

Métodos de detecção de fibrose em pacientes cirróticos: revisão sistemática

Methods of fibrosis detection in cirrochemical patients: systematic review

Thaís Sant'Ana Soares Silva¹, Poliana da Silva Oliveira¹, Riellen Vilanova Feitosa¹, Rafael de Azevedo Silva¹,
Ana Paula de Santos Oliveira Brito¹, Hamilton Cezar Rocha Garcia¹

Resumo Objetivo: Este estudo objetivou realizar uma revisão sistemática de artigos publicados em inglês, espanhol e português na última década, visando a pesquisa sobre métodos de detecção de fibrose em pacientes cirróticos. **Método:** Foram selecionados estudos publicados em 2013 a 2018. Os descritores utilizados foram de "Cirrose Hepática", "Diagnóstico" e "Hepatopatias". As bases de dados consultadas foram MedLine, do SciELO, do Lilacs e do Science Direct. **Resultados:** Em 13 artigos, houve um aumento do interesse acerca desse tema na literatura, sobretudo no que tange a publicações acerca das vantagens e desvantagens dos métodos diagnósticos. Foram encontrados 4 artigos pesquisando o método invasivo (biópsia hepática), enquanto 9 artigos analisaram métodos não invasivos sendo que destes 9 citaram métodos de imagem e 4 citaram métodos séricos. **Conclusão:** Apesar dos grandes benefícios técnicos descritos na literatura, novas pesquisas devem ser realizadas afim de identificar métodos com melhor custo-efetividade e com mais precisão. Devido à amplitude de métodos, de seus níveis de fidelidade e de custo, foi possível relatar qual teria melhor custo-efetividade, sendo a ultrassonografia um exame de primeira linha. Os métodos séricos mostraram-se importantes para o monitoramento e apresentaram informações úteis de prognóstico dos pacientes. Ainda assim, a biópsia hepática é considerada o "padrão-ouro" dos métodos de diagnóstico de doenças hepáticas.

Descritores: cirrose hepática; diagnóstico; hepatopatias.

Abstract Purpose: This study aimed to perform a systematic review of articles published in English, Spanish and Portuguese in the last decade, with a view to research on methods of fibrosis detection in cirrhotic patients. **Methods:** It was selected studies published from 2013 to 2018. The descriptors used were from "Liver Cirrhosis", "Diagnosis" and "Liver Diseases". The database bases consulted were MedLine, SciELO, Lilacs and Science Direct. **Results:** In 13 articles, there was an increase in interest about literature, above all not so many publications about different approaches and different diagnostic methods. Were found 4 articles researching about invasive method (hepatic biopsy), as many as 9 articles were cited non invasive methods, among these, 9 were cited imaging methods e 4 were cited serum methods. **Conclusion:** Despite the technical benefits described in the literature, new research must be carried out in order to identify methods that are more cost-effective and more accurate. Due to the breadth of methods, fidelity levels and cost, it was possible to report which would be most cost-effective, with ultrasound being a first-line examination. Serum methods were important for monitoring and provided useful patient prognostic information. Still, liver biopsy is considered the "gold standard" of methods for diagnosing liver disease.

Keywords: liver cirrhosis; diagnosis; liver diseases.

¹Centro Universitário Metropolitano da Amazônia – UNIFAMAZ, Belém, PA, Brasil

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Recebido: Janeiro 10, 2020

Aceito: Fevereiro 10, 2020

Trabalho realizado no Centro Universitário Metropolitano da Amazônia – UNIFAMAZ, Belém, PA, Brasil.

 Copyright Silva et al. Este é um artigo publicado em acesso aberto (*Open Access*) sob a licença *Creative Commons Attribution*, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Introdução

A cirrose é o resultado de diferentes mecanismos de lesão hepática que levam à necroinflamação e fibrogênese. É uma causa crescente de morbidade e mortalidade nos países mais desenvolvidos, sendo a sua prevalência de difícil avaliação, pois os estágios iniciais são assintomáticos e o distúrbio não é diagnosticado¹.

O tecido fibroso faz parte da resposta inata à cicatrização de feridas, que ocorre nos tecidos lesados. Dentro do fígado, a fibrose é caracterizada pela deposição de matriz extracelular, a qual pode ser consequência de vários fatores etiológicos, nomeadamente álcool, infecções virais, doenças metabólicas, processos autoimunes ou patologia da via biliar. Assim, existe uma via comum nas diferentes etiologias da doença hepática crônica (DPC). Evidências atuais indicam que a deposição líquida de matriz é o resultado de um equilíbrio entre síntese e degradação e constitui um processo dinâmico².

