendendo publicações no período de janeiro de 2010 até maio de 2015 junto às bases Pubmed, CDR e Cochrane, com as seguintes estratégias de busca:

Cochrane e CDR: *"ultrasound AND elastography AND liver"*

Medline/ PubMed: *(("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields]) AND ("elasticity imaging techniques"[MeSH Terms] OR ("elasticity"[All Fields] AND "imaging"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "elasticity imaging techniques"[All Fields] OR "elastography"[All Fields]) AND ("liver cirrhosis"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "cirrhosis"[All Fields]) OR "liver cirrhosis"[All Fields] OR ("liver"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "liver fibrosis"[All*



*Fields])) AND (Review[ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/03/24"[PDat] :
"2015/03/22"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])*

Na base Medline/ PubMed foram encontradas 176 publicações que após a aplicação do filtro de revisão, leitura dos títulos, abstracts e texto completo, quando disponível, foram selecionadas 02 Revisões Sistemáticas. Na base Cochrane não foram encontrados trabalhos relacionados ao tema e na CDR foram selecionadas 02 Meta-análises e 02 Revisões Sistemáticas, sendo que uma delas era a mesma já encontrada na PubMed. Assim, restaram 03 Revisões Sistemáticas e 02 Meta-análises para avaliação às quais são abordadas a seguir.

Revisão sistemática conduzida por Steadman et al.¹⁸, apoiada pelo Alberta Health do Canadá e publicada em 2013, buscou avaliar a elastografia hepática transitória comparada à biópsia hepática em pacientes adultos. Foram incluídos 57 estudos na revisão que contemplou também uma avaliação econômica. A acurácia diagnóstica para diferentes grupos de doenças do fígado (Hepatite B, Hepatite C, Doença não alcoólica e Complicações pós-transplante) obteve uma variação de sensibilidade de 0,67 a 0,92 e especificidade de 0,72 a 0,95. A biópsia hepática foi associada com um custo adicional de 362,00 CAD em média por procedimento em relação a TE. Como conclusão, a elastografia hepática transitória foi considerada um método diagnóstico de método acurado em pacientes com fibrose moderada ou cirrose, menos efetiva que a biópsia do fígado, mas menos custosa. Sugere que uma implementação sistemática da elastografia hepática transitória deveria ser considerada para uma avaliação não invasiva da fibrose hepática¹⁸.

Foram considerados resultados de sensibilidade, especificidade e AUROC, sendo que a acurácia diagnóstica foi graduada da seguinte forma:

- Excelente: 0,9 a 1,0;
- Forte: 0,8 a 0,9;
- Boa: 0,7 a 0,8;
- Suficiente: 0,6 a 0,7;
- Pobre: 0,5 a 0,6; e
- Exame sem utilidade: <0,5

Os resultados da meta-análise são demonstrados nas tabelas 2 e 3 a seguir.



TABELA 02. RESULTADOS DA TE: AUROC, SENSIBILIDADE (S) E ESPECIFICIDADE (Sp) CONFORME O ESTÁGIO DA FIBROSE PARA TODOS OS GRUPOS¹⁸

F≥2					F≥3					F=4				
Studies, n	AUROC (95% CI)	S (95% CI)	Sp (95% CI)	Diagnostic threshold, mean ± SD (range)	Studies, n	AUROC (95% CI)	S (95% CI)	Sp (95% CI)	Diagnostic threshold, mean ± SD (range)	Studies, n	AUROC (95% CI)	S (95% CI)	Sp (95% CI)	Diagnostic threshold, mean ± SD (range)
45	0.88 (0.84–0.90)	0.8 (0.76–0.83)	0.81 (0.77–0.85)	7.4±1.5 (2.7–3.1)	35	0.92 (0.89–0.94)	0.84 (0.81–0.87)	0.87 (0.83–0.90)	9.9±2.4 (3.3–15.4)	49	0.94 (0.91–0.96)	0.86 (0.82–0.89)	0.89 (0.87–0.91)	13.2±3.5 (4.0–26.5)

TABELA 03. RESULTADOS DA TE: AUROC, SENSIBILIDADE (S), ESPECIFICIDADE (Sp) CONFORME O ESTÁGIO DA FIBROSE (F) (METAVIR) E GRUPO DE DOENÇA¹⁸

Disease group	F≥2				F≥3				F=4			
	Studies, n	AUROC (95% CI)	S (95% CI)	Sp (95% CI)	Studies, n	AUROC (95% CI)	S (95% CI)	Sp (95% CI)	Studies, n	AUROC (95% CI)	S (95% CI)	Sp (95% CI)
HBV	5	0.81 (0.78–0.84)	0.77 (0.68–0.84)	0.72 (0.55–0.85)	4	0.89 (0.85–0.91)	0.83 (0.75–0.88)	0.81 (0.75–0.86)	8	0.86 (0.82–0.89)	0.67 (0.57–0.75)	0.87 (0.83–0.91)
HCV	13	0.89 (0.86–0.91)	0.76 (0.61–0.86)	0.86 (0.77–0.92)	8	0.92 (0.89–0.94)	0.88 (0.84–0.92)	0.91 (0.83–0.96)	12	0.94 (0.92–0.96)	0.85 (0.77–0.91)	0.91 (0.87–0.93)
NAFLD	5	0.78 (0.74–0.82)	0.77 (0.70–0.83)	0.75 (0.70–0.79)	6*	–	–	–	4	0.96 (0.94–0.97)	0.92 (0.77–0.98)	0.95 (0.88–0.98)
Liver transplant	4	0.88 (0.85–0.91)	0.88 (0.78–0.94)	0.85 (0.79–0.89)	2†	–	–	–	2†	–	–	–

