

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

MARCOS VINÍCIOS RODRIGUES DOS SANTOS
PAULO HENRIQUE CÂNDIDO LOPES DA SILVA

**ANÁLISE DOS MÉTODOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO HEPÁTICA EM
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA NO AMBULATÓRIO DE
HEPATOLOGIA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PARÁ, ENTRE OS ANOS
DE 2014 E 2016**

Belém
2017

MARCOS VINÍCIOS RODRIGUES DOS SANTOS
PAULO HENRIQUE CÂNDIDO LOPES DA SILVA

**ANÁLISE DOS MÉTODOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO HEPÁTICA EM
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA NO AMBULATÓRIO DE
HEPATOLOGIA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PARÁ, ENTRE OS ANOS
DE 2014 E 2016**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará.

Orientadora: Profa. Msc. Vânia Cristina
Ribeiro Brilhante

Belém
2017

MARCOS VINÍCIOS RODRIGUES DOS SANTOS
PAULO HENRIQUE CÂNDIDO LOPES DA SILVA

ANÁLISE DOS MÉTODOS NÃO INVASIVOS DE AVALIAÇÃO HEPÁTICA EM
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA NO AMBULATÓRIO DE
HEPATOLOGIA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PARÁ, ENTRE OS ANOS DE
2014 E 2016

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina
pela Universidade Federal do Pará.

Banca examinadora :

Profa. Msc. Vania Ribeiro Brilhante - Orientadora

Nome/Instituição

Nome/Instituição

Aprovado em: ___/___/___

Conceito: _____

Dedico esta vitória à Deus, em primeiro lugar; aos meus pais pela confiança e por jamais deixarem de incentivar minha carreira acadêmica; aos meus irmãos que sempre me apoiaram nesta jornada; à Manuela, minha filha, por me fazer melhorar a cada dia; e ao restante da família e amigos pela força dada ao longo do curso.

Marcos Vinícios Rodrigues.

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades. A todos os professores por me proporcionar o conhecimento, não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação médica. E minha família que, nos momentos de minha ausência dedicados à medicina, sempre fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente.

Paulo Henrique Cândido.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Vânia Ribeiro Brilhante pelas horas dedicadas e pelo valioso e brilhantismo auxílio na orientação deste trabalho.

À colega discente Pamella Barbosa, turma D 2012, por ter iniciado e coletado os dados deste projeto de forma eficaz e coerente.

Aos funcionários e à direção do ambulatório de hepatologia da Universidade Estadual do Pará.

À UFPA e à Faculdade de Medicina por ter nos acolhido e tornado a nossa casa durante o curso.

A todos os professores e funcionários que, durante os seis anos, foram essenciais a nossa formação.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a elaboração e conclusão deste TCC.

Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, pois elas são a abertura para achar as que estão certas.

Carl Sagan

Resumo

As doenças hepáticas crônicas, em especial a hepatite C crônica, cursam ou podem cursar de maneira silenciosa durante anos até se manifestarem com complicações como cirrose, hipertensão porta e hepatocarcinoma. Dessa forma é fundamental obter um diagnóstico antes destas manifestações. Os métodos não invasivos para avaliação de fibrose são alternativas cada vez mais usadas, em detrimento à biópsia hepática, uma vez que permitem a avaliação de fibrose hepática em qualquer estágio, principalmente nos mais avançados, não é avaliador dependente, possuem poucas contraindicações e não trazem riscos adicionais ao paciente. Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo transversal, através de análise de prontuários de pacientes atendidos em um ambulatório de hepatologia de Belém. Os prontuários deveriam conter exames de biópsia hepática, elastografia transitória e exames laboratoriais que permitissem o cálculo de APRI e de FIB 4. Na análise estatística, as variáveis qualitativas foram caracterizadas segundo suas frequências absolutas e relativas, utilizando o teste de Shapiro-Will para as variáveis qualitativas e quantitativas. Para avaliação da relação entre os testes não invasivos e a caracterização Metavir, foi usado o teste de Kruskal-Wallis. Para a análise da sensibilidade, especificidade, acurácia e demais testes de inferência foi feita, foi utilizada a biópsia hepática como teste diagnóstico padrão ouro. Além disso, foram avaliados novos pontos e corte segundo curva ROC e área sob a curva. Dos 97 prontuários analisados, 40 atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. A média de idade dos pacientes incluídos na análise foi de 58,25 (dp = 11,48). O genótipo 1 foi o mais prevalente, seguido do genótipo 3. Não houve um equilíbrio nos estágios, segundo a classificação Metavir, do grupo estudado. Do total, 21 pacientes apresentavam graus avançados de fibrose hepática (F3 e F4). O Fibroscan obteve 100% na avaliação de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), com significância estatística ($p < 0,001$), diferentemente do FIB-4 e do APRI, que não apresentou valores de significância. O Fibroscan obteve 1,000 na avaliação da área sob a curva, enquanto FIB-4 e APRI resultaram em 0,701 e 0,751, respectivamente. O acurácia do Fibroscan foi de 100%. A prevalência do genótipo viral 1 não é exclusiva desta região, ela segue um padrão mundial, assim como em segundo lugar está o genótipo 3, seguido do 2. A distribuição dos pacientes, segundo a escala Metavir, não demonstrou

predominância significativa de nenhum grupo, neste ou nos outros trabalhos verificados. O Fibroscan, através de estudo com 349 pacientes portadores de variadas doenças hepáticas crônicas, apresentou valores de AUROC de 0,87 para fibrose severa (F3/F4) e de 0,90 para cirrose hepática. A elastografia transitória se mostrou uma alternativa eficaz no estadiamento de fibrose hepática possuindo boa correlação com o índice Metavir, possuindo excelente sensibilidade e especificidade. Devido distintos valores de corte propostos entre os estudos, a sensibilidade e a especificidade tiveram grandes variações para o FIB-4 e APRI, onde todos os pontos de cortes foram menores que os predefinidos em protocolos nacionais, sendo necessário uma maior discussão sobre a possibilidade de reduzir estes postos para que seja seguro escolher estes métodos em detrimento à biópsia.

Palavras-chaves: vírus da hepatite C, biópsia hepática, elastografia hepática (Fibroscan®), FIB-4, APRI

Abstract

Chronic hepatic diseases, especially the chronic hepatitis C, may go on in a silent manner for years until they manifest with complications such as cirrhosis, portal hypertension and hepatocarcinoma. What makes it essential to make a diagnosis before these manifestations. Noninvasive methods for evaluating fibrosis are alternatives to hepatic biopsy, which allow assessment of liver fibrosis at any stage, especially in the more advanced stages, these alternative methods are not operator-dependent, they have few contraindications and they present no risk to the patient. The present study is an observational and cross-sectional. This article uses charts of patients treated at a one Belém hepatology outpatient clinic. The medical records should include liver biopsy, transient elastography, and laboratory tests to allow the calculation of APRI and FIB 4. In the statistical analysis, the qualitative variables were characterized according to their absolute and relative frequencies, using the Shapiro-Will test for qualitative and quantitative variables. The Kruskal-Wallis test was used to evaluate the relationship between noninvasive tests and the Metavir characterization. For the analysis of sensitivity, specificity, accuracy and other inference tests were made hepatic biopsy used as the gold standard diagnostic test. In addition, new points and cut second ROC curve and the area under the curve were evaluated. The genotype 1 was the most prevalent, followed by 3. There was a balance in the stages, according to the Metavir classification of the studied group. The total of 21 patients had advanced degrees of hepatic fibrosis (F3 and F4). From 97 charts analyzed, 40 was included following the criteria. The mean age was 58.25 (SD = 11.48). The fibroscan demonstrated 100% sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), with statistical significance ($p < 0.001$), unlike FIB-4 and APRI, which did not present significance values. Fibroscan obtained 1,000 in the area under the curve, while FIB-4 and APRI resulted in 0.701 and 0.751, respectively. The Fibroscan accuracy was 100%. The prevalence of viral genotype 1 is not unique to this region. It follows a world standard, just as second is genotype 3, followed by 2. The prevalence of viral genotype 1 is not unique to this region. It follows a worldwide pattern, as in the second place is genotype 3, followed by 2. The distribution of patients did not show a significant predominance of any group in this or other verified works. Fibroscan, through a study of 349 patients with various chronic liver diseases, presented AUROC values of 0.87

for severe fibrosis (F3 / F4) and 0.90 for hepatic cirrhosis. It was shown to be an effective alternative in the staging of liver fibrosis and having a good correlation with the Metavir index. In addition, it has an excellent sensitivity and specificity. Due to the different cut-off values proposed between the studies, sensitivity and specificity. They had great variations for FIB-4 and APRI, where all cut-off points were smaller than those defined in national protocols, requiring further discussion about the possibility of reduce these positions so that it is safe to choose these methods over biopsy.

