



ARTIGO ORIGINAL

Será uma refeição ligeira fator de erro na avaliação da dureza hepática por elastografia hepática transitória? Um estudo prospetivo



Ana Célia Caetano^{a,b,c,*}, Joana Lages^c, Bruno Gonçalves^a, João Bruno Soares^a, Raquel Gonçalves^a e Carla Rolanda^{a,b,c}

^a Serviço de Gastrenterologia do Hospital de Braga, Braga, Portugal

^b Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS/3B's – Laboratório Associado), Universidade do Minho, Braga, Portugal

^c Escola de Ciência da Saúde da Universidade do Minho, Braga, Portugal

Recebido a 6 de junho de 2013; aceite a 28 de outubro de 2013

Disponível na Internet a 7 de janeiro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Dureza hepática;
Elastografia hepática
transitória;
Jejum;
Refeição ligeira

Resumo

Introdução: A elastografia hepática transitória (EHT) é um método não invasivo de avaliação de fibrose utilizado na doença hepática, principalmente na infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC). Está demonstrada a sua acuidade na identificação de doentes com fibrose avançada ou cirrose. No entanto, existem fatores capazes de interferir na medição da dureza hepática (DH) para além da fibrose. A ingestão alimentar poderá constituir um desses fatores de erro, embora esteja pouco estudada e até agora não esteja definida a condição em que deve ser realizado o exame.

Objetivos: Avaliar a influência da ingestão alimentar na DH medida por EHT e a sua potencial interferência na orientação clínica de doentes com infeção crónica pelo vírus da hepatite B (VHB) e VHC.

Doentes e métodos: Estudo prospetivo observacional em que se procedeu à realização de EHT em 2 tempos – em jejum e após (30-60 minutos) uma refeição padronizada – numa amostra de 42 doentes com infeção crónica pelo VHB, 26 pelo VHC e 42 controlos. A análise foi complementada pela divisão em subgrupos, de acordo com o estágio presumido de fibrose.

Resultados: Apesar da DH variar em todos os grupos com a ingestão alimentar, só se verificou um aumento estatisticamente significativo nos indivíduos sem fibrose presumida (baixa DH) infetados pelo VHB ($p=0,001$). Constatou-se que as variações observadas poderiam interferir na orientação clínica de 11,8% dos doentes.

Conclusão: No nosso estudo a ingestão alimentar fez variar o valor de DH no subgrupo de doentes com hepatite crónica pelo VHB sem fibrose presumida. Neste sentido, não parece

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anaceliacaetanocs@gmail.com (A.C. Caetano).

KEYWORDS

Liver stiffness;
Transient
elastography;
Fasting condition;
Light meal

interferir de forma significativa com a decisão e orientação clínica dos doentes, o que não nos permite fazer sugestões sobre a utilidade de efetuar o exame em jejum.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Does a light meal change liver stiffness in transient elastography? A prospective study**Abstract**

Introduction: Transient Elastography (TE) is a noninvasive method widely used to evaluate hepatic fibrosis in patients with liver disease, especially in chronic hepatitis C. It has excellent accuracy in identifying patients with advanced fibrosis or cirrhosis. However, some factors can interfere with liver stiffness (LS) measurement. The food intake may be one of those confounding factors and there are no defined conditions under which the examination should be performed.

Objectives: To evaluate the influence of food intake in LS and its potential interference with the clinical management of patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C.

Patients & Methods: Observational prospective study in which TE was performed in two physiological conditions – fasting and after (30-60 minutes) a standard meal – in a sample of 42 patients with chronic hepatitis B, 26 chronic hepatitis C and 42 controls. The analysis was complemented by the division into subgroups according to the presumed stage of fibrosis.

Results: Despite the LS variation in all groups with food intake, a significant increase was only seen in individuals with chronic hepatitis B without suspected fibrosis (low LS) ($p=0,001$). This variation could influence the clinical orientation in 11.8% of cases.