*Calculations did not converge; †Insufficient number of studies for analysis. HBV Hepatitis B virus; HCV Hepatitis C virus; NAFLD Nonalcoholic fatty liver disease



Sttebbing et al¹⁹, realizaram meta-análise em 2010 sobre o uso da elastografia transitória no diagnóstico da fibrose hepática, compreendendo 22 estudos selecionados (n=4760). Os pacientes incluídos apresentavam um conjunto de patologias do fígado, assim como na Revisão Sistemática do Alberta Health, incluindo Hepatite B, Hepatite C, Hepatite C pós-transplante, HIV e doença do fígado não alcoólica. A faixa do índice de massa corporal dos pacientes foi de 21 até 30 kg/m². A faixa de idade média foi de 42 a 63 anos, sendo a maioria homens. A biópsia hepática foi o comparador para as medidas de acordo com os cinco níveis de METAVIR de F0 a F4. Os resultados obtidos foram os seguintes:

Diagnóstico da fibrose hepática (até F2): Em 17 estudos que forneceram a acurácia diagnóstica da elastografia transitória, a sensibilidade do escore em kPa para fibrose hepática significativa foi de 71,9% (95% CI 71,4 a 72,4; n=3066) e a especificidade foi de 82,4% (95% CI 81,9 a 82,9; n=3066). O valor em kPa para fibrose significativa foi de 7,71 (95% CI 7,67 a 7,75).

Diagnóstico de Cirrose (F4): Nos estudos que avaliaram o diagnóstico da cirrose hepática com a elastografia transiente, a sensibilidade foi de 84,45% (95% CI 84,2 a 84,7; n=4052) e a especificidade foi de 94,69 (95% CI 94,3 a 95,0; n=4052). O valor em kPa foi de 15,08 (95% CI 15,0 a 15,10).

Chon et al.²⁰ realizaram uma meta-análise publicada em 2012 para avaliar o desempenho da elastografia transiente no estadiamento da fibrose hepática em pacientes com Hepatite B crônicos. O estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde da Coreia do Sul e incluiu pacientes com faixa de idade entre 35 a 57 anos. A faixa do índice de massa corporal foi de 22 a 25,6 kg/m². A maior parte dos estudos usou o escore METAVIR como sistema de estadiamento da fibrose e foi conduzida em países asiáticos. A qualidade dos estudos foi avaliada com a ferramenta QUADAS. Foram incluídos 18 estudos na revisão, correspondendo a 2.772 pacientes. Os *cutoff* estimados para diagnóstico foram:

Para fibrose significativa: 7,9 kPa (6,1 a 11,8); a sensibilidade foi de 74,3% e a especificidade foi de 78,3%.

Para fibrose severa foi de 8,8 kPa (8,1 a 9,7); a sensibilidade foi de 74,0% e a especificidade foi de 63,8%.

Para cirrose (F4) foi de 11,7 kPa (7,3 a 17,5); a sensibilidade foi de 84,6% e a especificidade foi de 81,5%.



A média sob a curva para o diagnóstico de fibrose significativa foi de 0,859 (95% CI 0,857 a 0,860), para fibrose severa foi de 0,887 (95% CI 0,886 a 0,887), e para cirrose foi de 0,929 (95% CI 0,928 a 0,929). Os autores concluíram que a elastografia transitória é um bom método diagnóstico para o estadiamento da fibrose hepática na Hepatite B.

Adebajo et al.²¹ realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a elastografia transitória para detecção da fibrose hepática na Hepatite C pós-transplante de fígado. Foram incluídos seis estudos principais com textos completos, onde cinco deles avaliaram a fibrose significativa. Entre esses estudos, o agrupamento estimado para a sensibilidade foi de 83% [95% CI ¼ 77%-88%] e para a especificidade foi de 83% (95% CI ¼ 77%-88%)²¹.

Para os cinco estudos que avaliaram cirrose, o agrupamento estimado para sensibilidade foi de 98% (95% CI ¼ 90%-100%) e para especificidade foi de 84% (95% CI ¼ 80%-88%). Um limiar diagnóstico foi identificado (ou valor de *cutoff*) como uma importante causa de heterogeneidade para o agrupamento de ambos grupos de pacientes. Em conclusão, os autores apontam a elastografia transitória ultrassônica como de excelente acurácia para identificar a cirrose para a Hepatite C decorrente de infecção pós-transplante de fígado. A detecção de fibrose significativa é mais acurada para esses pacientes do que pacientes com fígado natural cronicamente infectados com Hepatite C²¹. A seguir, nas figuras 5 e 6, seguem os principais resultados obtidos nesta revisão sistemática com meta-análise.

Study	Test Characteristics				Histological Scoring System	HCV Genotype (n)
	Sensitivity	Specificity	Negative Predictive Value	Positive Predictive Value		
Beckebaum et al. ¹² (2010)	≥F2: 0.73 F4: 1.0	≥F2: 1.0 F4: 0.973	≥F2: 0.523 F4: 1.0	≥F2: 1.0 F4: 0.916	Batts and Ludwig	Not reported
Kamphues et al. ¹⁹ (2010)	≥F2: 0.72 F4: 1	≥F2: 0.83 F4: 0.65	≥F2: 0.58 F4: 0.94	≥F2: 0.9 F4: 0.23	Scheuer	Genotype 1: 62 Genotype 2: 1 Other: 7 Unknown: 24 Not reported
Corradi et al. ¹⁶ (2009)	≥F2: 0.94	≥F2: 0.89	≥F2: 0.94	≥F2: 0.81	METAVIR	Not reported
Harada et al. ¹⁸ (2008)	≥F2: 0.9	≥F2: 0.91	≥F2: 0.94	≥F2: 0.86	Scheuer	Genotype 1: 45 Genotype 2: 6 Other: 5
Rigamonti et al. ²¹ (2008)	≥S3: 0.81 ≥S4: 0.82 ≥S5: 0.93	≥S3: 0.76 ≥S4: 0.96 ≥S5: 0.93	≥S3: 0.88 ≥S4: 0.94 ≥S5: 0.99	≥S3: 0.65 ≥S4: 0.86 ≥S5: 0.74	Ishak	Genotype 1: 68
Carrión et al. ¹⁴ (2006)	≥F2: 0.9 F4: 1.0 Portal HTN: 0.9	≥F2: 0.81 F4: 0.87 Portal HTN: 0.81	≥F2: 0.92 F4: 1.0 Portal HTN: 0.9	≥F2: 0.79 F4: 0.5 Portal HTN: 0.81	Scheuer	Genotype 1a: 5 Genotype 1b: 99 Genotype 2: 3 Genotype 3: 4 Genotype 4: 1 Nontypified: 12