Key Words: Hepatitis C Virus, liver biopsy, liver elastography (Fibroscan), FIB-4, APRI

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. OBJETIVOS	14
1.1.1. Objetivo geral	14
1.1.2. Objetivo específico	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1. EPIDEMIOLOGIA	15
2.2. O VÍRUS	15
2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICA DA HEPATITE C	17
2.3.1. Hepatite C aguda	17
2.3.2. Hepatite C crônica	17
2.4. MÉTODOS DE DEFINIÇÃO DE ACOMETIMENTO HEPÁTICO	18
2.4.1. Biópsia	18
2.4.1.1. Escala METAVIR	18
2.4.2. Elastografia hepática (FIBROSCAN)	19
2.4.3. APRI	20
2.4.4. FIB-4	20
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	20
3.1. TIPO DE ESTUDO	20
20	
3.2. POPULAÇÃO E AMOSTRA	21
3.3. ASPECTOS ÉTICOS	21
3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
4. RESULTADOS	22
5. DISCUSSÃO	25
6. CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	29
APÊNDICES	34
ANEXOS	48

1. INTRODUÇÃO

As doenças hepáticas crônicas podem cursar de maneira silenciosa durante anos e algumas complicações (hepatocarcinoma, hipertensão porta) acontecem, principalmente, em pacientes com doença avançada.¹

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é considerada um problema de saúde pública mundial e um dos principais causadores de hepatopatia crônica na atualidade. Calcula-se que cerca de 2,5% da população no mundo (178 milhões de pessoas) esteja infectada.² No Brasil, a prevalência gira em torno de 1,38%.³ Estima-se que cerca de 85% das infecções progrida para doença crônica. Dos pacientes infectados pelo vírus, 20% desenvolvem cirrose e fibrose hepática, e de 3 a 4 % são considerados pacientes em potencial de desenvolvimento de hepatocarcinoma, além de ser uma causa intimamente relacionada à necessidade de transplante hepático.⁴

Diante deste contexto, o diagnóstico precoce das hepatopatias e a avaliação do estado da fibrose hepática possui significativa importância no prognóstico e no manejo clínico dos pacientes, pois a fibrose é um processo dinâmico, de evolução não linear e com possível reversão pela intervenção terapêutica.⁵

Atualmente, a biópsia hepática é considerada o exame padrão-ouro para estadiamento da fibrose em pacientes com hepatopatias crônicas. Ainda assim, esse é um procedimento invasivo, que pode levar a complicações, as quais podem requerer internações e em aproximadamente 0,03% dos casos podem levar ao risco de morte. Além disso, a biópsia é um exame avaliador dependente e está diretamente condicionada a qualidade da amostra observada. Esses fatores vêm encorajando os profissionais a procurarem ferramentas não-invasivas para a avaliação da fibrose.⁶

Entre os métodos de avaliação não invasivos, a elastografia hepática transitória (Fibroscan) vem ganhando bastante aceitação. Ela consiste em um sistema de ultrassons que verifica as modificações no tecido hepático avaliando a elasticidade do mesmo. O Fibroscan é composto por uma sonda transdutora de ultrassons acoplada a um vibrador de baixa frequência. A vibração transmitida pelo aparelho através dos tecidos induz neles uma onda de cisalhamento. Essa propagação retorna em forma de pulsos-eco ultrassonográficos à unidade de controle e assim a velocidade da onda é mensurada e relacionada diretamente com

a rigidez do tecido (quando mais rígido o tecido, mais rápida é a onda). O resultado é expresso em mediana de 10 medições e é calculada pelo software do aparelho, diminuindo assim, a influência do operador. ⁷

O FibroScan possui excelente correlação com o estágio de fibrose avaliado pela escala de METAVIR, ao qual avalia as características patológicas básicas numa biópsia e determina um escore das fases do grau da atividade necroinflamatória e fibrose.⁸

Outras alternativas à biópsia hepática são os escores não invasivos de APRI e FIB 4. Eles são muito importantes, principalmente em países onde os serviços de saúde possuem dificuldade de oferecer os exames de média e alta complexidade de forma eficiente, visto que são calculados com os resultados de exames laboratoriais, rotineiramente, realizados no acompanhamento ambulatorial.

O “*AST-to-platelet ratio index*” (APRI), consiste em relacionar o nível de aspartato-aminotransferase (AST) ao de plaquetas.^{3,8} Alguns estudos têm mostrado uma relação da queda de plaquetas e do aumento no nível de AST com a evolução da fibrose hepática. Essas pesquisas consideram que com a progressão da fibrose e piora da hipertensão portal há um aumento do sequestro e da destruição de plaquetas no baço. Além disso, outro fator importante relacionado à queda das plaquetas é a diminuição da produção de trombopoetina pelos hepatócitos com a progressão da fibrose. O aumento do AST pode estar relacionado à lesão mitocondrial associada à infecção pelo VHC e também a diminuição da depuração do AST devido processo fibrótico, que causaria um aumento em seu nível sérico.⁹

O FIB-4 consiste na relação entre os níveis de ALT e AST, contagem de plaquetas e idade. Inicialmente era utilizado como um marcador do avanço da fibrose em pacientes com coinfeção de HIV/VHC, porém, posteriormente foi validado como um forte preditor de fibrose hepática descompensada em pacientes com monoinfecção do HCV.¹⁰

Os escores APRI e FIB-4 são calculados através das seguintes fórmulas:

- $APRI = \frac{AST (*ULN)}{\text{plaquetas } (10^9 /L)} \times 100$
- $FIB-4 = \frac{AST (IU/ml) \times \text{idade}}{\text{plaquetas } (10^9 /L) \times ALT (IU/ml)}^{\frac{1}{2}}$

A determinação do grau de fibrose hepática é requisito imprescindível para o manejo clínico e duração do tratamento. Até 2011, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de hepatite C, no Brasil, a biópsia hepática consistia em exame obrigatório para o tratamento, com exceções apenas para os portadores

de aids e pacientes que possuíam contraindicações para realização de biópsia hepática.¹¹

Após a publicação do PCDT 2015, a realização da biópsia pode ser substituída por métodos não invasivos nos resultados que correlacionam com estado de fibrose avançada, aos quais são indicados para tratamento da hepatite C. A terapêutica medicamentosa está preconizada para pacientes mono infectados pelo HCV com APRI>1,5, FIB4>3,25 ou com resultado de elastografia de onda transitória $\geq 9,5\text{kPa}$.^{11,12}

A diversidade étnica amazônica, as características populacionais, a alimentação, influenciam diretamente na evolução da fibrose hepática. Estudos são necessários na região para avaliar a sensibilidade dos métodos não invasivos.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo Geral

Correlacionar a biópsia hepática, utilizando a classificação de Metavir, com os métodos não invasivos de avaliação hepática (FibroScan, APRI e FIB-4) em uma série de pacientes com hepatite C crônica atendidos no serviço de hepatologia da Universidade Estadual do Pará, Belém-Pará.

1.1.2. Objetivos Específicos

- Comparar os resultados entre a biópsia hepática e a Elastografia Hepática (Fibroscan)
- Comparar os resultados entre a biópsia hepática e os obtidos pelo APRI;
- Comparar os resultados entre a biópsia hepática e os obtidos pelo FIB-4;
- Verificar a relação entre os resultados dos métodos não invasivos e a escala de Metavir;

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que cerca de 2,5% da população no mundo (178 milhões de pessoas) estejam infectadas com uma variação que vai de cerca de 2,9% na África e 1,3% nas Americas, com taxa global virêmica de 67% (118,9 milhões de HCV RNA casos positivos), variando de 64,4% na Ásia para 74,8% na Australásia. O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo (49,1%), seguido pelo genótipo 3 (17,9%), 4 (16,8%) e 2 (11,0%).²

No Brasil, calcula-se que haja entre 1,4 e 1,7 milhão de portadores de hepatite C, com aproximadamente 10 mil novas notificações por ano. (BRASIL, 2015). E entre os fatores de risco mais relevantes encontra-se: uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea, transplante de órgãos hemodiálise, acidentes ocupacionais, relações sexuais e transmissão vertical.¹³

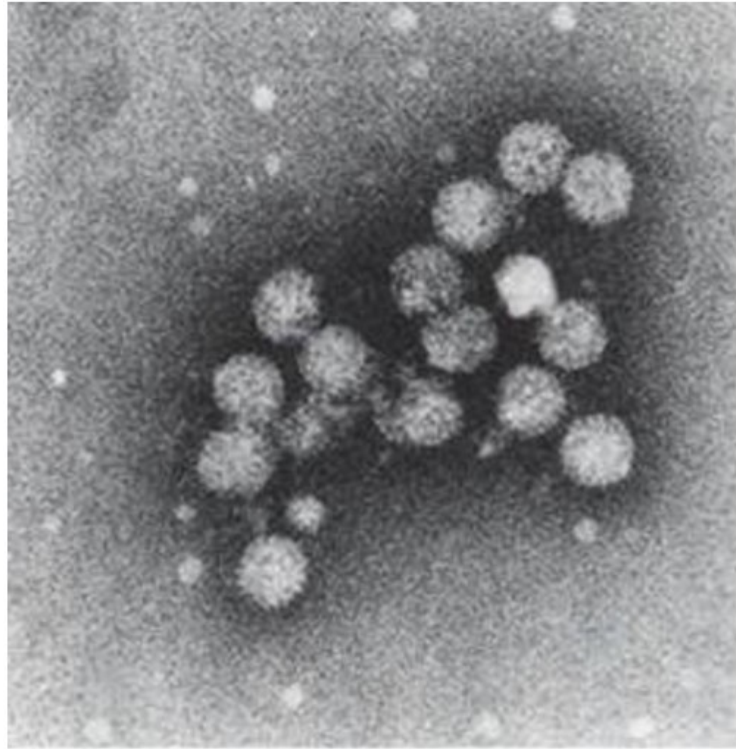
Um estudo de base populacional sobre as infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais brasileiras encontrou as seguintes prevalências de anti-VHC: 2,1% na Região Norte; 0,7% no Nordeste; 1,3% no Centro-Oeste; 1,3% no Sudeste; 1,2% na Região Sul; e 0,8% no Distrito Federal.¹²

2.2. O VÍRUS

O vírus da hepatite C (figuras 1 e 2) é um vírus envelopado, pertencente à família *Flaviviridae*, do gênero *Hepacivírus*, codificado como VHC – Vírus da Hepatite C (ou do inglês HCV). Seu genoma é constituído por um filamento positivo de RNA.