Conclusion: In our study, a meal altered LS value in chronic hepatitis B without suspected fibrosis (low LS). As it does not seem to interfere significantly with the clinical management of our patients, we can not, at this point, make any suggestion about the usefulness of performing this exam in the fasting condition.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) e pelo vírus da hepatite C (VHC) são a causa principal de doença hepática crónica (DHC)^{1,2} e o prognóstico da doença é determinado pela extensão e progressão da fibrose hepática³. Das várias classificações histológicas, o score Metavir é um dos mais amplamente utilizados (F0 –sem fibrose; F1 – fibrose portal sem septos; F2 – fibrose portal com alguns septos; F3 – numerosos septos sem cirrose; F4 – cirrose). Doentes em estágio histológico Metavir \geq F2 têm forte indicação para iniciar tratamento, quando comparados com doentes em estágio Metavir F0/1³.

A biópsia hepática é considerada o método «gold standard» na avaliação de fibrose hepática ou cirrose⁴. Contudo, é um procedimento invasivo, com algumas limitações e associado a morbilidade. A principal limitação prende-se com o tamanho da amostra pois representa apenas 1/50.000 de todo o tecido hepático; outra limitação importante é a variação intra e interobservador na interpretação histológica^{5,6}. Relativamente à morbilidade associada, este procedimento é doloroso em 20% dos casos, ocorrendo complicações graves (tais como hemorragia ou hemobilia) em 0,5%⁶. Mesmo considerando um operador e um patologista experientes, pode ocorrer uma taxa de erro de 20% no estadiamento da doença hepática. Assim, tem-se enfatizado a necessidade de desenvolver metodologia não

invasiva que avalie com precisão o estágio de fibrose na doença hepática e que monitorize a progressão da doença e a eficácia dos tratamentos⁷⁻⁹. Considerando os métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática em desenvolvimento, os testes serológicos incluem os biomarcadores de classe II (ou indiretos), baseados na avaliação de alterações funcionais comuns no fígado, e os biomarcadores de classe I (ou diretos), para detetar o turnover da matriz extracelular e mudanças nas células fibrogénicas. A combinação de testes laboratoriais de rotina e marcadores de fibrose tem sido validada em alguns scores, como o Fibrotest e o APRI¹⁰. Alguns destes scores permitem a classificação de 50-70% dos doentes (como tendo fibrose significativa ou não, mas não são suficientemente sensíveis para identificação de estádios mais precoces de fibrose).

Outras técnicas de avaliação da dureza hepática (DH) como a elastografia por ressonância magnética (ERM) e a elastografia hepática transitória (EHT) estão também a ser aplicadas na prática clínica. A EHT é um método não invasivo, indolor, rápido e simples de executar. Utiliza uma sonda de ultrassons contendo um vibrador na sua extremidade que se encosta à pele, este desencadeia uma onda de choque de média amplitude e baixa frequência (50 Hz) que penetra o fígado numa profundidade entre 25-65 mm abaixo da superfície cutânea, abrangendo um volume de tecido hepático correspondente a um cilindro com 2x2 cm, 100x superior ao fragmento retirado por biópsia⁶. A velocidade de

propagação da onda permite calcular a elasticidade hepática, expressa em kilopascals (kPa). Esse valor, dependente da velocidade de propagação, relaciona-se diretamente com a densidade do parênquima hepático. Os valores de DH estão compreendidos entre 2,5-75 kPa e os resultados ficam imediatamente disponíveis¹¹.

A EHT está a ser amplamente usada na avaliação da fibrose hepática, especialmente na infeção crónica pelo VHC^{12,13} em que o seu uso está indicado para definir a necessidade de tratamento, segundo as recomendações atuais da EASL¹⁴. Foi provada a sua excelente acuidade na identificação de doentes com fibrose avançada ou cirrose (Metavir \geq F3), com uma sensibilidade para F3 e F4 de 65-85% e 76-97%, respetivamente, e uma especificidade de 85-95% e 91-97%¹⁵⁻¹⁷.