Figura 5 – Resultados da TE na fibrose hepática em pacientes com Hepatite C pós-transplantados²¹

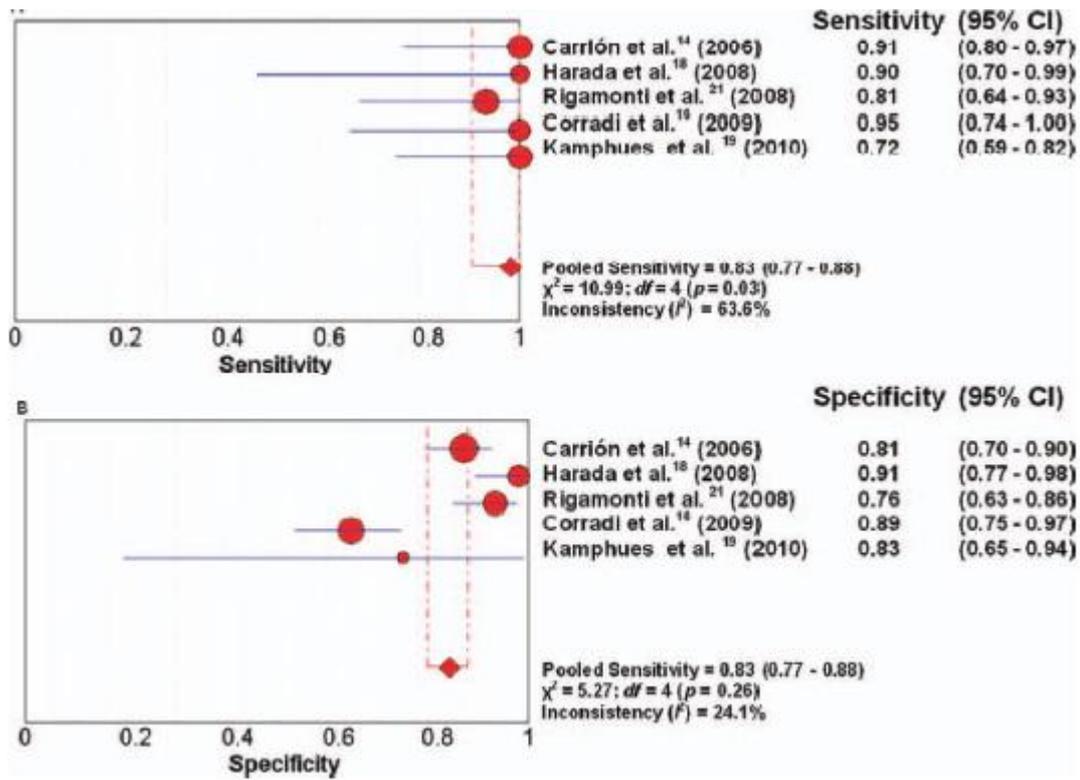


Figura 6 – Resultados de meta-análise da TE para diagnóstico da fibrose avançada²¹