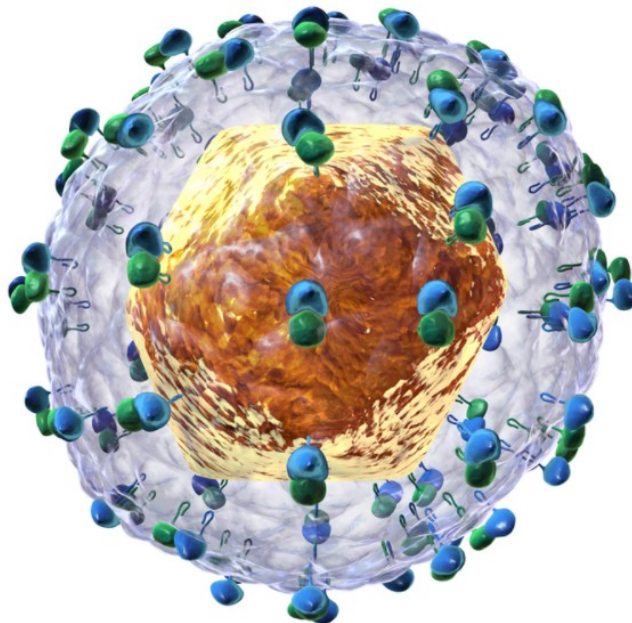
A replicação do VHC é muito propensa ao erro, gerando uma taxa de mutação elevada, atribuindo, assim, uma diversidade viral significativa.¹⁴ Diante dessa variedade, o vírus da hepatite C, recebe uma classificação básica em: genótipo (pelo menos 6 genótipos, tipados como 1a/1b, 2a/2b/2c, 3a, 4a/4d, 5a, 6a, de acordo com classificação proposta por Simmonds e cols, atualizada dem 2013), subtipos e quasispécies.¹⁵

Figura 1 - Microscopia eletrônica do vírus da Hepatite C.



Fonte: Página do Gastroalgarve na internet. Disponível em: <<http://www.gastroalgarve.info/hepatite-c.html>> Acessado em ago. 2017.

Figura 2 - Imagem esquemática do vírus da hepatite C



Fonte: Página Wikimedia commons na internet. Disponível em <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HCV.png?uselang=pt#file>> Acessado em ago. 2017.

2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA HEPATITE C

2.3.1. Hepatite C Aguda

Menos de 20% dos indivíduos infectados se tornam sintomáticos na fase aguda após 6 a 20 semanas da exposição ao VHC; os sintomas precedem a soroconversão. Quando presentes, as manifestações agudas da Hepatite C são semelhantes às demais formas virais de hepatite e apresentam-se como sintomas inespecíficos, a exemplo: anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal. Em torno de 10%, os pacientes apresentam icterícia.^{3,11}

As aminotransferases começam a se elevar entre 2 a 8 semanas, antes mesmo do surgimento dos primeiros sintomas.¹⁶ A ALT, principalmente, pode atingir valores 25-100 vezes acima do limite superior da normalidade (LSN). Os níveis VHC-RNA aumentam muito nas primeiras semanas e costumam ser detectados no sangue do paciente a partir da segunda semana após a exposição.¹²

2.3.2. Hepatite C Crônica

Depois da resolução do quadro agudo, a grande maioria dos portadores de VHC apresenta evolução insidiosa e assintomática nas primeiras duas décadas da exposição.¹⁷ Durante esse período, o nível de AST costuma estar menor que o de ALT, e este último tende a se estabilizar em 1,5-5 vezes os LSN.¹⁸ A cronificação acontece em 60% a 85% na ausência de tratamento, 20% do total podem evoluir para fibrose e até 5% desenvolvem carcinoma hepatocelular.¹⁹ Nos casos mais graves, o grau de fibrose da doença crônica progride para cirrose e descompensação hepática.

As consequências da cirrose hepática resultam numa série de alterações que se instalam de forma insidiosa. Os sinais e sintomas de insuficiência hepática crônica são muitos: eritema palmar; ginecomastia; redução da massa muscular; atrofia testicular, perda da libido e disfunção erétil, retenção hidrossalina, com ascite e anasarca em última análise; resistência vascular periférica diminuída proveniente da vasodilatação, entre outros.²⁰

Outra complicação decorrente da fibrose avançada é a hipertensão portal. Ela contribui na fisiopatogenia da ascite, promove a formação de varizes

gastroesofágicas e consequente sangramento digestivo, esplenomegalia congestiva e circulação porta visível no abdome em “cabeça de medusa”.

A insuficiência hepática descompensada é o estágio posterior da evolução de acometimento tissular, com manifestações mais sistêmicas. Os portadores tendem a manifestar icterícia, encefalopatia hepática, distúrbios hematológicos, hipoalbuminemia, desnutrição, imunodepressão e síndromes hepatorenal e hepatopulmonar.²¹

2.4. MÉTODOS DE DEFINIÇÃO DE ACOMETIMENTO HEPÁTICO

2.4.1. Biópsia

A biópsia do fígado é considerada o exame padrão-ouro para a avaliação da fibrose hepática. Ela é um método invasivo, não dinâmico, com cerca de 0,3% de complicações graves, podendo ser falível na avaliação histológica correta, já que depende do local e do tamanho da amostra.²² A biópsia permite avaliar apenas uma proporção de 1:50.000 do tecido hepático. O erro inter-observador pode atingir 30% das avaliações e um diagnóstico incorreto pode ser da ordem dos 20% dos casos.

Segundo o PCDT, divulgado pelo Ministério da saúde em 2015¹², a biópsia hepática percutânea é contraindicada nos seguintes casos:

- Contraindicações relativas: ascite, obesidade mórbida, possibilidade de lesões hepáticas vasculares, amiloidose, incapacidade de cooperação do paciente;
- Contraindicações absolutas: coagulopatia grave, infecção no parênquima hepático, obstrução biliar extra-hepática.

Critérios necessários à realização da biópsia:¹¹

- Doença hepática compensada;
- Contagem de plaquetas >60.000/mm³;
- Atividade de protrombina >50%.

2.4.1.1. Escala METAVIR

O sistema de classificação Metavir leva em consideração dois critérios: necrose fragmentária ou parcial e necrose lobular, em que ambas as atividades têm valor preditivo para a ocorrência de fibrose hepática.^{8,23} A primeira possui uma

elevada ocorrência também em outras hepatites crônicas e, se comparada à necrose tubular, tem um peso maior no resultado final do índice Metavir, por ser o principal fator de discriminação na classificação da alteração arquitetural; e a segunda foi incluída por estar frequentemente presente na hepatite C crônica.²⁴ Para melhor caracterizar o nível de avanço da fibrose hepática, utiliza-se o escore segundo a associação dos dois critérios. As pontuações de fibrose são definidas em:

- F0 – Sem fibrose
- F1 – Fibrose inicial – expansão fibrótica periportal
- F2 – Fibrose intermediária – septos fibrosos porta-porta
- F3 – Fibrose avançada – septos fibrosos portocentrais
- F4 – Cirrose

A classificação Metavir tem a vantagem de simples caracterização, fácil reprodutibilidade e um número extenso de aplicação nas biópsias hepáticas.

2.4.2. Elastografia Hepática (FIBROSCAN)

A elastografia hepática transitória é um método de imagem não invasiva, também denominada Fibroscan, utilizada para medir a rigidez hepática. O Fibroscan é composto por uma sonda de ultrassons que contém um vibrador na sua extremidade. A sonda é encostada à pele do doente e o vibrador desencadeia uma onda de choque de média amplitude e de baixa frequência, a onda elástica que penetra no fígado. Ao mesmo tempo são enviados ultrassons que servirão para medir a velocidade de propagação da onda e assim calcular a elasticidade hepática, expressa em unidades kilopascal (kPa). O valor da elastografia (E) está dependente da velocidade de propagação (V) que por sua vez está diretamente relacionada com a densidade (ρ) do parênquima hepático.^{5,11}

Entre as vantagens deste método pode-se observar o fato de ser um estudo rápido, com possibilidade de adquirir informação de uma parte maior do tecido hepático (se comparado com a biópsia), diminuindo a probabilidade de erros. Possui poucas contraindicações, podendo ser utilizada em diversas enfermidades hepáticas.²⁵

Segundo a PCDT de 2015, ela pode ser utilizada para indicação de tratamento da hepatite C, mas algumas limitações foram explicitadas nesse protocolo tais como: a especificidade da tecnologia, o inadequado treinamento do

profissional de saúde que realiza o exame, o custo, a necessidade de atualização e manutenção de equipamentos e a potencial interferência em situações que aumentam a rigidez hepática, independentemente de fibrose e de atividade necroinflamatória (ALT>5x LSN), colestase e ascite.¹²

Ainda nesse documento, a elastografia não foi validada para pacientes portadores de comorbidades que apresentem alterações do parênquima ou da função hepática, como esquistossomose, leishmaniose e hepatite D (Delta).