Vários estudos têm procurado estabelecer valores cut-off que correlacionem a DH com o estágio de fibrose, sendo a hepatite crónica pelo VHC a doença hepática mais explorada¹⁵⁻¹⁷. Na hepatite crónica pelo VHB a documentação de valores cut-off é mais escassa^{18,19}. O valor de DH «normal» foi também estudado recentemente em 429 indivíduos saudáveis, sem causa aparente de doença hepática e enzimas hepáticas normais. O valor médio de DH nesses indivíduos foi de $5,5 \pm 1,6$ kPa²⁰.

Apesar das vantagens, a EHT tem algumas limitações^{21,22}. A medição da DH pode ser difícil em doentes obesos ou com espaços intercostais estreitos e impossível em doentes com ascite, sendo imensurável em 4,5% dos casos. Em análises multivariadas o principal fator associado a falência da medição de DH por EHT é um IMC acima de 28²³. Contudo, mais do que o IMC, o fator limitante poderá ser a camada adiposa torácica, aspeto que pode ser ultrapassado com recurso a sondas específicas para obesos.

Outro aspeto importante é a exclusão de potenciais fatores de erro na avaliação da DH, independentemente do estágio de fibrose. Demonstrou-se, por exemplo, que indivíduos com hepatite viral aguda ou *flares* de hepatite crónica apresentam aumento da DH independentemente da fibrose²⁴⁻²⁶. De forma similar, a colestase, a insuficiência cardíaca e a catividade necroinflamatória sobrestimam o valor de DH. A correlação parece não ser afetada pela esteatose hepática.

Por último, num estudo de 2009, Mederacke et al. reportaram a interferência da própria alimentação no valor de DH determinado por EHT, tanto em portadores crónicos do VHC como em indivíduos saudáveis²⁷. Seguiram-se 2 estudos muito recentes descrevendo resultados semelhantes em doentes com hepatite crónica por VHC em diferentes estádios de fibrose e em doentes cirróticos, respetivamente^{28,29}.

Assim, propusemo-nos avaliar a nossa realidade clínica, estimando a influência da ingestão alimentar na DH e a potencial interferência desses valores na orientação clínica dos nossos doentes com hepatite crónica pelo VHC e VHB.

Doentes e métodos

Estudo prospetivo observacional, descritivo e analítico, em que se procedeu à realização de EHT, em 2 tempos, a cada participante – em jejum e após (30–60 minutos) uma

refeição padronizada. A população do estudo englobou os doentes com infeção crónica pelo VHB e VHC seguidos na consulta de Hepatologia do Serviço de Gastrenterologia do Hospital de Braga, a quem foi solicitada EHT, durante um período de 6 meses. O recrutamento dos participantes foi consecutivo. Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos, portadores de infeção crónica pelo VHB ou VHC, jejum mínimo de 8 horas e consentimento assinado para participar no estudo. Foram critérios de exclusão: coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), infeção concomitante pelos VHB e VHC, cirrose hepática descompensada ou insuficiência cardíaca.

Dos 85 doentes com infeção pelos VHB e VHC, com EHT programada nesse período, foram excluídos 17 (2 recusaram participar no estudo, em 13 não foi possível aplicar a técnica devido à camada adiposa torácica e 2 eram coinfectados pelo VIH). Assim, o total da amostra incluiu 42 doentes com infeção crónica pelo VHB e 26 pelo VHC.

Foi ainda selecionado um grupo controlo de 42 indivíduos (funcionários do Hospital de Braga e alunos da Escola de Ciências da Saúde), saudáveis, sem fatores de risco conhecidos para doença hepática, com valores normais de enzimas hepáticas e serologias víricas negativas.

A recolha de dados foi feita a partir do episódio do procedimento técnico de EHT, complementada com a consulta do processo clínico e com entrevista direta dos doentes e controlos. Este estudo foi autorizado pela Administração e Comissão de Ética do Hospital de Braga e os dados foram informatizados de forma a garantir o anonimato dos participantes. Foi recolhida informação relativa a aspetos demográficos, clínico-patológicos, antropométricos, laboratoriais e técnicos: sexo, idade, presença de infeção VHB ou VHC, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), valores de alanina aminotransferase (ALT), história de cirrose documentada, plaquetas, DER, variação interquartil (IQR) e taxa de sucesso antes e após a refeição.