Logo, o diagnóstico de fibrose na doença hepática é importante para o prognóstico, estratificação para tratamento e monitoramento da eficácia do tratamento. Se diagnosticado precocemente permite a identificação dos fatores responsáveis pela inflamação do fígado e subsequente aplicação de intervenções específicas. A importância clínica e sua implicação terapêutica tornam conveniente medir o grau de fibrose com precisão^{1,2}.

A quantificação do grau de fibrose do fígado é essencial para avaliar os pacientes com doença hepática crônica. Apesar de que a biópsia hepática o método considerado padrão-ouro na avaliação de necroinflamação e fibrose, avanços técnicos recentes resultaram no desenvolvimento de vários biomarcadores séricos e ferramentas de imagem como alternativas não invasivas à biópsia. Evidências mostram que os métodos não invasivos fornecem informações prognósticas de relevância clínica, o que levou à sua incorporação nas diretrizes clínicas e na prática cotidiana³.

Nesse contexto, estudos sugerem que tal processo pode ser reversível, aumentando a importância de não somente diagnosticar e estagiar o grau, mas também monitorizá-la ao longo do tempo^{4,5}. Nesse ínterim, a fibrogênese hepática tem se mostrado um processo dinâmico com alvos terapêuticos para drogas antifibróticas e com potencial de reversão patológica³. Assim, é possível identificar os pacientes com fibrose significativa, avaliar as suas possibilidades terapêuticas e identificar aqueles com maior risco de desenvolver complicações³.

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão integrativa da literatura a fim de comparar os métodos de detecção de fibrose em pacientes cirróticos entre os anos de 2013-2018.

Método

Revisão sistemática de artigos originais que investigaram os métodos de detecção de fibrose em pacientes cirróticos, no período de 2013 até 2018. Foram incluídos artigos publicados e indexados MedLine, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Science Direct.

Com a finalidade de direcionar o estudo, foram incluídos trabalhos que seguissem os seguintes critérios: artigos que abordassem os métodos de detecção de fibrose em pacientes cirróticos avaliando vantagens e desvantagem de cada método, publicados de janeiro de 2013 até setembro de 2018. As palavras-chave utilizadas foram “Cirrose Hepática”, “Diagnóstico” e “Hepatopatias”. Foram excluídos artigos que não mencionassem métodos de detecção de fibrose em pacientes cirróticos, artigos fora do intervalo de ano estipulado e artigos em outros idiomas que não o português, inglês e espanhol.

Para a seleção dos trabalhos, realizou-se a leitura dos resumos dos trabalhos encontrados e seguiram-se os critérios de inclusão e exclusão a fim de selecionar os artigos que condiziam com o objetivo do trabalho. Os artigos foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica baseado na ferramenta de AMSTAR. Após a leitura na íntegra dos artigos selecionados, foram incluídos aqueles apropriados para elucidação dos objetivos propostos por esta revisão.

Ainda foi aproveitada a tática de busca nas referências bibliográficas dos artigos selecionados, com objetivo de identificar os que porventura não tivessem sido encontrados na busca inicial. Os parâmetros para busca foram os mesmos já descritos.

Resultados

Ao se aplicar a estratégia de busca foram selecionados 935 artigos, nos quais 922 destes se encontraram dentro dos critérios de exclusão, sobrando 13 artigos dentro dos critérios de inclusão, onde 02 artigos foram retirados do MedLine, 05 do SciELO, 01 do Lilacs e 05 do Science Direct.

Durante o processo de análise dos artigos, houve de artigos escritos no idioma espanhol (2), português (7 artigos) e inglês (4 artigos). Houve um aumento do interesse acerca desse tema na literatura, sobretudo no que tange a publicações acerca de modelos específicos e de revisões sistemáticas que abordem as vantagens e desvantagens dos métodos diagnósticos.

Foram encontrados 4 artigos pesquisando o método invasivo (biópsia hepática), enquanto 9 artigos analisaram métodos não invasivos, sendo que destes, 9 citaram métodos de imagem e 4 citaram métodos séricos (Tabela 1).

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão segundo título, referência, ano, local e métodos de detecção.