2.4.3. APRI

Aspartate aminotransferase (AST) to platelet ratio index (APRI) é um dos sistemas de pontuação mais validados e simples de usar para a predição de fibrose e tem sido usada por alcançar área sob a curva de operação do receptor (do inglês area under the receiver operating curve - AUROC) semelhante à biópsia para o diagnóstico de fibrose significativa, Fibrose avançada e cirrose.^{11,26}

2.4.4. FIB-4

O teste FIB-4, elaborado por STERLING et al., 2006, identificou, ao analisar graus de fibrose avançada nos estádios 4,5 e 6, segundo o escore quantitativo de Ishak²⁷, que existe uma associação significativa entres inúmeros marcadores relacionados aos estágios mais proeminentes de fibrose hepática. O resultado final, após uma análise de regressão logística, foi o modelo que utiliza idade, ALT, AST e a contagem de plaquetas, tendo este método um índice C de 0,704. A aplicação do FIB-4 para predição de fibrose 4-6 de Ishak tem um AUROC de 0,765.²⁷

Tanto o APRI como o FIB-4 podem ser utilizados na identificação de fibrose avançada e da cirrose e no norteamto das condutas de tratamento da doença infecciosa pelo VHC – após avaliação médica e na ausência de métodos preferenciais como biópsia ou elastografia.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo transversal.

3.2. POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram avaliados um total de 97 prontuários de pacientes atendidos entre Janeiro de 2014 e Dezembro de 2016, no ambulatório de hepatologia da Universidade Estadual do Pará, em que 40 obtiveram todos os dados para a obtenção deste trabalho e que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão.

Os indivíduos incluídos foram: ambos os sexos, maiores de 18 anos, com diagnóstico laboratorial de alguma hepatopatia, que tivessem realizado biópsia hepática ou elastografia hepática para verificação do grau de fibrose, exames laboratoriais necessários para o APRI e FIB-4 e que estivesse em acompanhamento ambulatorial.

Foram excluídos da pesquisa, menores de 18 anos de idade, prontuários de pacientes com indisponibilidade de dados, coinfectados com HIV, pacientes admitidos no ambulatório antes ou após o período determinado e/ou que não possuíam diagnóstico de hepatopatias constado em seus respectivos prontuários.

3.3. ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho segue os preceitos propostos pelo código de Nuremberg e declaração Helsinque, que rege pesquisas em seres humanos (Res.CNS196/96) do Conselho Nacional de Saúde. O trabalho em questão utilizará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) e desta maneira, se necessário, entrar em contato com os voluntários. Esses estarão cientes da pesquisa realizada e terão a garantia de sigilo de suas informações pessoais. Os protocolos serão aprovados pelo comitê de ética submetido.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis qualitativas foram caracterizadas segundo suas frequências absolutas e relativas. Para as variáveis quantitativas, verificou-se a distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis quantitativas que respeitavam a distribuição

normal (Swilk $p > 0,05$) foram descritas segundo sua média e desvio padrão (dp); as que não respeitavam a distribuição normal (Swilk $p < 0,05$) foram caracterizadas segundo suas medianas e percentil 25%-75%. Para avaliação da relação entre os testes não invasivos e a caracterização Metavir, foi usado o teste de Kruskal-Wallis.

Para a análise da sensibilidade, especificidade, acurácia e demais testes de inferência dos exames não invasivos, foi utilizada a biópsia hepática como teste diagnóstico padrão ouro, em que os pacientes foram divididos em dois subgrupos, segundo a escala de Metavir: com fibrose ausente ou inicial (F0, F1 e F2), ou com fibrose avançada (F3 e F4). As avaliações foram realizadas por meio de pontos de corte preestabelecidos pelo PCDT 2015 (quadro 1). Além disso, foram avaliados novos pontos e corte segundo curva ROC e área sob a curva.

Quadro 1 - Detecção do grau de comprometimento hepático segundo valor de Fibroscan, APRI e FIB-4.

Estadiamento	FibroScan (KPa)	APRI	FIB-4
F0/F1/F2	<9,5	<1,5	<3,25
F3/F4	>9,5	>1,5	>3,25

4. RESULTADOS

Dos 97 prontuários analisados, 40 atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. A média de idade dos pacientes incluídos na análise foi de 58,25 (dp = 11,48). Houve leve predomínio do sexo feminino (55%). Dentre os genótipos do VHC identificados, o mais prevalente foi o genótipo 1 (55,88). Sete prontuários não continham informações de genótipo. O estadiamento, de acordo com o grau de fibrose hepática, demonstrou frequência discretamente maior dos pacientes nos estágios mais avançados, que corresponde a F3 e F4 de Metavir (52,5%). Não houve predomínio absoluto de nenhum dos estágios da classificação Metavir (Tabela 1).

Tabela 1- Características gerais da amostra segundo frequência absoluta (n) e frequência relativa (%).

Característica	N	%
Sexo		
Masculino	18	45
Feminino	22	55
Genótipo		
Sem genótipo	7	20,59
1	19	55,88
2	2	5,88
3	6	17,65
Graus de fibrose		
Avançado ou cirrose	21	52,5
Ausente a moderado	19	47,5
Metavir		
F0	4	10,00
F1	10	25,00
F2	5	12,50
F3	10	25,00
F4	11	27,50

A análise de teste Screening demonstrou uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de 100% para o Fibroscan, contrastando com FIB4 e apri, que não revelaram sensibilidade, VPP ou VPN significantes na avaliação de fibrose avançada. A especificidade do APRI foi de 95% (tabela 2).

Tabela 2 - Avaliação da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN em relação ao diagnóstico por biópsia, Belém, 2014 a 2016.

Teste	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	p*
Fibroscan	100%	100%	100%	100%	<0,001
FIB-4	48%	79%	71%	58%	0,105
APRI	33%	95%	88%	56%	0,046

* Teste exato de Fisher; VPP- Valor Preditivo Positivo; VPN- Valor preditivo negativo

A classificação Metavir apresentou associação significativa ($p = 0,001$) com valores de mediana e percentil 25-75% encontrados no Fibroscan: F0 (4.2; 3.5-4.45), F1 (5.95; 5.8-6.4), F2 (8.5; 8.3-8.6), F3 (11.3; 10.7-11.6), F4 (21.8; 13.8-26.6). O FIB-4 e APRI não mostraram significância estatística (tabela 3).

Tabela 3- Avaliação das medianas de Fibroscan, FIB4 e APRI segundo classificação de Metavir, Belém, 2014 a 2016.

Metavir	Fibroscan			FIB-4			APRI		
	Mediana	p25%-75%	p*	Mediana	p25%-75%	p*	Mediana	p25%-75%	p*
F0	4.2	3.5-4.45		2.26	1.82-5.52		0.4	0.32-0.82	
F1	5.95	5.8-6.4	0.001	1.70	0.75-2.48	0.099	0.62	0.4-0.86	0.05 ²
F2	8.5	8.3-8.6		2.41	2.06-2.51		0.7	0.53-1.21	
F3	11.3	10.7-11.6		2.30	2.12-4.11		1.09	0.64-1.31	
F4	21.8	13.8-26.6		3.59	2.57-6.56		1.46	0.89-2.12	

*Teste de Kruskal-Wallis

A avaliação da sensibilidade e área sobre a curva para determinação da acurácia foi avaliada por meio da curva ROC nas imagens 3, 4 e 5.