A DH foi medida usando o equipamento Fibroscan® (Echosens, Paris, França), como descrito por Sandrin et al.⁷. O procedimento foi realizado na posição supina e colocado o membro superior direito em abdução atrás da cabeça. Foi usada a sonda M (Echosens, Paris, França), que se encostou à pele na linha medioaxilar, num espaço intercostal ao nível do lobo direito do fígado, onde se escolheu e marcou um ponto adequado para as medições.

As medições foram realizadas por 2 operadores experientes e todas as medições de cada determinação, antes e depois da ingestão alimentar, foram realizadas pelo mesmo operador, na mesma posição e com um ângulo similar. Procurou-se, assim, minimizar qualquer variação intra e interobservador.

O resultado final de DH, expresso em kPa, representou a mediana de 10 medições individuais válidas, com uma taxa de sucesso \geq 60%. O valor mediano das determinações válidas foi considerado representativo apenas se a sua razão com o IQR fosse inferior a 30%.

De acordo com o desenho do estudo, foram efetuadas medições de 110 participantes em 2 tempos diferentes. A primeira determinação realizou-se em jejum (mínimo de 8 horas). A segunda determinação realizou-se 30-60 minutos após a ingestão de uma refeição padronizada (café com 100 mL de leite e um pacote de açúcar ou 200 mL de sumo refrigerante, mais um pão com queijo ou fiambre – total

aproximado de 192 kcal). Entre as 2 determinações os indivíduos tiveram liberdade para deambular.

As medições individuais de cada determinação de DH foram usadas para calcular a significância das variações intraindividuais após ingestão da refeição ligeira. Além dos 3 grupos estruturais – infetados pelo VHB, infetados pelo VHC e controlos – os doentes foram também subagrupados de acordo com o estágio presumido de fibrose. No caso dos infetados pelo VHB utilizaram-se os valores de referência de Marcellin et al.¹⁸. Na infeção crónica pelo VHC utilizaram-se os valores de cut-off de Castera et al.⁸ (tabela 1). Relativamente aos controlos, dada a ausência de estudos com valores cut-off de DH neste contexto, tendo em consideração o estudo de Roulot et al., assumiu-se empiricamente $DH > 7,1$ kPa como DH intermédia²⁰.

Para a análise descritiva aplicaram-se conceitos básicos como a média, mediana, o desvio padrão, o valor mínimo e máximo. Na caracterização da amostra as variáveis contínuas idade e IMC foram analisadas através do teste ANOVA unifatorial (F) usando testes post-hoc para avaliar quais os pares de médias significativamente diferentes. As variáveis contínuas ALT e plaquetas foram analisadas pelo teste t de Student (*t*). Para análise da variável nominal sexo utilizou-se o teste qui-quadrado (χ^2). Para a análise das variações intraindividuais, medida antes e após a ingestão de alimentos, aplicou-se o teste t de Student para amostras emparelhadas depois de se verificar que a distribuição das medições de DH era normal (teste de Kolmogorov Smirnov) antes e depois da refeição no mesmo indivíduo.

O tratamento estatístico foi efetuado com recurso ao software estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19.0[®]. Um valor de *p* igual ou inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

A tabela 2 resume as características demográficas, clínico-patológicas, antropométricas e laboratoriais da amostra (nos seus grupos e subgrupos). Entre os indivíduos com infeção crónica pelo VHB e pelo VHC não houve diferença significativa relativamente ao sexo, idade e IMC. Quando comparados os grupos de doentes vs grupo controlo, verificou-se um predomínio do sexo masculino nos doentes ($p = 0,005$), o grupo controlo era significativamente mais jovem ($p < 0,001$) e o grupo de doentes com hepatite crónica pelo VHB apresentava um IMC médio mais alto ($p = 0,006$).