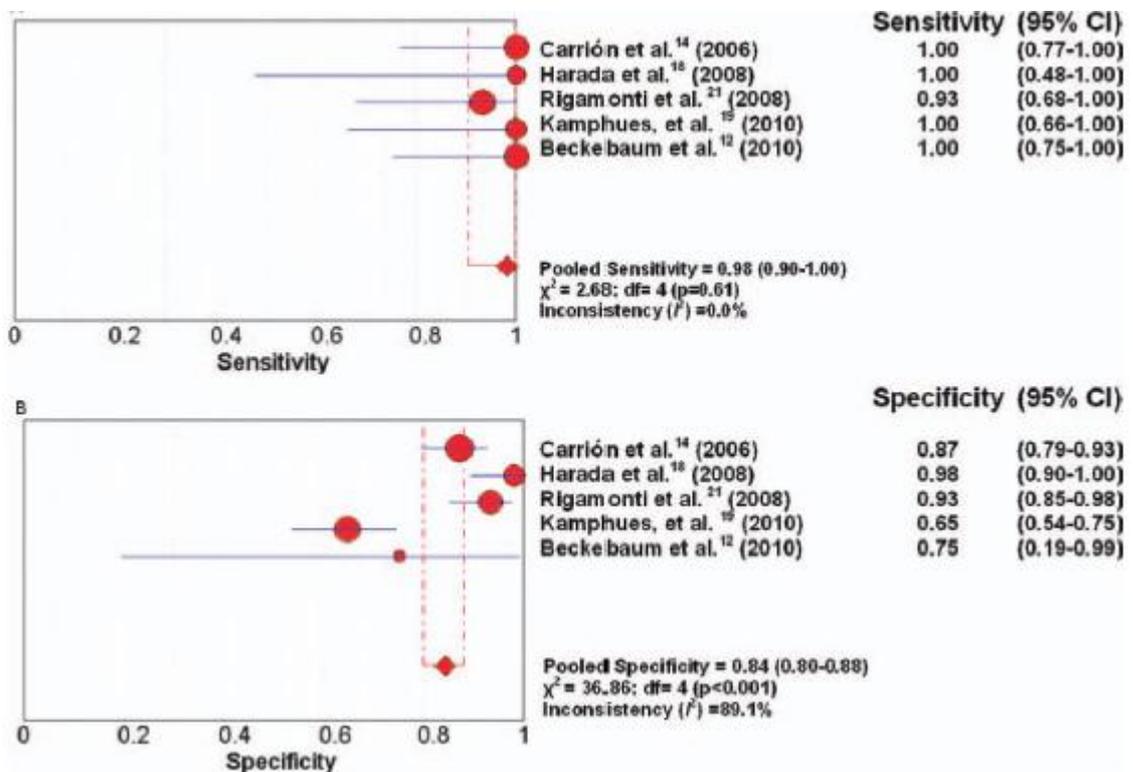


Figura 7 – Resultados de meta-análise da TE para diagnóstico da cirrose²¹



A única revisão sistemática com meta-análise encontrada que realizou uma comparação direta da tecnologia de elastografia ARFI com a elastografia TE e a biópsia hepática foi realizada por Bota et al.²² e publicada em 2013.

Esta meta-análise teve como objetivo comparar o desempenho diagnóstico da elastografia ARFI e a elastografia transitória (TE) na avaliação da fibrose do fígado, utilizando a biópsia hepática (LB) como padrão-ouro.

Foram utilizados estudos publicados nas bases PubMed, Medline, Lilacs, Scopus, Ovid, Embase, Cochrane e Medscape até 31 de Maio de 2012, que avaliaram a rigidez do fígado por meio das tecnologias ARFI, TE e LB. Foram incluídos 13 estudos (11 artigos de inteiro teor e dois resumos), totalizando 1.163 pacientes com hepatopatias crônicas. Para a detecção de fibrose significativa ($F \geq 2$) com a tecnologia ARFI, a sensibilidade (Se) foi de 0,74 (95% CI: 0,66-0,80) e a especificidade (Sp) foi de 0,83 (95% CI: ,75-,89), enquanto que para a tecnologia TE, a sensibilidade (Se) foi de 0,78 (95% CI: 0,72-0,83) e especificidade (Sp) de 0,84 (95%: 0,75-0,90). Para o diagnóstico de cirrose, com a tecnologia ARFI a sensibilidade foi de 0,87 (95% CI: 0,79-0,92) e a especificidade (Sp) foi de 0,87 (CI 95%: 0,81-0,91); para a elastografia TE a sensibilidade foi de 0,89 (95% CI: 0,80-0,94) e especificidade de 0,87 (95% CI: 0,82-0,91)²².

A razão de chances de diagnóstico de ARFI e TE não diferiram significativamente na detecção de fibrose significativa, onde os autores concluem que a tecnologia ARFI parece ser um bom método para avaliar a fibrose hepática, apresentando maior taxa de medições confiáveis e valores preditivos similares para TE em relação ao diagnóstico da cirrose²².

A tabela 4 a seguir apresenta um resumo das características dos estudos incluídos nesta revisão e nas figuras 8 e 9 são apresentados os resultados da meta-análise realizada.



TABELA 04. SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE DE BOTAS et al.