Figura 3 – Curva ROC de biópsia (PO) e Fibroscan

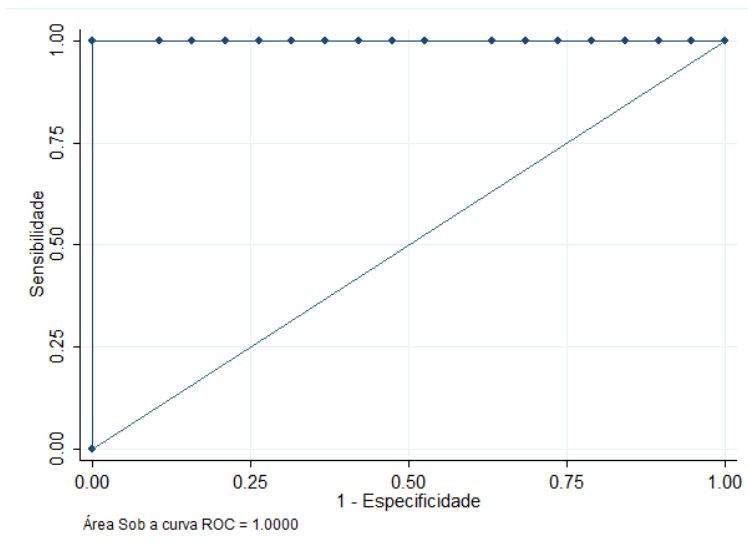


Figura 4 – Curva ROC de biópsia (PO) e FIB-4

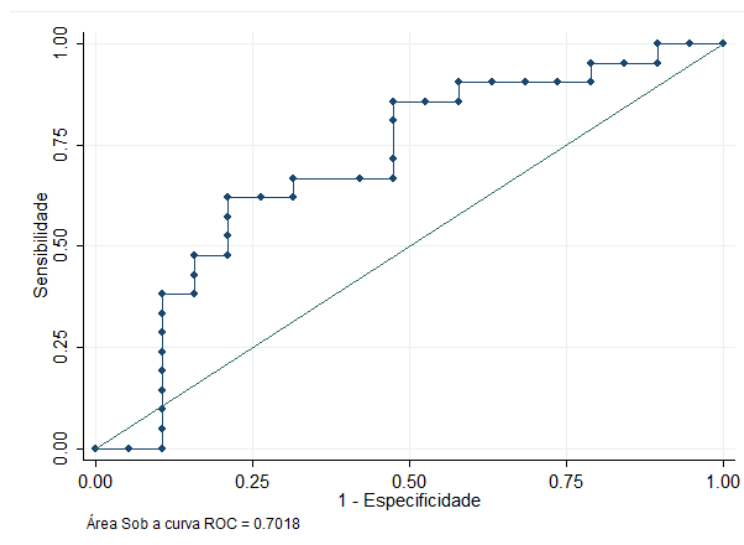
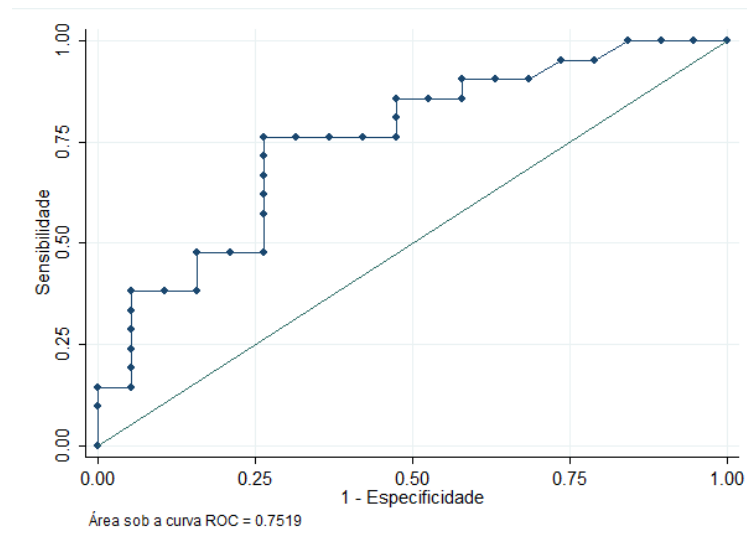


Figura 5 – Curva ROC de biópsia (PO) e APRI

As áreas sobre a curva, a sensibilidade e especificidade para maior ponto de acurácia estão presentes na tabela 4. Os pontos de corte (em inglês cut-off) para resultados positivos do Fibroscan, FIB-4 e APRI foram 10.4, 2.57 e 0.89, respectivamente (tabela 4).

Tabela 4- Avaliação das áreas sob a curva, pontos de corte, sensibilidade, especificidades e acurácia da avaliação das Curvas ROC

Teste	Área ROC	dp	IC 95%	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
Fibroscan	1.000	0.000	0.000-0.131	10.4	100%	100%	100%
FIB4	0.701	0.087	0.534-0.834	2.57	85.71%	52.63%	70%
APRI	0.751	0.078	0.588-0.873	0.89	73.68%	73.68%	75%

5. DISCUSSÃO

Atualmente existem vários genótipos do HCV descritos na literatura, como os 1, 2 e 3 representando cerca de 67% de prevalência se somados.^{2,6} Em uma revisão sistemática, baseada em 41 estudos publicados de 2009 a 2014 envolvendo 19063 adultos, mostrou que o genótipo 1 é o mais comum do HCV, com prevalência variando entre 60%-75% nos pacientes infectados nos estados unidos.²⁹ A maior prevalência deste genótipo não é exclusividade da América do Norte, uma vez que na América latina sua predominância chega a 74,3%, seguida pelo tipo 3 (14,2%) e 2

(10,4%). Uma particularidade do Brasil é o alto número de infecções pelo genótipo 3 em relação aos seus vizinhos, com prevalência de 30,2%, ainda assim fica atrás do genótipo 1 em número de casos.²

A distribuição dos pacientes, segundo a escala Metavir, não demonstrou predominância significativa de nenhum grupo, neste ou nos outros trabalhos verificados.^{30,31,32} Os resultados obtidos se correlacionam com um grande estudo prospectivo feito com 10.473 pacientes, em 2013 (F0 = 11%; F1 = 23%; F2 = 27%; F3 = 17%; F4 = 21%), com significância estatística ($p < 0,05$).³¹

O Fibroscan é um procedimento amplamente estudado pela literatura e demonstra ótimos resultados. Um estudo com 349 pacientes portadores de variadas doenças hepáticas crônicas apresentou valores de AUROC de 0,87 para fibrose severa (F3/F4) e de 0,90 para cirrose hepática.³⁰ Em metanálise realizada em 2008, 35 estudos também analisaram o diagnóstico de fibrose severa, encontrando valores de AUROC de 0.89 (95% CI, 0.88 – 0.91). Outros 38 artigos avaliaram o exame para o diagnóstico de cirrose encontrando AUROC de (95% CI, 0.93– 0.95).³³ Apesar dos bons resultados, o Fibroscan ainda precisa de um consenso nos valores de corte para conseguir classificar os estágios de fibrose hepática.³⁴ Apesar dos trabalhos apresentarem valores significantes para sensibilidade, especificidade e área sob a curva, nenhum obteve correlação perfeita entre os valores, em PKa, e o diagnóstico de fibrose avançada como obtido em nossa amostra.

Em um estudo envolvendo 6 centros médicos nos EUA, a elastografia transitória também se mostrou uma alternativa eficaz no estadiamento de fibrose hepática possuindo boa correlação com o índice Metavir, principalmente com relação a sensibilidade.³⁵ Entretanto quando comparamos os valores de corte para cada estágio de fibrose, a literatura disponível nem sempre corrobora com nossos resultados. Um trabalho realizado com 246 pacientes encontrou valor de corte otimizado para F3 de 7.3 kPa para pacientes com hepatite C crônica, quando os valores foram calibrados para possuir uma melhor especificidade o resultado foi mais próximo do que obtivemos (9,3 kPa).³⁶ Outro estudo com metodologia semelhante encontrou valor de corte otimizado de 8,0 kPa para estágio F3.³⁷

Em 2011, uma metanálise com 40 estudos, totalizando 8739 pacientes, analisou o APRI para o diagnóstico de fibrose, onde 13 desses estudos utilizaram o exame para detectar fibrose avançada (F3/F4). Combinando os resultados, o APRI apresentou AUROC de 0.80. Devido distintos valores de corte entre os estudos,

sensibilidade e especificidade tiveram grandes variações entre os artigos. No ponto de corte otimizado (1.0), os valores de sensibilidade e especificidade foram de 61% (95% CI, 57%-65%) e 64% (61%-66%), respectivamente. Ainda nesse valor de corte, foram encontrados VPP de 55% e VPN de 69%. Quando o valor de corte foi 2,0 e VPP e VPN estimados tiveram valores de 82% e 63% respectivamente.³⁸

Em uma coorte com 2374 biópsias hepáticas foi analisado a capacidade do APRI diferenciar fibrose avançada de fibrose ausente ou moderada, apresentando valor de AUROC semelhante ao artigo anterior, 0.80 (95% CI .78-.82) for APRI. Quando o ponto de corte do exame foi o mesmo que o utilizado em nosso estudo (1.5) o exame obteve 77% de VPP para o diagnóstico de fibrose hepática significativa.^{39,31}

O FIB-4 também é um exame indireto, útil para o diagnóstico de quadros de fibrose avançada (F3/F4), apresentando valor de AUROC de 0,85 (95% CI 0.82-0.89). Além disso demonstrou ótima capacidade de afastar fibrose avançada quando abaixo de 1.45 (VPN=94,7) e de diagnosticar quando atinge valores acima de 3,25, apresentando valores de VPP, especificidade e sensibilidade de 82,1%, 98,2% e 37,6% respectivamente.⁴⁰ O estudo retrospectivo com 119 pacientes infectados pelo HCV, encontraram resultados semelhantes, onde FIB-4 > 3.25 mostrou VPP de 92% para a presença de fibrose significativa (F2/F3/F4) e VPN de 81% quando FIB-4 < 1,45.³⁹

Os valores de *cut-off* obtidos neste estudo, a partir da área sob a curva, demonstrou correlação com um estudo de acurácia em que, tanto o FIB-4 quanto o APRI, apresentaram valores menores em pacientes com fibrose avançada ou cirrose que o preestabelecido na literatura como padrão usado, como por exemplo 2,0 para o FIB-4 e 0,75 para o APRI. Ambos os resultados com uma acurácia maior que 70%.⁴¹

6. CONCLUSÃO

O HCV é um problema importante de saúde pública, muitas vezes com desfechos desagradáveis como a cirrose hepática. Dentre os pacientes infectados nossos resultados mostraram uma prevalência maior do genótipo 1, seguido pelo genótipo 3 e 2, semelhante a epidemiologia encontrada na grande maioria dos estudos.

Do ponto de vista de eficiência dos exames, o Fibroscan apresentou resultados surpreendentes, se qualificando em nossa amostra como melhor preditor de fibrose hepática quando comparado aos demais testes não invasivos, inclusive foi o único exame capaz de estadiar o grau de fibrose de acordo com a classificação Metavir, tornando-o o melhor método de substituição da biópsia. Ou seja, os valores preestabelecidos na literatura, como ponto de corte para diagnóstico de fibrose avançada, tanto para o FIB-4 como APRI, não podem ser utilizados com segurança como alternativas à biópsia hepática, devido risco de pacientes falsos-negativos postergarem o início do tratamento contra o vírus da hepatite C.

Apesar dos bons resultados de correlação, os valores de corte para os graus de fibrose, segundo a classificação Metavir, nem sempre são os mesmos de outros estudos, sendo ainda necessário maior aprofundamento neste tema, para que no futuro exista um consenso bem definido sobre o mesmo.