Em relação aos valores laboratoriais observou-se que os doentes com hepatite crónica pelo VHC apresentavam valores de ALT significativamente mais altos ($p = 0,002$) do que os doentes com hepatite crónica pelo VHB. Não se encontrou diferença no valor de plaquetas ($p = 0,981$).

Quando avaliada a totalidade da amostra verificou-se uma diferença significativa nos valores de DH após a refeição ligeira ($p = 0,002$), sendo que a média dos valores variou de 7,2 kPa para 7,6 kPa (tabela 3). Utilizando a mediana dos valores de DH, verifica-se que esta variou de 5,4 para 5,6.

Considerando a patologia e analisando separadamente os 3 grupos da amostra, apesar de uma tendência para aumento dos valores de DH após a refeição ligeira, não se verificou uma variação significativa em nenhum dos

subgrupos – VHB de 6,8 kPa para 7,3 kPa ($p = 0,092$), VHC de 11,1 kPa para 11,9 kPa ($p = 0,134$) e controlos de 5,2 kPa para 5,3 kPa ($p = 0,644$) (tabela 3). Considerando a mediana dos valores de DH, esta tendência de aumento ainda se atenua mais – VHB de 5,6 kPa para 6,2 kPa, VHC de 7,15 kPa para 7,45 kPa e controlos sobreponível em 5,1 kPa.

Quando se subagrupou a amostra de acordo com o estágio presumido de fibrose (tabela 4) observou-se que nos estádios de baixa DH houve uma variação estatisticamente significativa e que o valor médio em jejum variou de 4,8 kPa para 5,2 kPa após a refeição ($p < 0,001$) e de 4,9 kPa para 5,1 kPa se considerássemos o valor mediano. Nos estádios de DH intermédia e alta DH verificou-se um aumento no valor médio de DH, mas esta variação não foi significativa.

Aprofundando a análise de variação de DH por estágio de fibrose presumida em cada grupo da amostra obtiveram-se os resultados expressos na tabela 5. Na hepatite crónica pelo VHB observou-se que para valores de baixa DH houve uma variação estatisticamente significativa da condição de jejum para o estado pós-prandial ($p = 0,001$), com um aumento no valor médio de 4,7 kPa para 5,4 kPa. Para valores de DH intermédia verificou-se um aumento no valor médio, enquanto para valores de alta DH observou-se uma diminuição do valor médio de DH, porém, em ambos os intervalos a variação não foi significativa. Em relação à hepatite crónica pelo VHC as variações de DH para os 3 estádios de fibrose presumida não foi significativa, apesar de em todos eles se observar um aumento no valor médio de DH do estado de jejum para o estado pós-prandial. Na maioria dos controlos, que apresentavam valores de DH baixa (considerada normal), também se verificou um aumento da DH, embora não significativo, do estado de jejum para o pós-prandial.

Da totalidade dos doentes infetados (68 indivíduos) observou-se que 8 deles (11,8%) viram alterado o seu estágio presumido de fibrose após a refeição: de baixa DH para crónica pelo VHB passaram do intervalo de baixa DH para DH intermédia (fibrose significativa); um com hepatite crónica pelo VHB e 2 com hepatite crónica pelo VHC passaram do estágio de DH intermédia para alta DH (cirrose presumida); 3 doentes desceram para um intervalo de DH inferior (um doente com hepatite crónica pelo VHB e um com hepatite crónica pelo VHC passaram de DH intermédia para baixa DH e um doente com hepatite crónica pelo VHC passou de alta DH para DH intermédia).

Discussão

A avaliação da DH através do uso da EHT está a ser amplamente usada como método não invasivo para estadiar fibrose na DHC. Vários estudos demonstraram uma boa correlação entre o estágio histológico e a DH medida pela EHT, em particular para fibrose avançada e cirrose^{15-17,23}. Contudo, diversos fatores, que não a fibrose, podem influenciar o valor de DH²¹. Dado este método estar a ser amplamente aplicado na prática clínica e ser já considerado nas guidelines de tratamento e orientação dos doentes, é essencial que a medição da DH seja a mais padronizada possível.