Study	Number of patients	Etiology	Histological score used for liver fibrosis assessment	Quality of liver biopsy specimen	Cut-off ARFI (m/s) vs. cut-off TE (kPa)	AUROC ARFI vs. AUROC TE
Ebinuma 2011 (13)	113	Chronic viral and nonviral hepatopathies	Metavir	At least 1.5 cm in length	$F \geq 1$: 1.02 vs. 6.2 $F \geq 2$: 1.3 vs. 9.1 $F \geq 3$: 1.65 vs. 11.6 $F = 4$: 1.88 vs. 14.3	$F \geq 1$: 0.690 vs. 0.724 ($P = 0.748$) $F \geq 2$: 0.871 vs. 0.891 ($P = 0.512$) $F \geq 3$: 0.890 vs. 0.908 ($P = 0.344$) $F = 4$: 0.817 vs. 0.888 ($P = 0.90$)
Lupsor 2009 (14)	112	CHC	Metavir	At least 6 intact portal tracts	$F \geq 1$: 1.19 vs. 5.2 $F \geq 2$: 1.34 vs. 8.1 $F \geq 3$: 1.61 vs. 9.6 $F = 4$: 2 vs. 13.1	$F \geq 1$: 0.709 vs. 0.902 ($P = 0.006$) $F \geq 2$: 0.851 vs. 0.941 ($P = 0.02$) $F \geq 3$: 0.869 vs. 0.926 ($P = 0.15$) $F = 4$: 0.911 vs. 0.945 ($P = 0.3$)
Sporea 2011 (31)	197	CHC	Metavir	At least 6 intact portal tracts	$F \geq 2$: 1.2 vs. 6.7 $F = 4$: 1.8 vs. 12.2	$F \geq 2$: 0.84 vs. 0.87 $F = 4$: 0.91 vs. 0.97
Sporea 2010 (32)	71	CHC, CHB	Metavir	At least 2 cm in length	$F \geq 2$: 1.33 vs. 7.6 $F = 4$: 1.8 vs. 13.2	$F \geq 2$: 0.649 vs. 0.731 ($P = 0.47$) $F = 4$: 0.868 vs. 0.936 ($P = 0.29$)
Friedrich-Rust 2009 (33)	86	Chronic viral and nonviral hepatopathies	Metavir	Mean length: 22.9 ± 9.4 mm Median length: 20 mm (10–48)	$F \geq 2$: 1.37 vs. 6.3 $F \geq 3$: 1.45 vs. 9.5 $F = 4$: 1.75 vs. 9.8	$F \geq 2$: 0.84 vs. 0.86 $F \geq 3$: 0.91 vs. 0.90 $F = 4$: 0.91 vs. 0.91
Salzl 2010 (34)	48	Chronic viral and nonviral hepatopathies	Metavir	At least 1.5 cm in length	$F = 4$: 1.71 vs. 16	$F = 4$: 0.849 vs. 0.955
Rizzo 2011 (35)	139	CHC	Metavir	At least 1.5 cm in length and 10 portal tracts	$F \geq 2$: 1.3 vs. 6.5 $F \geq 3$: 1.7 vs. 8.8 $F = 4$: 2 vs. 11	$F \geq 2$: 0.86 vs. 0.78 ($P = 0.02$) $F \geq 3$: 0.94 vs. 0.83 ($P = 0.002$) $F = 4$: 0.89 vs. 0.80 ($P = 0.09$)
Jang 2011 (36)	74	CHC, CHB	Metavir	Not specified	$F \geq 2$: 1.19 vs. 7.5 $F = 4$: 1.45 vs. 9.6	$F \geq 2$: 0.701 vs. 0.712 $F \geq 3$: 0.822 vs. 0.821 $F = 4$: 0.811 vs. 0.747
Yoneda 2010 (37)	54	NAFLD	Brunt	At least 2 cm in length	$F \geq 3$: 1.77 vs. 9.9 $F = 4$: 1.9 vs. 16	$F \geq 3$: 0.930 vs. 0.937 $F = 4$: 0.970 vs. 0.991
Colombo 2012 (38)	45	Chronic viral and nonviral hepatopathies	Metavir	At least 2 cm in length and 11 portal tracts Median length: 38 mm (20–48)	$F = 4$: 1.7 vs. 9.1	$F = 4$: 0.903 vs. 0.850 ($P = 0.41$)
Crespo 2012 (39)	59	Chronic viral and nonviral hepatopathies	Scheuer classification	At least 1.5 cm in length and 6 portal tracts Median length: 19 mm (15–40)	$F \geq 2$: 1.43 vs. 8.2 $F = 4$: 2.05 vs. 16.5	Not specified
Kircheis 2012 (40)	68	Chronic viral and nonviral hepatopathies	Metavir	Not specified	$F \geq 2$: 1.32 vs. 7.6 $F = 4$: 1.62 vs. 13	$F \geq 2$: 0.929 vs. 0.920 $F = 4$: 0.934 vs. 0.958
Yoon 2012 (41)	97	Chronic viral and nonviral hepatopathies	Batts and Ludwig scoring system	At least 1 cm in length	$F \geq 2$: 1.23 vs. 6.1 $F = 4$: 1.77 vs. 12.2	$F \geq 2$: 0.62 vs. 0.87 $F = 4$: 0.81 vs. 0.86

CHC, chronic hepatitis C; CHB, chronic hepatitis B; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; ARFI, acoustic radiation force impulse elastography; TE, transient elastography.

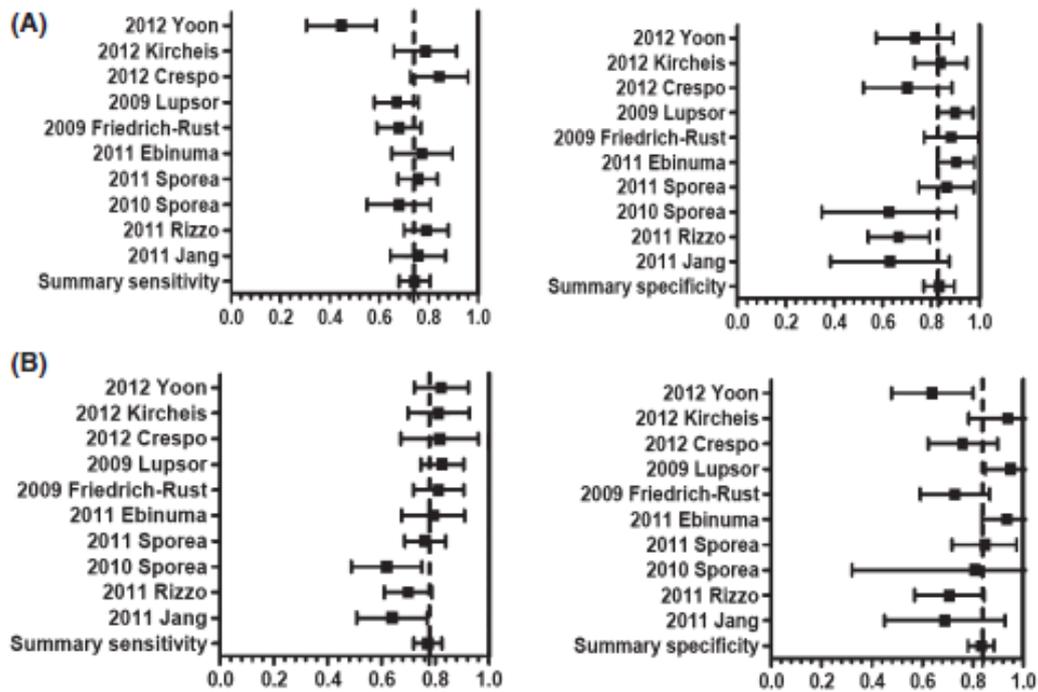


Figura 8 – Sensibilidade e especificidade dos métodos de elastografia para pacientes com fibrose significativa - (A) Elastografia ARFI e (B) Elastografia Transiente (TE).