Quando considerado os valores de corte utilizados no primeiro momento do estudo (Fibroscan: 9.5; APRI: 1.5; e FIB-4: 3.25), além do Fibroscan o APRI mostrou resultados significativos, com especificidade de 95%, tendo ótima capacidade de confirmar o quadro avançado de comprometimento tissular hepático (F3/F4). Entretanto, há a necessidade de reavaliar e promover novos pontos de cortes para que torne o FIB-4 e o APRI mais sensíveis e específicos no diagnóstico seguro de fibrose avançada.

REFERÊNCIAS

1. CORRÊA, S.; BORGES, P. K. O. Hepatite C: aspectos epidemiológicos e clínicos de uma doença silenciosa. **Interbio**, v. 2, n. 1, p. 29-34, 2008.
2. PETRUZZIELLO, Arnolfo et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 34, p. 7824, 2016.
3. AMARAL, Ivanete do Socorro Abraçado et al. Análise do teste apri como marcador não-invasivo de fibrose hepática após tratamento de pacientes com hepatite c crônica. **Rev. para. med**, v. 23, n. 4, 2009.
4. MELO, Luciana Oliveira de Rezende; MONTEIRO, Denise Leite Maia; RODRIGUES, Nádia Cristina Pinheiro. Factors associated with treatment interruption for hepatitis C. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 60, n. 1, p. 29-34, 2014.
5. SEREJO, Fátima. Accuracy of transient elastography (Fibroscan©) for the evaluation of liver fibrosis: Factors of discordances. **Jornal Português de Gastreterologia**, v. 21, p. 91-93, 2014.
6. GUERRA, Juliana Ayres de Alencar Arrais et al. Acoustic radiation force impulse is equivalent to liver biopsy to evaluate liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 52, n. 3, p. 234-238, 2015.
7. FRIEDRICH–RUST, Mireen et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 134, n. 4, p. 960-974. e8, 2008.
8. BEDOSSA, Pierre; POYNARD, Thierry. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 24, n. 2, p. 289-293, 1996.

9. SILVA JUNIOR, Roberto Gomes da et al. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 15-19, 2008.
10. SCHMID, Patrick et al. Progression of liver fibrosis in HIV/HCV co-infection: a comparison between non-invasive assessment methods and liver biopsy. **PloS one**, v. 10, n. 9, p. e0138838, 2015.
11. RIBEIRO, J. E. et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. **Ministério da Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos, Brasília**, 2011.
12. Ministério da saúde, Protocolo. Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções. **Ministério da Saúde do Brasil. Brasília**, 2015.
13. MARTINS, Tatiana; NARCISO-SCHIAVON, Janaína Luz; DE LUCCA SCHIAVON, Leonardo. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 107-112, 2011.
14. BEZERRA, Cristianne Sousa. **Estudo molecular do vírus da hepatite C isolado de pacientes atendidos em hospital de referência em Fortaleza, Ceará**. 2006. Tese de Doutorado.
15. SIMMONDS, Peter. The origin of hepatitis C virus. In: **Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy**. Springer Berlin Heidelberg, 2013. p. 1-15.
16. FARCI, Patrizia et al. Hepatitis C virus–associated fulminant hepatic failure. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 9, p. 631-634, 1996.
17. SEEFF, Leonard B. Natural history of chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, n. 5B, 2002.

18. MANDELL, Gerald L. et al. Mandell. **Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**, v. 2, 2010.
19. CHARLTON, Michael R. et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of established recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: preliminary results of a prospective, multicenter study. **Hepatology**, v. 58, n. 6, p. 1378A, 2013.
20. LONG, DL. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
21. GOLDMAN, L.; SCHAFER, A.L.; **Goldman's Cecil Medicine**. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
22. SEREJO, F. et al. Elastografia hepática transitória: um método não invasivo para avaliação da fibrose em doentes com hepatite C crónica. **Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 14, n. 1, p. 8-15, 2007.
23. POYNARD, Thierry et al. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. In: **Seminars in liver disease**. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
24. SHIHA, Gamal; ZALATA, Khaled. Ishak versus METAVIR: terminology, convertibility and correlation with laboratory changes in chronic hepatitis C. In: **Liver Biopsy**. InTech, 2011.
25. KUCHARCZYK, Mariana et al. Medición no invasiva de la fibrosis hepática: elastografía. Experiencia en 1200 estudios. **Revista argentina de radiología**, v. 76, n. 3, p. 221-227, 2012.
26. MENDES, L. C. et al. Transient elastography and APRI score: looking at false positives and false negatives. Diagnostic performance and association to fibrosis staging in chronic hepatitis C. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 9, 2016. 27.

27. ISHAK, Kamal et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. **Journal of hepatology**, v. 22, n. 6, p. 696-699, 1995.
28. STERLING, Richard K. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. **Hepatology**, v. 43, n. 6, p. 1317-1325, 2006.
29. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. **JAMA**. 2014 Aug 13;312(6):631-40. doi: 10.1001/jama.2014.7085.
30. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, Castain C, Le Bail B, Chermak F, Foucher J, Laurent F, Montaudon M, De Ledinghen V. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. **Journal of Hepatology**. 2014 Sep;61(3):550-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.044.
31. HOLMBERG, Scott D. et al. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. **Clinical infectious diseases**, v. 57, n. 2, p. 240-246, 2013.
32. CRISAN, Dana et al. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assesement in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients. **Hepatitis monthly**, v. 12, n. 3, p. 177, 2012.
33. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. **Gastroenterology**. 2008 Apr;134(4):960-74. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.034.
34. Saludes V, González V, Planas R, Matas L, Ausina V, Martró E. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. **World Journal of Gastroenterology**. 2014 Apr 7;20(13):3431-42. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3431.

35. AFDHAL, NH et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. **Clin Gastroenterol Hepatol**. 2015 Apr;13(4):772-9.e1-3.
36. FERRAIOLI et al. Performance of liver stiffness measurements by transient elastography in chronic hepatitis. **World J Gastroenterol**. 2013 Jan 7;19(1):49-56.
37. VERVEER C et al. Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C. **Liver Int**. 2012 Apr;32(4):622-8.
38. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, Xuan SY. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. **Hepatology**. 2011 Mar;53(3):726-36. doi: 10.1002/hep.24105.
39. Amorim TG, Staub GJ, Lazzarotto C, Silva AP, Manes J, Ferronato Mda G, Shiozawa MB, Narciso-Schiavon JL, Dantas-Correa EB, Schiavon Lde LV. Validation and comparison of simple noninvasive models for the prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis C. **Annals of Hepatology**. 2012 Nov-Dec;11(6):855-61.
40. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. **Hepatology**. 2007 Jul;46(1):32-6.
41. PARANAGUÁ-VEZOZZO, Denise C. et al. Concordance of non-invasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. **World journal of hepatology**, v. 9, n. 8, p. 436, 2017.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa de cunho acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará, intitulada **“Análise dos métodos não invasivos de avaliação de hepática em pacientes portadores de hepatite c crônica no ambulatório de hepatologia da Universidade Estadual do Pará entre os anos de 2014 e 2016, em Belém-PA”**, que tem como objetivo Correlacionar os métodos não invasivos de avaliação hepática com a biópsia em uma série de pacientes com hepatite C crônica atendidos no serviço de hepatologia da Universidade Estadual do Pará.

O trabalho está sendo realizado pelos acadêmicos de Medicina, Marcos Vinícios Rodrigues Dos Santos e Paulo Henrique Cândido Lopes Da Silva sob orientação da Professora Vânia Cristina Ribeiro Brilhante.

Para alcançar os objetivos do estudo, serão coletados os dados clínicos de prontuários e resultados de exames laboratoriais contidos no prontuário dos pacientes acompanhados no ambulatório de hepatologia que apresentarem diagnóstico de Hepatite C.

Os dados de identificação dos pacientes serão confidenciais e os nomes reservados. Os dados obtidos serão utilizados somente para este estudo, sendo os mesmos armazenados pelos pesquisadores principais durante 5 (cinco) anos e após este período, totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução 196/96).

Eu, _____, recebi as informações sobre os objetivos e a importância desta pesquisa de forma clara e concordo em participar do estudo. Declaro que também fui informado:

- Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos assuntos relacionados a esta pesquisa;
- De que minha participação é voluntária e terei a liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo para a minha vida pessoal e nem para o atendimento prestado a mim;
- Fui alertado de que, da pesquisa a se realizar, posso esperar alguns benefícios, tais como: fortalecimento do conhecimento científico local, oferta à sociedade de um melhor entendimento sobre a saúde pública e da atuação do sistema de saúde em relação a doença hepática da qual sou portador;

- Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos e riscos aos pacientes, decorrentes do estudo. Portanto, sempre há risco de informações sigilosas dos prontuários dos participantes da pesquisa serem acessadas por pessoas que não estejam envolvidas na elaboração da mesma e tornarem esses dados públicos. Porém, fui informado de que todas as pessoas envolvidas na execução da pesquisa serão informadas sobre a necessidade de manterem sigilo e responsabilizarem-se pelos prontuários, de modo a não haver prejuízo a nós, pacientes;

- Da garantia que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações serão utilizadas somente para fins científicos do presente projeto de pesquisa;

- Sobre o projeto de pesquisa e a forma como será conduzido e que em caso de dúvida ou novas perguntas poderei entrar em contato com os pesquisadores: Vania Cristina Ribeiro Brilhante, telefone (91)992262233, email: vaniabrilhanteneribeiro@gmail; Marcos Vinicios Rodrigues Dos Santos, telefone (91)980674007, email: marcosvinicios.r@outlook.com; Paulo Henrique Cândido Lopes Da Silva, telefone (94)981540000 e email: paulohcandido@gmail.com.