Medtacker et al. chamaram a atenção, num estudo piloto recente, para um novo fator de confundimento na medição de DH por EHT. Demonstraram que numa população de doentes com hepatite crónica pelo VHC a ingestão

Tabela 1 Valores cut-off de dureza hepática de acordo com o estágio de fibrose

Estádio de fibrose	VHB	VHC	Controlo
Baixa dureza hepática (Metavir < F2)	< 7,0 kPa	< 7,1 kPa	< 7,1 kPa
Dureza hepática intermédia (Metavir \geq F2 e < F4)	7,0 a 10,2 kPa	7,1 a 12,4 kPa	\geq 7,1 kPa
Alta dureza hepática (Metavir = F4)	\geq 10,3 kPa	\geq 12,5 kPa	

Fontes: Castera et al.⁸, Marcellin¹⁸, Roulot et al.²⁰.

alimentar condicionava um aumento da DH imediatamente após até 60 minutos a seguir a uma refeição²⁷. Nesta linha de investigação pretendeu-se avaliar o efeito da ingestão alimentar na DH numa população mais alargada, com condições bem estudadas por EHT e intervalos de fibrose presumida já estabelecidos (hepatite crónica por VHB, VHC e controlos).

Sob o ponto de vista estatístico, a principal observação deste estudo foi de um aumento estatisticamente

significativo nos valores de DH do jejum para o estado pós-prandial apenas na hepatite crónica pelo VHB sem fibrose significativa. A ausência de aumento significativo de DH no estado de jejum para o estado pós-prandial nos doentes com hepatite por VHC afasta-se dos resultados de Mederacke, o que poderá relacionar-se com o fato da nossa amostra ter um número inferior de doentes com VHC e, mais provavelmente, por usarmos intervalos de

Tabela 2 Características demográficas, clínico-patológicas, antropométricas e laboratoriais dos participantes

Distribuição por DH em jejum (kPa)	Número total (σ/φ)	Idade	IMC (kg/m ²)	ALT (UI/l)	Plaquetas (10 ³ /μl)
Total	110 (62/48)	38 ± 13	23,42 ± 3,04	NT	NT
VHB	42 (26/16)	43 ± 14	24,38 ± 3,04	42 ± 22	191 ± 53
< 7,0	29 (15/14)	42 ± 13	24,52 ± 3,14	40 ± 21	201 ± 50
\geq 7,0 e < 10,3	9 (8/1)	39 ± 9	24,17 ± 2,93	37 ± 10	188 ± 44
\geq 10,3	4 (3/1)	60 ± 18	23,81 ± 3,22	65 ± 34	124 ± 51
VHC	26 (20/6)	44 ± 9	23,65 ± 2,38	100 ± 134	191 ± 64
< 7,1	13 (9/4)	42 ± 8	22,68 ± 2,61	46 ± 27	201 ± 61
\geq 7,1 e < 12,5	7 (7/0)	42 ± 8	24,44 ± 1,70	78 ± 43	229 ± 30
\geq 12,5	6 (4/2)	51 ± 9	24,83 ± 1,88	231 ± 174	124 ± 52
Controlos	42 (16/26)	30 ± 10	22,31 ± 3,10	NT	NT

Os resultados foram apresentados como média ± SD ou número absoluto.

ALT: alanina aminotransferase; DH: dureza hepática; IMC: índice de massa corporal; NT: não testado.

Tabela 3 Dureza hepática média e mediana em jejum e após refeição ligeira padronizada (amostra total e cada subgrupo)

	Total	DH média em jejum (kPa)	DH mediana em jejum (kPa)	DH após refeição ligeira (kPa)	DH mediana após refeição ligeira (kPa)	Significância
Total	110	7,2	5,4	7,6	5,6	p = 0,02
VHB	42	6,8	5,6	7,3	6,2	p = 0,092
VHC	26	11,1	7,15	11,9	7,45	p = 0,134
Controlos	42	5,2	5,1	5,3	5,1	p = 0,644

Os resultados foram apresentados como média e mediana. A significância foi calculada através do teste t de Student para amostras emparelhadas.