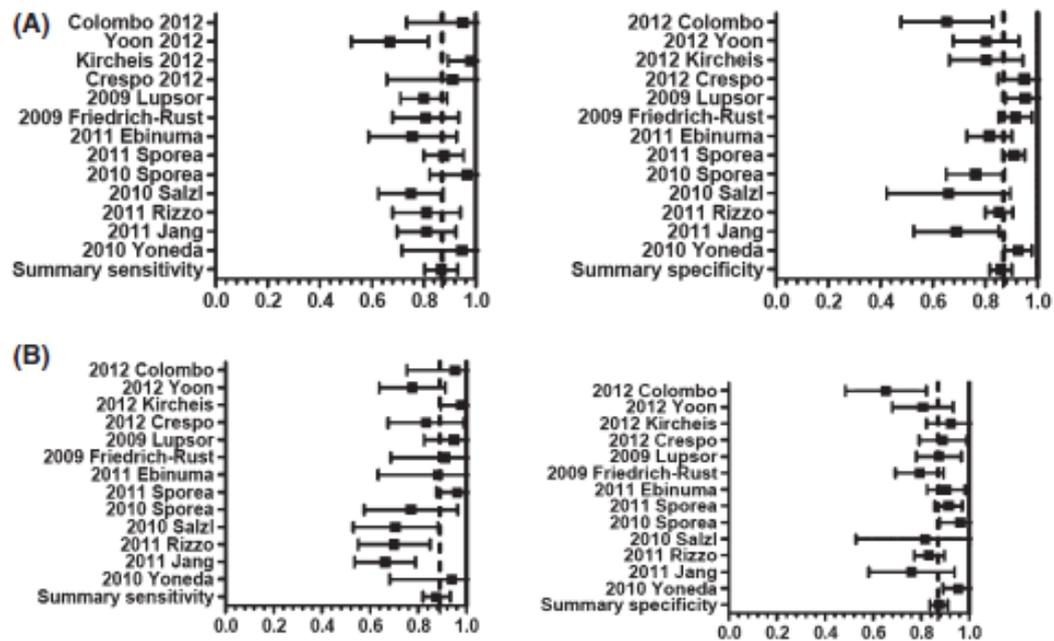


Figura 9 – Sensibilidade e especificidade dos métodos de elastografia no diagnóstico da cirrose – (A) Elastografia ARFI e (B) Elastografia Transiente (TE).



7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A biópsia hepática percutânea é um método de diagnóstico invasivo, que deve ser, idealmente, realizado em ambiente hospitalar, pois pode apresentar complicações leves, como dor no local do procedimento, hematoma de parede abdominal ou reações vaso-vagais. Complicações graves como hemorragia abdominal, pneumotórax, hemotórax e fístula arteriovenosa, segundo a literatura, podem ocorrer em até 0,5% dos casos com uma mortalidade variando de 0,02 a 0,1%.

Além das possíveis complicações, a biópsia hepática tem algumas limitações: não deve ser realizada em indivíduos que fazem uso de anticoagulante oral, antiagregante plaquetário, como AAS (aspirina), que tenha doença com distúrbio de coagulação (hemofilia e outras) e contagem de plaquetas baixa.

Outros problemas relacionados à biópsia hepática são: a amostra de tecido hepático obtida pode ser inadequada para análise histológica, variação intra e inter observador, ou seja, análises do tecido hepático discordantes quando avaliadas pelo mesmo observador, em tempo diferente, ou entre observadores diferentes, respectivamente.

Desta forma, alternativas não invasivas para diagnosticar a fibrose hepática são muito bem vindas, sendo que os dispositivos para diagnóstico por imagens têm se mostrado uma importante alternativa nesse sentido.

A ressonância magnética apresenta elevada acurácia na quantificação dos graus da fibrose hepática. No entanto, o elevado custo do equipamento assim como das necessidades de infraestrutura e pessoal qualificado, repercutem diretamente no custo do procedimento. Com isso, a ultrassonografia com elastografia hepática se destaca como a principal opção de diagnóstico nesta modalidade, pois se trata de método inócuo, com menor custo, maior rapidez e facilidade na sua realização.

Valores

Equipamentos de ultrassonografia possuem uma variação bastante ampla de preços em função de suas configurações e aplicativos. Nenhum dos equipamentos utiliza insumos e consumíveis significativos do ponto de vista financeiro e os acessórios invariavelmente são compatíveis, representando o mesmo custo agregado seja qual for o modelo escolhido.

Dentre as soluções abordadas neste relatório, o Fibroscan, fabricado pela empresa francesa Echosens, é o único dos equipamentos que possui uma configuração fixa e que,



portanto, não representa variações significativas de preços. O custo de aquisição do Fibroscan é de aproximadamente R\$ 900 mil.

O preço de aquisição do Acuson S2000 da Siemens para uso multidisciplinar e já com a elastografia ARFI é de aproximadamente R\$ 250 mil. A empresa Siemens disponibiliza a licença do aplicativo ARFI para instalação em equipamentos já em uso no mercado a um custo de aproximadamente R\$ 25 mil, não incluindo eventuais gastos adicionais como mão-de-obra técnica e deslocamento para a realização do upgrade.

O preço de aquisição do iU22 da Philips com o ElastPQ Shear Wave é similar ao praticado para o modelo da Siemens. Já para uma configuração mais abrangente, incluindo outros aplicativos para cardiologia, pequenas partes, músculo esquelético, pediatria, próstata, obstetrícia, ginecologia/fertilidade, vascular, cerebral, periférico, transcraniano, etc. O custo de aquisição é estimado em aproximadamente R\$ 450 mil. Esse preço também se aplica à plataforma Aixplorer V9 da SuperSonic Imagine com a tecnologia de elastografia Multiwave.

Todos os fabricantes possuem margens de negociação para os equipamentos e dos aplicativos. Dependendo de cada tipo de negociação de compra, o aplicativo para elastografia pode ser fornecido até sem impacto de custo na aquisição do equipamento.