Também que, se houverem dúvidas quanto a questões éticas, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Joao de Barros Barreto, Rua dos Mundurucus, 4487, pelo telefone (91) 3201-6754

Declaro que recebi cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ficando outra via com o pesquisador.

Belém, ____ de _____ de ____.

Este formulário foi lido para _____
em ____/____/____ pelo _____
enquanto eu estava presente.

Assinatura da testemunha
Nome:

Assinatura da orientadora
Nome: Vania Cristina Ribeiro Brilhante

Assinatura do pesquisador
Nome: Marcos Vinicios R. dos Santos

Assinatura do Pesquisador
Nome: Paulo H. C. L. da Silva

APÊNDICE B – ARTIGO

Análise dos métodos não invasivos de avaliação hepática em pacientes portadores de hepatite C crônica no ambulatório de hepatologia da Universidade Estadual do Pará, entre os anos de 2014 e 2016

Vania Cristina Ribeiro Brilhante¹, Marcos Vinícios Rodrigues dos Santos², Paulo Henrique Cândido Lopes da Silva³, Pamella Fonseca Barbosa⁴

1. Profa. Msc. Assistente da Universidade Federal do Pará
2. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Pará
3. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Pará
4. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Pará

Resumo

Introdução e Objetivos: As doenças hepáticas crônicas, em especial a hepatite C crônica, cursam ou podem cursar de maneira silenciosa durante anos até se manifestarem com complicações como cirrose, hipertensão porta e hepatocarcinoma. Por isso é fundamental fazer um diagnóstico antes destas manifestações. Uma alternativa à biópsia hepática, que é o exame padrão ouro para diagnosticar fibrose, é utilizar métodos não invasivos como o Fibroscan, FIB-4 e APRI em detrimento ao primeiro método. Eles estão sendo cada vez mais usados pelos especialistas, devido baixo custo, acessibilidade e sem riscos adicionais ao paciente. Este estudo tem por objetivo central a correlação da biópsia hepática com os métodos não invasivos de avaliação hepática.

Casuística e Métodos: Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo transversal. A população incluída neste estudo foi atendida em um ambulatório em Belém, Pará, entre janeiro de 2014 e fevereiro de 2016, deveriam atender aos critérios de inclusão e exclusão. O aspecto ético foi baseado por preceitos propostos pelo código de Nuremberg e declaração Helsinque. Na análise estatística, as variáveis qualitativas foram caracterizadas segundo suas frequências absolutas e relativas, utilizando o teste de Shapiro-Will para as variáveis qualitativas e quantitativas. Para avaliação da relação entre os testes não invasivos e a caracterização Metavir, foi usado o teste de Kruskal-Wallis.

Resultados: Dos 97 prontuários analisados, 40 atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. A média de idade dos pacientes incluídos na análise foi de 58,25 (dp = 11,48). Não houve um equilíbrio nos estágios, segundo a classificação Metavir, do grupo estudado. Do total, 21 pacientes apresentavam graus avançados de fibrose hepática (F3 e F4). O Fibroscan obteve 100% na avaliação de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), com significância estatística ($p < 0,001$), diferentemente do FIB-4 e do APRI, que não apresentou valores de

significância. O Fibroscan obteve 1,000 na avaliação da área sob a curva, enquanto FIB-4 e APRI resultaram em 0,701 e 0,751, respectivamente. O acuraria do Fibroscan foi de 100%.

Conclusão: A elastografia transitória se mostrou uma alternativa eficaz no estadiamento de fibrose hepática possuindo boa correlação com o índice Metavir, possuindo excelente sensibilidade e especificidade. Devido distintos valores de corte propostos entre os estudos, a sensibilidade e a especificidade tiveram grandes variações para o FIB-4 e APRI, onde todos os pontos de cortes foram menores que os predefinidos em protocolos nacionais, sendo necessário uma maior discussão sobre a possibilidade de reduzir estes postos para que seja seguro escolher estes métodos em detrimento à biópsia.

Palavras-chaves: vírus da hepatite C, biópsia hepática, elastografia hepática (Fibroscan®), FIB-4, APRI

INTRODUÇÃO

As doenças hepáticas crônicas podem cursar de maneira silenciosa durante anos e algumas complicações (hepatocarcinoma, hipertensão porta) acontecem, principalmente, em pacientes com doença avançada.¹

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é considerada um problema de saúde pública mundial e um dos principais causadores de hepatopatia crônica na atualidade. No Brasil, a prevalência gira em torno de 1,38%.³ Estima-se que cerca de 85% das infecções progrida para doença crônica. Dos pacientes infectados pelo vírus, 20% desenvolvem cirrose e fibrose hepática, e de 3 a 4 % são considerados pacientes em potencial de desenvolvimento de hepatocarcinoma, além de ser uma causa intimamente relacionada à necessidade de transplante hepático.⁴

Diante deste contexto, o diagnóstico precoce das hepatopatias e a avaliação do estado da fibrose hepática possui significativa importância no prognóstico e no manejo clínico dos pacientes, pois a fibrose é um processo dinâmico, de evolução não linear e com possível reversão pela intervenção terapêutica.⁵

Atualmente, a biópsia hepática é considerada o exame padrão-ouro para estadiamento da fibrose em pacientes com hepatopatias crônicas. Ainda assim, esse é um procedimento invasivo, que pode levar a complicações inerentes ao procedimento. Por isso os métodos não invasivos de avaliação hepática, como a Elastografia hepática (Fibroscan), FIB-4 e APRI, são cada vez mais necessários

como forma de diagnosticar fibrose avançada, além de serem baratos, ter fácil acesso e não produzir riscos adicionais aos avaliados.

O Fibroscan consiste em um sistema de ultrassons que verifica as modificações no tecido hepático avaliando a elasticidade do mesmo. Ele é composto por uma sonda transdutora de ultrassons acoplada a um vibrador de baixa frequência. O resultado é expresso em mediana de 10 medições e é calculada pelo software do aparelho, diminuindo assim, a influência do operador.^{7,8}

Os escores APRI e FIB-4 são calculados através das seguintes fórmulas⁹:
 $APRI = \frac{AST (*ULN)}{\text{plaquetas } (10^9 /L)} \times 100$; $FIB-4 = \frac{AST (IU/ml) \times \text{idade}}{\text{plaquetas } (10^9 /L) \times ALT (IU/ml)^{\frac{1}{2}}}$.

Este trabalho tem por objetivo correlacionar a biópsia hepática, utilizando a classificação de Metavir, com os métodos não invasivos de avaliação hepática (FibroScan®, APRI e FIB-4) em uma série de pacientes com hepatite C crônica atendidos no serviço de hepatologia da Universidade Estadual do Pará, Belém, Pará.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo transversal.

POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram avaliados um total de 97 prontuários de pacientes atendidos entre Janeiro de 2014 e Dezembro de 2016, no ambulatório de hepatologia da Universidade Estadual do Pará, em que 40 obtiveram todos os dados para a obtenção deste trabalho e que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão.

Os indivíduos incluídos foram: ambos os sexos, maiores de 18 anos, com diagnóstico laboratorial de alguma hepatopatia, que tivessem realizado biópsia hepática ou elastografia hepática para verificação do grau de fibrose, exames laboratoriais necessários para o APRI e FIB-4 e que estivesse em acompanhamento ambulatorial.

Foram excluídos da pesquisa, menores de 18 anos de idade, prontuários de pacientes com indisponibilidade de dados, coinfectados com HIV, pacientes

admitidos no ambulatório antes ou após o período determinado e/ou que não possuíam diagnóstico de hepatopatia constado em seus respectivos prontuários.

ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho segue os preceitos propostos pelo código de Nuremberg e declaração Helsinque, que rege pesquisas em seres humanos (Res.CNS196/96) do Conselho Nacional de Saúde. Os voluntários estarão cientes da pesquisa realizada, através da assinatura do termo de consentimento, e terão a garantia de sigilo de suas informações pessoais. Os protocolos serão aprovados pelo comitê de ética submetido.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis qualitativas foram caracterizadas segundo suas frequências absolutas e relativas. Para as variáveis quantitativas, verificou-se a distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis quantitativas que respeitavam a distribuição normal (Swilk $p > 0,05$) foram descritas segundo sua média e desvio padrão (dp); as que não respeitavam a distribuição normal (Swilk $p < 0,05$) foram caracterizadas segundo suas medianas e percentil 25%-75%. Para avaliação da relação entre os testes não invasivos e a caracterização Metavir, foi usado o teste de Kruskal-Wallis.

Para a análise da sensibilidade, especificidade, acurácia e demais testes de inferência dos exames não invasivos, foi utilizada a biópsia hepática como teste diagnóstico padrão ouro, em que os pacientes foram divididos em dois subgrupos, segundo a escala de Metavir: com fibrose ausente ou inicial (F0, F1 e F2), ou com fibrose avançada (F3 e F4). As avaliações foram realizadas por meio de pontos de corte preestabelecidos pelo PCDT 2015 (quadro 1).⁹ Além disso, foram avaliados novos pontos e corte segundo curva ROC e área sob a curva.

Quadro 1 - Detecção do grau de comprometimento hepático segundo valor de Fibroscan, APRI e FIB-4.