DH: dureza hepática.

Tabela 4 Dureza hepática em jejum e após refeição ligeira segundo estágio presumido de fibrose

Estádio presumido de Fibrose	Número (σ/φ)	DH média em jejum (kPa)	DH mediana em jejum (kPa)	DH média após refeição ligeira (kPa)	DH mediana após refeição ligeira (kPa)	Significância
Baixa DH	81 (39/42)	4,8	4,9	5,2	5,1	p < 0,001
DH intermédia	17 (13/4)	8,8	8,5	8,9	8,5	p = 0,769
Alta DH	12 (10/2)	23,0	18,5	23,6	18,4	p = 0,706

Os resultados foram apresentados como média e mediana. A significância foi calculada através do teste t de Student para amostras emparelhadas.

DH: dureza hepática.

Tabela 5 Dureza hepática em jejum e após refeição ligeira segundo estágio presumido de fibrose para cada subgrupo

Grupos	Estádio presumido de fibrose (subgrupos)	Número (♂/♀)	DH média em jejum (kPa)	DH média após refeição ligeira (kPa)	Significância
VHB	Baixa DH	29 (15/14)	4,7	5,3	p=0,001
	DH intermédia	9 (8/1)	8,6	9	p=0,476
	Alta DH	4 (3/1)	17,8	16,9	p=0,731
VHC	Baixa DH	13 (9/4)	5,0	5,3	p=0,295
	DH intermédia	7 (7/0)	9,4	10,2	p=0,367
	Alta DH	6 (4/2)	26,5	28,21	p=0,431
Controlos	Baixa DH	37 (13/24)	5,2	5,3	p=0,644
	DH intermédia	5 (3/2)	8,1	6,9	p=0,400

A significância foi calculada através do teste t de Student para amostras emparelhadas.

DH: dureza hepática.

DH diferentes para fibrose presumida. Como referido, adotamos os intervalos de DH dos estudos de Castera et al. para hepatite crónica pelo VHC porque estes mostraram uma forte correlação com os estádios de fibrose Metavir, com curvas AUROC variando de 0,79-0,83 para fibrose significativa ($F \geq 2$)¹⁶. Contudo, tendo em consideração que não há valores consensuais e que não foi realizada biópsia hepática, poderá justificar-se esta margem de diferença nos nossos achados. A repetição do teste após a refeição com variação possível de 30 minutos (intervalo entre 30-60 minutos após a refeição ligeira), em vez da utilização de um momento fixo, poderá também ter contribuído para algum enviesamento.

Uma justificação invocada para as variações na DH pós-prandial é o aumento do fluxo sanguíneo hepático após a ingestão alimentar. Três estudos, por diferentes técnicas, apoiam esta teoria³⁰⁻³². Estudos por ERM em indivíduos saudáveis reportaram que o valor de DH não se altera do estado de jejum para o estado pós-prandial³³, possivelmente explicado por um mecanismo regulador em que quando o fluxo da veia porta aumenta o fluxo da artéria hepática diminui. Isto vem ao encontro dos nossos achados e de Mederacke, uma vez que não se encontrou diferença significativa na variação da DH nos controlos depois da refeição. Já nos doentes, mesmo sem fibrose significativa presumida (baixa DH), este mecanismo não parece funcionar de igual modo, conforme documentamos nos infetados pelo VHB e Mederacke documentamos nos doentes com VHC. Poderá o processo inflamatório associado à hepatite perturbar os mediadores de regulação? Isto também parece diferente do que acontece em estádios mais avançados de fibrose. A população com fibrose intermédia e avançada é bastante heterogénea em si mesma, estando também pouco explorados os mecanismos potencialmente envolvidos na regulação do fluxo sanguíneo hepático nestes estádios de fibrose.