Em relação ao procedimento de ultrassonografia, àqueles atualmente incorporados no SUS possuem o valor de R\$ 24,20. As biópsias de fígado estão incorporadas no SUS a R\$ 71,15 (cód. 02.01.01.021-6 por punção) e R\$ 197,59 (cód. 02.01.01.020-8 por cunha/fragmento).

A elastografia através do equipamento Fibroscan possui um número maior de estudos relacionados que demonstram sua eficácia e segurança, entretanto, o elevado custo do equipamento e a pouca oferta fazem com que o preço do procedimento na rede privada alcance por vezes valores superiores ao de um exame de Ressonância Magnética. Numa avaliação econômica do NHS britânico, o custo de manutenção ao ano do Fibroscan foi informado como correspondendo a 7,5% do custo total do equipamento o que corresponde também em média ao custo de manutenção dos demais ultrassons diagnósticos.

Aplicando-se o índice encontrado no relatório do CADTH (2008) de que 42% a 77% das biópsias podem ser evitadas com o uso da elastografia hepática ultrassônica, o número de biópsias realizadas no SUS no ano de 2014 e os custos dos procedimentos, pode-se projetar o seguinte impacto orçamentário em biópsias evitadas:



Total de biópsias 2014 no SUS obtidos no Tabnet (www.datasus.gov.br):

Por Punção (ambulatorial): 5402 / Custo: R\$ 384.352,30

Por Cunha/ Fragmento (cirúrgico): 926 / Custo: R\$ 182.968,34

Total de Biópsias: 6328 / Custo Total: R\$ 567.320,64

Economia em biópsias por punção: 42% = 2268 biópsias / Economia: R\$ 161.427,97

77% = 4159 biópsias / Economia = R\$ 295.951,04

Economia em biópsias cunha/fragmento: 42% = 388 biópsias/ Economia: R\$ 76.846,67

77% = 713 biópsias / Economia = R\$ 140.885,62

Total de procedimentos: 6328 / Custo total em exames de US: R\$ 153.137,60

Baseado no índice de possíveis biópsias evitadas publicadas pelo CADTH pode-se projetar que de acordo com o número de biópsias realizadas pelo SUS no ano de 2014, a economia em valores monetários, levando-se em conta apenas os custos dos procedimentos estaria entre R\$ 238.274 (cenário de 42%) e R\$ 436.836 (cenário de 77%), devendo-se ainda descontar o valor total dos exames de ultrassonografia (R\$ 153.137,60).

Esses valores ainda estão sujeitos a variações em função da aquisição e manutenção dos equipamentos a serem utilizados no diagnóstico da fibrose hepática por meio da elastografia ultrassônica, entretanto, como muitos dos equipamentos citados neste relatório possibilitam a realização de upgrades para alguns modelos já em uso, o custo incremental desta tecnologia poderá ser relativamente reduzido.

Considerando a quantidade média de 135 de equipamentos de ultrassons para diagnóstico que o Ministério da Saúde financiou entre 2011 e 2013 para entidades públicas que compõem a rede assistencial do SUS e um custo incremental de R\$ 25 mil para a tecnologia de elastografia embarcada, o custo incremental total seria de R\$ 3,3 milhões. Essa seria uma condição extrema, assumindo que todos os equipamentos financiados pelo Ministério da Saúde estariam equipados com a elastografia hepática.



8. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O CADTH elaborou um relatório em 2006 sobre o Fibroscan, informando que seu desempenho diagnóstico é bom para a identificação de fibrose ou cirrose grave, mas menos preciso para apresentações mais leves. Em 2008, gerou um novo informe, ratificando que a elastografia hepática transitória é mais consistente em pacientes com Hepatite crônica e que pode ser realizada em aproximadamente 95% dos pacientes, embora os pacientes mais idosos e os doentes obesos sejam mais difíceis de diagnosticar. O CADTH indica ainda que o uso do exame isolado ou em combinação com outros testes não invasivos pode evitar entre 42% a 77% de biópsias na população relevante.

Em 2012, o Alberta Health do Canadá encomendou uma avaliação da elastografia hepática ultrassônica onde as considerações sobre a elastografia hepática transitória com o Fibroscan foram as mesmas já relatadas pelo CADTH e apontou a tecnologia ARFI como de boa acurácia diagnóstica na fibrose avançada (F3) e cirrose (F4), com níveis de sensibilidade de 0.90 a 0.94 (95% CI: 0.47-0.99) e especificidade de 0.82 a 0.91 (95% CI: 0.68-0.95).

O NHS Britânico em 2009 avaliou a elastografia ultrassônica como uma tecnologia de significativo potencial para o diagnóstico de fibrose hepática, especialmente para os pacientes que apresentem contraindicações à biópsia. Cita ainda que como ferramenta de primeira triagem para pacientes com funções hepáticas descompensadas a tecnologia se mostra como uma solução de boa relação custo-efetividade.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A complexidade da biópsia hepática promove uma limitação principalmente no acompanhamento da progressão ou regressão da fibrose hepática, visto que, para esta finalidade, seria necessária a repetição do método, aumentando riscos de complicações ao indivíduo.

A ultrassonografia com elastografia hepática se mostra como uma boa alternativa à biópsia para avaliação inicial e seguimento da progressão ou regressão da fibrose hepática de diversas doenças do fígado. Por ser um método não invasivo, possui várias vantagens em relação à biópsia. Dentre elas destaca-se o fato de ser indolor o que promove uma maior



adesão do paciente ao diagnóstico e acompanhamento, rápida execução e não necessita de preparo e/ou jejum.