TÍTULO	REFERÊNCIA	ANO	LOCAL	MÉTODOS DE DETECÇÃO
Non-invasive monitoring of liver fibrosis.	Scott et al.	2014	Reino Unido	Métodos não-invasivos (Imagem e Sérico)
New imaging techniques for liver diseases.	Van Beers et al.	2015	França	Métodos não-invasivos (Imagem)
Diagnosis of Liver Fibrosis: Present and Future.	Patel et al.	2015	France	Métodos invasivos e não-invasivos (Imagem e Sérico)
Comparação entre a acurácia de métodos não invasivos de fibrose e a biópsia hepática em pacientes com hepatite C crônica.	Ragazzo, Taisa Grotta.	2016	Brasil	Métodos invasivos e não-invasivos (Imagem e Sérico)
Abordagem clínica da cirrose hepática: protocolos de atuação.	Reis et al.	2018	Brasil	Métodos invasivos e não-invasivos (Imagem e Sérico)
Liver cirrhosis.	Tsochatzis et al.	2014	Espanha	Métodos invasivos e não-invasivos (Imagem e Sérico)
Avaliação da concordância entre três métodos não invasivos (APRI, FIB-4 e Elastografia) para diagnóstico de fibrose em pacientes com hepatites virais e esquistossomose mansônica.	Nascimento et al.	2017	Brasil	Métodos invasivos e não-invasivos (Imagem e Sérico)
Cuantificación de la fibrosis hepática mediante biomarcadores de imagen.	Nascimento et al.	2017	Espanha	Métodos não-invasivos (Imagem)
Validação da técnica de elastografia por ultrassons na quantificação da fibrose hepática na população pediátrica.	Duarte	2016	Brasil	Métodos invasivos e não-invasivos (Imagem)
Elastografia ARFI na quantificação dos graus de fibrose hepática.	Schmillevitch et al.	2013	Brasil	Métodos não-invasivos (Imagem)
Acuidade da elastografia hepática transitória (Fibroscan©) para avaliação da fibrose hepática. Fatores de erro	Serejo	2014	Portugal	Métodos não-invasivos (Imagem)
Será uma refeição ligeira fator de erro na avaliação da dureza hepática por elastografia hepática transitória?: Um estudo prospetivo	Caetano et al.	2014	Portugal	Métodos não-invasivos (Imagem)
Marcadores de fibrosis hepática	Caballería et al.	2017	Espanha	Métodos invasivos e não-invasivos (Imagem e Sérico)

Fonte: os autores.

Discussão

Diagnóstico

O diagnóstico de fibrose na doença hepática é importante para o prognóstico, estratificação para tratamento e monitoramento da eficácia do tratamento. Um biomarcador é definido como uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica⁶. Isso tem maior significância na hepatologia, pois há uma falta de sintomas objetivos durante os estágios iniciais da doença; a grande maioria das pessoas com doença hepática não tem conhecimento do diagnóstico.

Método invasivo de avaliação de fibrose hepática

Biópsia hepática

A biópsia hepática percutânea (BHP) é considerada o “gold-standard” dos métodos de diagnóstico de doenças hepáticas. É um procedimento médico invasivo, atualmente com uma extensa utilidade diagnóstica, prognóstica e de planejamento terapêutico⁶.

Os métodos da biópsia hepática percutânea têm vantagens em relação as técnicas transjugular, laparoscópica e citologia aspirativa com agulha fina. Pois a transjugular normalmente obtêm fragmentos menores, a laparoscópica é bastante invasiva, necessita de médicos altamente treinados e é muito dispendiosa pois ocorre em ambiente de bloco operatório.; além de que a citologia aspirativa com agulha fina é reservada para lesões focais, ficando os demais métodos como indicação para pacientes com coagulopatias e ou ascite⁶.

A biópsia hepática é também o meio mais preciso para avaliar o estágio da doença como precoce ou avançada, pré-cirrótica e cirrótica. O estadiamento da doença está ligado amplamente a moléstias hepáticas crônicas, nas quais podem ocorrer progressão para cirrose e doença hepática terminal, mas cujo desenvolvimento pode demorar anos ou décadas^{6,7}.

Assim, as manifestações clínicas, os testes bioquímicos e os estudos de imagem hepática são úteis na avaliação do estágio, mas em geral se tornam anormais somente nas etapas intermediárias a tardias da cirrose. As fases iniciais da cirrose são geralmente detectáveis somente pela biópsia hepática. Na avaliação do estágio, o grau de fibrose é geralmente usado como medida quantitativa. A quantidade de fibrose é geralmente classificada de 0 a 4+ (índice de atividade histológica) ou escala de 0 a 6+ (escala de Ishak)⁵.

Métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática

Métodos de imagem

A ultrassonografia hepática e a ressonância magnética (RM) são cada vez mais utilizadas para detectar, caracterizar e avaliar a resposta ao tratamento de doenças hepáticas focais e difusas. A ultrassonografia continua a ser um exame de primeira linha, mas recentemente ganhou capacidades crescentes devido à implementação de estudos dinâmicos aprimorados com contraste (DCE) e elastografia⁸.

Elastografia transitória hepática

Dos testes não invasivos de avaliação da fibrose em conjunto, a elastografia hepática transitória (FibroScan[®]) adquiriu especial importância na prática clínica⁴. É uma técnica desenhada para medir a rigidez hepática. Pode ser executada a qualquer momento para avaliar a progressão ou regressão da fibrose ao longo do tempo.

O aparelho contém um transdutor de Ultrassom de 5-MHz acoplado a uma base com um eixo vibratório, que utiliza a tecnologia VCTE (tecnologia de elastografia com impulso de velocidade controlada). Ela propaga uma onda através do tecido hepático que permite estimar a elasticidade do parênquima hepático, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida a onda se propaga. Sua acurácia diagnóstica é melhor para cirrose do que para fibrose significativa⁴. A precisão diagnóstica da elastografia transitória para fibrose significativa não é alta o suficiente para recomendar a elastografia transitória como o único exame na prática clínica⁴. Além disso, a principal limitação da elastografia transitória é a sua aplicabilidade limitada: em cerca de

20% dos pacientes, o exame falha ou os resultados não são interpretáveis, principalmente por causa da obesidade, ascite ou experiência limitada do operador⁷.

Para a fibrose hepática, a elastografia transitória é atualmente o método mais validado para a avaliação da fibrose, principalmente na hepatite viral⁵. Além do estadiamento da fibrose hepática, a elastografia por ultrassonografia está surgindo como um método preciso para o estadiamento da hipertensão portal e a detecção de varizes esofágicas⁵.

ARF (Acoustic Radiation Force)

Os métodos ARF incluem imagem de força de radiação acústica (ARFI) (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha) e imagem de cisalhamento supersônico também chamada de elastografia por onda de cisalhamento (Supersonic Imagine, Aix en Provence, França)⁹.

Os métodos de elastografia baseados em ARF de segunda geração têm vantagens em relação à elastografia transitória. Primeiro, as regiões de interesse para medições de elasticidade são sobrepostas em imagens convencionais. Segundo, os elastogramas podem ser obtidos em pacientes com ascite quando se utilizam métodos baseados em ARFI, mas não com elastografia transitória, isso é explicado pelo fato de que os feixes de ultrassom focalizados, em contraste com as ondas de cisalhamento, penetram nos líquidos. Terceiro, como as ondas de cisalhamento são geradas internamente com métodos de ARF, regiões mais profundas do fígado podem ser avaliadas⁹.

ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse)

Acoustic radiation force impulse (ARFI) é outra ferramenta de elastografia que pode ser integrada a uma máquina de ultrassom convencional. As ondas de corte são rastreadas usando o ultrassom (US) baseado na correlação em uma pequena região de interesse (ROI) de 5 mm x 10 mm, que o examinador pode localizar livremente na escolha dentro do campo de visão até uma profundidade de 8 cm de altura com uma sonda convexa. Assim, permite detectar a rigidez do tecido hepático através da velocidade de propagação de ondas de cisalhamento no tecido, linearmente correlacionada com a rigidez do tecido hepático. O ARFI é considerado uma alternativa clara à elastografia transitória, com a vantagem de combinar a medida da velocidade da onda de cisalhamento com o estudo ultrassonográfico convencional, minimizando os erros de localização e amostragem⁹.

SSI (Imagem De Cisalhamento Supersônico)

Imagem de cisalhamento supersônico, cujo princípio físico é semelhante ao do ARFI, são produzidas pelo transdutor interagindo com o tecido gerando dentro do tecido ondas ultrassônicas. A área estudada é maior, com pulsos de excitação transmitidos em várias profundidades. Como desvantagem, há uma limitação no uso deste método em estruturas muito superficiais, uma vez é necessária uma certa profundidade de penetração de ultrassom para as ondas de cisalhamento serem produzidas^{10,11}.