Na infeção crónica pelo VHB, bem como na infeção crónica pelo VHC, estádios de fibrose significativa (Metavir $F \geq 2$) requerem o início de tratamento¹². Daí a importância de avaliar as implicações clínicas deste possível fator de confundimento na avaliação de DH. Apesar das variações com o estado pós-prandial terem sido de tendencial aumento na DH, verificaram-se oscilações em ambos os sentidos. De acordo com os pontos de corte definidos nos métodos, apenas 11,8% dos casos mudariam de estágio presumido de fibrose na condição pós-prandial. Esta percentagem

poderia aumentar se fossem considerados cut-offs diferentes, para valores de DH ≤ 6 kPa, conforme preconizado por alguns autores para definir ausência de fibrose significativa tanto para a hepatite C³⁴ como para a hepatite B. Apesar de considerarmos útil a padronização do procedimento para uniformizar a linguagem em futuros estudos e para que na prática clínica possamos ser mais objetivos, os resultados deste estudo não mostraram uma interferência significativa deste possível fator de confundimento na decisão e orientação clínica dos doentes.

Uma das limitações deste estudo prende-se com a ausência de correlação direta dos valores de DH com medidas do fluxo esplénico e portal, deixando alguma margem de especulação.

Conclusão

No nosso estudo a ingestão alimentar fez variar o valor de DH no subgrupo de doentes com hepatite crónica pelo VHB com baixa fibrose presumida. Assim, este fator não parece interferir de forma significativa com a decisão e orientação clínica dos doentes, o que não nos permite fazer sugestões sobre a utilidade de efetuar o exame em jejum.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsínki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Financiamento

Nenhum dos autores tem qualquer patrocínio financeiro a referir.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:51–6.
- Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:S35–46.
- Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: A prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* 2004;53:744–9.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Current concepts: Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344:495–500.
- Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1449–2145.
- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: Results of a prospective nationwide survey For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology.* 2000;32:477–81.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1705–13.
- Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48:835–47.
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134:960–74.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:345–50.
- Bousier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, et al. Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1263–9.
- Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48–54.
- Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut.* 2008;57:1288–93.
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60:392–420.
- Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007;56:968–73.
- Froucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): A prospective study. *Gut.* 2006;55:403–8.
- Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Otaguro S, Hamada M, et al. Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis. *Hepatology Res.* 2007;37:1002–10.
- Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledingh V, et al. Non-invasive assesment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009;29:242–7.
- Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chan HL. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test algorithm for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1095–103.
- Roulot D, Czernichow S, le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol.* 2008;48:606–13.
- Friedrich-Rust M, Zeuzem S. Reproducibility and limitations of transient elastography. *Liver Int.* 2009;29:760–6.
- Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, et al. 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;46:628–34.
- Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol.* 2006;18:411–2.
- Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology.* 2007;47:592–5.
- Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: A new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat.* 2007;14:360–9.
- Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology.* 2008;47:380–4.
- Mederemeyer H, Karsten W, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2009;29:1500–6.
- Arena U, Platon ML, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology.* 2013;58:65–72.
- Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abraldes JG, García-Pagan JC, et al. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One.* 2013;8:e58742.
- Zardi EM, Dobrina A, Uwechie V, Cacciapaglia F, Rollo M, Laghi V, et al. Postmeal alteration of liver stiffness in chronic hepatitis and liver cirrhosis with and without hyperdynamic syndrome. *In Vivo.* 2008;22:509–12.
- Ozdogan O, Atalay H, Cimsit C, Tahan V, Tokay S, Giral A, et al. Role of echo Doppler ultrasonography in the evaluation of postprandial hyperemia in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2008;14:260–4.
- Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Venkatesh SK, Chen J, Manduca A, et al. Dynamic postprandial hepatic stiffness augmentation assessed with MR elastography in patients with chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:64–70.
- Hines C, Lindstrom M, Varma A, Reeder S. Effects of postprandial state and mesenteric blood flow on the repeatability of mr elastography in asymptomatic subjects. *J Magn Reson Imaging.* 2011;33:239–44.
- Serejato F, Marinho R, Velosa J, Costa A, Moura MC. Elastografia hepática transitória, um método não invasivo para avaliação da fibrose em doentes com hepatite C crónica. *J Port Gastroenterol.* 2007;14:8–15.