As evidências científicas encontradas na literatura demonstram que a elastografia hepática ultrassônica, seja com a tecnologia transiente ou por meio da tecnologia ARFI com onda de cisalhamento (Shear Wave), indicam que os valores de sensibilidade e especificidade do exame se elevam proporcionalmente ao grau de evolução da fibrose, sendo mais acurados quando se trata de quadros de cirrose do que quando o estadiamento se encontra em METAVIR F1 ou F2. Os valores apresentados indicam que a elastografia hepática ultrassônica é uma alternativa segura e efetiva e pode ser uma ferramenta extremamente útil para a triagem e acompanhamento da fibrose hepática em pacientes portadores de patologias do fígado, podendo evitar inúmeras biópsias desnecessárias.

Mais do que a economia gerada ao sistema de saúde, evitar biópsias desnecessárias representa um ganho significativo em qualidade de vida para os pacientes, que passarão a contar com um exame indolor e sem as complicações e efeitos que um procedimento invasivo representa para o seu bem-estar.

Em relação ao custo do procedimento da elastografia hepática ultrassônica, o valor na tabela SUS pode acompanhar aqueles já estabelecidos para outros exames similares como, por exemplo, a ultrassonografia de abdômen total ao custo de R\$ 24,20, pois não há qualquer diferença na realização dentre esses procedimentos. Importante destacar que mesmo possuindo o mesmo valor, seria interessante, para fins de levantamentos estatísticos e geração de indicadores, que um procedimento específico de elastografia hepática ultrassônica fosse criado para monitorar o número de exames realizados no país no caso de sua incorporação.

Como os valores relacionados à biópsia de fígado incorporadas no SUS são de R\$ 71,15 (por punção) e R\$ 197,59 (por cunha/fragmento), ao incorporar a ultrassonografia com elastografia, o impacto orçamentário no sistema certamente será positivo em termos de economia no custo dos procedimentos e em número de biópsias evitadas, assim como nas complicações associadas ao procedimento invasivo evitadas.



10. DELIBERAÇÃO FINAL

A CONITEC, na presença dos membros, na reunião do plenário do dia 02/07/2015 deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do procedimento de elastografia hepática ultrassônica conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hepatite C crônica estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 132/2015.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 47, DE 29 DE SETEMBRO DE 2015

Torna pública a decisão de incorporar no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS o procedimento de elastografia ultrassônica hepática, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hepatite C crônica estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS o procedimento de elastografia ultrassônica hepática, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hepatite C crônica estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ ARMANDO ERTHAL
Substituto

Publicada no DOU nº 187, pág. 71, de 30/09/2015.



12. REFERÊNCIAS

1. Myers RP, Elkashab M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: A multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol*. 2010; 24(11):661-670.
2. BRASIL (2013). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde.
3. Leila Maria Soares Tojal de Barros Lima; João Roberto Maciel Martins; Helena Bonclani Nader; Celina Maria Costa Lacet; Maria do Carmo Lins Vasconcelos Balwani; Maria Aparecida da Silva Pinhal. Valor preditivo de marcadores séricos de fibrose hepática em pacientes portadores de Hepatite crônica viral C. *J Bras Patol Med Lab* v. 44 n. 3 p.185-191 junho 2008
4. Fagundes EDT, Silva RAP, Roquete MLV, Penna FJ, Reis FJC, Goulart EMA, et al. Validação do escore ultrassonográfico de Williams para diagnóstico da hepatopatia da fibrose cística. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80: 380-6
5. Sporea I, Gilja OH, Bota S, Şirli R, Popescu A. Liver Elastography – An Update. *Med Ultrason* 2013, Vol. 15, no. 4, 304-314
6. Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. Elsevier Masson. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2013) 94, 515—534
7. Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB, Filice C. Shear Wave Elastography for Evaluation of Liver Fibrosis. *J Ultrasound Med* 2014; 33:197–203
8. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Elastografia Hepática Transitória. Programa De Educação Médica Continuada. S.d. 4: 1-8
9. Castéra L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010 Mar;51(3):828-35.
10. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr;18(4):411-2.
11. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, de Lédinghen V. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol*. 2007 Apr;46(4):628-34.
12. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, Beaton M, Levstik M, Crotty P, Elkashab M. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):199-208.



13. Lee S, Kim DY. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014 January 14; 20(2): 445-459
14. Joel Schmillevitch, Ana Gorski. Elastografia ARFI na quantificação dos graus de fibrose Hepática. *GED gastroenterol. endosc. dig.* 2013; 32(1):16-18
15. M. Friedrich-Rust, J. Nierhoff, M. Lupsor, I. Sporea, C. Fierbinteanu-Braticevici, D. Strobel, H. Takahashi, M. Yoneda, T. Suda, S. Zeuzem and E. Herrmann – Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*, 2012,19, e212 – e219
16. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu- Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* .2012;19(2)e212-e219.
17. Gomes Junior R, Schmillevitch J, Vieira A, Szutan LA. ARFI Elastography for liver fibrosis assessment in chronic hepatitis-pilot study. *Annals of Hepatology*. 2012; 11(5):751-805.
18. Steadman R, Myers RP, Leggett L, Lorenzetti D, Noseworthy T, Rose S, Sutherland L, Clement F. A health technology assessment of transient elastography in adult liver disease. *J Gastroenterol* 2013;27(3):149-158
19. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2010; 44(3):214-219
20. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, Chon CY, Ahn SH, Kim SU. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLOS ONE* 2012; 7(9):e44930
21. Adebajo CO, Talwalkar JA, Poterucha JJ, Kim WR, Charlton MR. Ultrasound-Based Transient Elastography for the Detection of Hepatic Fibrosis in Patients With Recurrent Hepatitis C Virus After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transplantation* 18:323-331, 2012
22. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic M. ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver International*. 2013; 33: 1138–1147