Ressonância magnética de difusão

As sequências de difusão (DW) avaliam o movimento das moléculas de água nos tecidos. Como a fibrose bloqueia o movimento da água no espaço perissinusoidal, os valores que quantificam o coeficiente de difusão aparente (ADC) e pelo modelo de movimento incoerente dentro do voxel (IVIM) são diminuídos¹². Esta restrição deve-se principalmente a alterações na microperfusão hepática¹².

Esses biomarcadores apresentam diversas desvantagens na avaliação da fibrose. A variabilidade nos protocolos de aquisição (sequências, supressão de gordura, número e magnitude dos valores e valores de corte observados tem impedido seu uso generalizado na avaliação da fibrose. Além disso, os parâmetros ADC e IVIM não são suficientemente precisos para o estadiamento da fibrose hepática na presença de comorbidade. Em particular, seus valores são influenciados não só pela fibrose e inflamação, mas também pela esteatose e sobrecarga de ferro¹³.

Métodos séricos

Os marcadores séricos incluem várias vantagens como a alta aplicabilidade, ampla disponibilidade e custos moderadamente baixos. São marcadores indiretos e são constituídos por uma série de variáveis clínicas e analíticas que são fáceis de obter na prática clínica de rotina. Esses marcadores não estão diretamente relacionados ao processo de fibrose hepática, mas podem identificar ou excluir com precisão pacientes com doença avançada¹⁴.

ELF (Enhanced Liver Fibrosis)

O ELF é um teste sérico que tem como base no conceito de que a fibrose hepática é um processo dinâmico do aumento e da remodelação dos níveis séricos dos produtos da matriz extra-celular. O escore ELF fornece um algoritmo a partir das medidas quantitativas dos biomarcadores: ácido hialurônico (HA), pró-peptídeo amino-terminal de pró-colágeno tipo III (PIIINP) e inibidor tecidual de metaloproteinase 1 (TIMP-1) em soro humano¹⁵.

Diversos estudos têm evidenciado grande acurácia do escore ELF principalmente para o estudo da fibrose na Hepatite C, monitoramento e informações úteis de prognóstico para tais pacientes. Além disso, o algoritmo resultante apresenta boa performance para prever fibrose moderada e avançada, com sensibilidade de 80% e especificidade de 90%, auxiliando também no manejo dos pacientes com Esteatose Não-Alcoólica. Contudo, os marcadores do escore ELF podem refletir uma atividade aumentada da matriz extracelular extra-hepática, presente em doenças cardiovasculares e inflamatórias crônicas, dessa forma, o estudo em pessoas idosas deve ser analisado com cautela haja vista que este grupo é o mais acometido por estas doenças^{16,17}.

APRI (Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index)

O APRI é um marcador obtido através da relação AST por contagem de plaquetas. É um método simples, prático e eficiente para detecção de fibrose principalmente da Hepatite C crônica. Seu escore é interpretado por dois únicos valores numéricos, no qual: $APRI \leq 0,5$ existem poucas chances de haver fibrose significativa e $APRI \geq 1,5$ apresenta fibrose avançada e grande chance para cirrose¹⁸.

Entretanto, se tratando de hepatite aguda, o resultado do escore APRI pode ter como desfecho falsos positivos devido ao aumento dos níveis séricos das aminotransferases, na qual a mesma está presente na fórmula deste marcador¹⁸.

FIB-4 (The Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis)

O FIB-4 foi inicialmente formulado para avaliação de fibrose hepática avançada em coinfeção HIV/HCV e posteriormente validado para avaliação de fibrose avançada na Hepatite C. O FIB-4 é um marcador muito acessível e de baixo custo financeiro, pois usa em sua fórmula apenas itens obtidos na rotina laboratorial^{19,20}.

No qual, $FIB-4 < 1,45$ corresponde à ausência de fibrose significativa e $FIB-4 > 3,25$ corresponde à fibrose avançada²⁰.

Conclusão

Assim, a análise da literatura mostra que os métodos de diagnósticos de fibrose em pacientes cirróticos possuem grande relevância, uma vez que quando identificado precocemente permite a análise de fatores responsáveis pela inflamação do fígado e possibilita intervenções específicas podendo até reverter o processo de acordo com o quadro do paciente. Devido à amplitude de métodos, de seus níveis de fidelidade e de custo, foi possível relatar qual teria melhor custo-efetividade, sendo a ultrassonografia (Elastografia transitória hepática, Acoustic Radiation Force, Acoustic Radiation Force Impulse e Imagem De Cisalhamento Supersônico) um exame de primeira linha. Os métodos séricos mostraram-se importantes para o monitoramento e apresentaram informações úteis de prognóstico dos pacientes. Ainda assim, a biópsia hepática é considerada o “padrão-ouro” dos métodos de diagnóstico de doenças hepáticas. Por fim, apesar dos grandes benefícios técnicos descritos na literatura, novas pesquisas devem ser realizadas afim de identificar métodos com melhor custo-efetividade e com mais precisão, a fim de gerar melhores evidências acerca dos métodos diagnósticos de fibrose em pacientes cirróticos.

Referências

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-61. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60121-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60121-5).
2. Berzigotti A, França M, Martí-Aguado D, Martí-Bonmatí L. Cuantificación de la fibrosis hepática mediante biomarcadores de imagen. *Radiologia (Madr)*. 2018;60(1):74-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2017.09.003>.
3. Patel K, Bedossa P, Castera L. Diagnosis of liver fibrosis: present and future. *Semin Liver Dis*. 2015;35(2):166-83.
4. Galea N, Cantisani V, Taouli B. Liver lesion detection and characterization: Role of diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37:1260-76.
5. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Nhieu JT, Mallat A, Ruel L, et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging – pilot study. *Radiology*. 2008;249(3):891-9.
6. Sousa AC, Pires S, Jacinto M, Abreu TT. Biopsia Hepática Percutânea: segurança e utilidade em 137 procedimentos consecutivos. *Med Interna (Bucur)*. 2016;23(4):11-5.
7. Matos, L.C, Martins, B., Gomes, A., Martins, I., e Capelo, J. Biopsia Hepática. *Dig Liver Dis*, 2005; 43:100-108.
8. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
9. Margini C, Berzigotti A. Portal vein thrombosis: The role of imaging in the clinical setting. *Dig Liver Dis*. 2016;49:113-20.
10. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828-35.
11. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142:1293-302.
12. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:102-11.
13. Frulio N, Laumonier H, Carteret T, Laurent C, Maire F, Balabaud C, et al. Evaluation of liver tumors using acoustic radiation force impulse elastography and correlation with histologic data. *J Ultrasound Med*. 2013;32:121-30.
14. Liao LY, Kuo KL, Chiang HS, Lin CZ, Lin YP, Lin CL. Acoustic radiation force impulse elastography of the liver in healthy patients: test location, reference range and influence of gender and body mass index. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(3):698-704.
15. Piscaglia F, Marinelli S, Bota S, Serra C, Venerandi L, Leoni S, et al. The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: current status and future perspectives. *Eur J Radiol*. 2014;83(3):450-5.
16. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *Br J Radiol*. 2012;85(1019):1435-45.
17. Koh DM, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(6):1351-61.
18. Yoon JH, Lee JM, Baek JH, Shin CI, Kiefer B, Han JK, et al. Evaluation of hepatic fibrosis using intravoxel incoherent motion in diffusion-weighted liver MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38:110-6.
19. Franca M, Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, Oliveira P, Guimaraes S, Oliveira J, et al. Evaluation of fibrosis and inflammation in diffuse liver diseases using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging. *Abdom Radiol*. 2017;42:468-77.
20. Ragazzo TG. Comparação entre a acurácia de métodos não invasivos de fibrose e a biópsia hepática em pacientes com hepatite C crônica [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2016.

Autor correspondente

Rafael de Azevedo Silva
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia – UNIFAMAZ
Avenida Visconde de Souza Franco, 72, Reduto, Belém, PA, Brasil
Tel.: 3222 7560
E-mail: azevedorafaelsilva@gmail.com

Informação sobre os autores:

TSSA, PSO, RVF e RAS são acadêmicos de Medicina do Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ). APSOB e HCRG são médicos formados pela Universidade Federal do Pará e Mestres em Cirurgia e Pesquisa Experimental pela Universidade do Estado do Pará.

Contribuição dos autores

TSSA, PSO, RVF e RAS redigiram e desenvolveram o artigo; APSOB e HCRG realizaram a revisão final e fizeram orientação.

Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao Pará Research Medical Journal.