Estadiamento	FibroScan (KPa)	APRI	FIB-4
F0/F1/F2	<9,5	<1,5	<3,25
F3/F4	>9,5	>1,5	>3,25

RESULTADOS

Dos 97 prontuários analisados, 40 atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. A média de idade dos pacientes incluídos na análise foi de 58,25 (dp = 11,48). Houve leve predomínio do sexo feminino (55%). Dentre os genótipos do VHC identificados, o mais prevalente foi o genótipo 1 (55,88). Sete prontuários não continham informações de genótipo. O estadiamento, de acordo com o grau de fibrose hepática, demonstrou frequência discretamente maior dos pacientes nos estádios mais avançados, que corresponde a F3 e F4 de Metavir (52,5%). Não houve predomínio absoluto de nenhum dos estágios da classificação Metavir (Tabela 1).

Tabela 1- Características gerais da amostra segundo frequência absoluta (n) e frequência relativa (%).

Característica	N	%
Sexo		
Masculino	18	45
Feminino	22	55
Genótipo		
Sem genótipo	7	20,59
1	19	55,88
2	2	5,88
3	6	17,65
Graus de fibrose		
Avançado ou cirrose	21	52,5
Ausente a moderado	19	47,5
Metavir		
F0	4	10,00
F1	10	25,00
F2	5	12,50
F3	10	25,00
F4	11	27,50

A análise de teste Sreening demonstrou uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de 100% para o

Fibroscan, contrastando com FIB4 e apri, que não revelaram sensibilidade, VPP ou VPN significantes na avaliação de fibrose avançada. A especificidade do APRI foi de 95% (tabela 2).

Tabela 2 - Avaliação da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN em relação ao diagnóstico por biópsia, Belém, 2014 a 2016.

Teste	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	p*
Fibroscan	100%	100%	100%	100%	<0,001
FIB-4	48%	79%	71%	58%	0,105
APRI	33%	95%	88%	56%	0,046

* Teste exato de Fisher; VPP- Valor Preditivo Positivo; VPN- Valor preditivo negativo

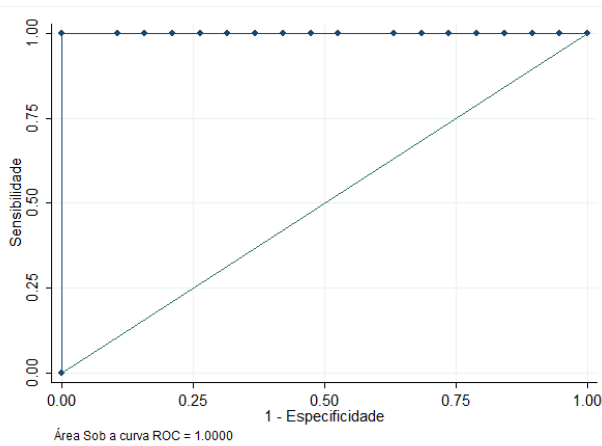
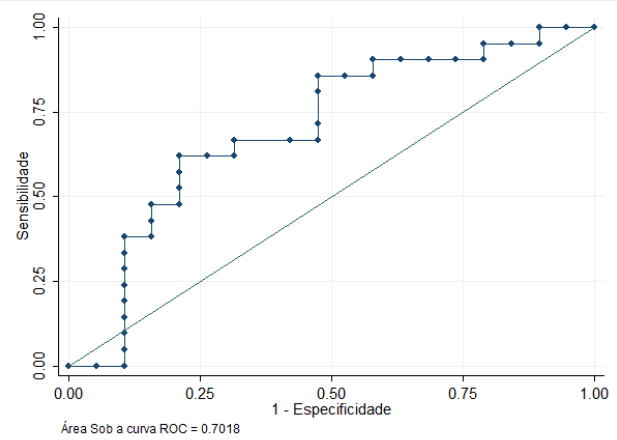
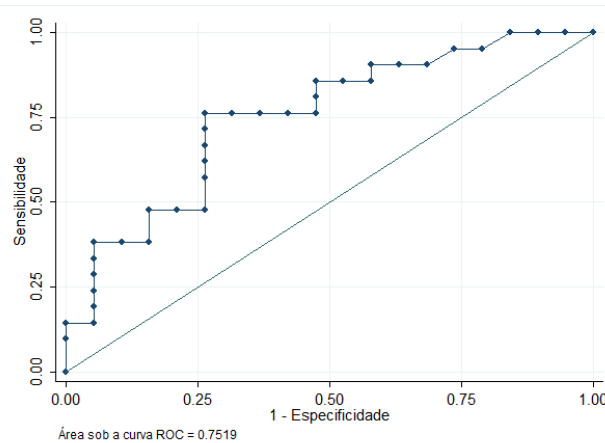
A classificação Metavir apresentou associação significativa ($p = 0,001$) com valores de mediana e percentil 25-75% encontrados no Fibroscan: F0 (4.2; 3.5-4.45), F1 (5.95; 5.8-6.4), F2 (8.5; 8.3-8.6), F3 (11.3; 10.7-11.6), F4 (21.8; 13.8-26.6). O FIB-4 e APRI não mostraram significância estatística (tabela 3).

Tabela 3- Avaliação das medianas de Fibroscan, FIB4 e APRI segundo classificação de Metavir, Belém, 2014 a 2016.

Metavir	Fibroscan		p*	FIB-4		p*	APRI		p*
	Mediana	p25%-75%		Mediana	p25%-75%		Mediana	p25%-75%	
F0	4.2	3.5-4.45	0.001	2.26	1.82-5.52	0.099	0.4	0.32-0.82	0.052
F1	5.95	5.8-6.4		1.70	0.75-2.48		0.62	0.4-0.86	
F2	8.5	8.3-8.6		2.41	2.06-2.51		0.7	0.53-1.21	
F3	11.3	10.7-11.6		2.30	2.12-4.11		1.09	0.64-1.31	
F4	21.8	13.8-26.6		3.59	2.57-6.56		1.46	0.89-2.12	

*Teste de Kruskal-Wallis

A avaliação da sensibilidade e área sobre a curva para determinação da acurácia foi avaliada por meio da curva ROC nas imagens 3, 4 e 5.

Figura 3 – Curva ROC de biópsia (PO) e Fibroscan**Figura 4** – Curva ROC de biópsia (PO) e FIB-4**Figura 5** – Curva ROC de biópsia (PO) e APRI

As áreas sobre a curva, a sensibilidade e especificidade para maior ponto de acurácia estão presentes na tabela 4. Os pontos de corte (em inglês cut-off) para resultados positivos do Fibroscan, FIB-4 e APRI foram 10.4, 2.57 e 0.89, respectivamente (tabela 4).

Tabela 4- Avaliação das áreas sob a curva, pontos de corte, sensibilidade, especificidades e acurácia da avaliação das Curvas ROC

Teste	Área ROC	dp	IC 95%	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
Fibroscan	1.000	0.000	0.000-0.131	10.4	100%	100%	100%
FIB4	0.701	0.087	0.534-0.834	2.57	85.71%	52.63%	70%
APRI	0.751	0.078	0.588-0.873	0.89	73.68%	73.68%	75%

DISCUSSÃO

Atualmente existem vários genótipos do HCV descritos na literatura, com os 1, 2 e 3 representando cerca de 67% de prevalência se somados.^{2,6} Em uma revisão sistemática, baseada em 41 estudos publicados de 2009 a 2014 envolvendo 19063 adultos, mostrou que o genótipo 1 é o mais comum do HCV, com prevalência variando entre 60%-75% nos pacientes infectados nos estados unidos.¹⁰ A maior prevalência deste genótipo não é exclusividade da América do Norte, uma vez que na América latina sua predominância chega a 74,3%, seguida pelo tipo 3 (14,2%) e 2 (10,4%). Uma particularidade do Brasil é o alto número de infecções pelo genótipo 3 em relação aos seus vizinhos, com prevalência de 30,2%.²

A distribuição dos pacientes, segundo a escala metavir, não demonstrou predominância significativa de nenhum grupo, neste ou nos outros trabalhos verificados.^{11,12,13} Os resultados obtidos se correlacionam com um grande estudo prospectivo feito com 10.473 pacientes, em 2013 (F0 = 11%; F1 = 23%; F2 = 27%; F3 = 17%; F4 = 21%), com significância estatística ($p < 0,05$).¹²

O FibroScan é um procedimento amplamente estudado pela literatura e demonstra ótimos resultados. Um estudo com 349 pacientes portadores de variadas doenças hepáticas crônicas apresentou valores de AUROC de 0,87 para fibrose severa (F3/F4) e de 0,90 para cirrose hepática.¹¹ Uma metanálise realizada em 2008, 35 estudos também analisaram o diagnóstico de fibrose severa, encontrando valores de AUROC de 0.89 (95% CI, 0.88 – 0.91). Outros 38 artigos avaliaram o exame para o diagnóstico de cirrose encontrando AUROC de (95% CI, 0.93– 0.95).¹⁴ Apesar dos bons resultados, o Fibroscan ainda precisa de um consenso nos valores de corte para conseguir classificar os estágios de fibrose hepática.¹⁵ Apesar dos trabalhos apresentarem valores significantes para sensibilidade, especificidade e área sob a curva, nenhum obteve correlação perfeita entre os valores, em PKa, e o diagnóstico de fibrose avançada como obtido neste presente estudo.

Em um estudo envolvendo 6 centros médicos nos EUA, o fibroscan também se mostrou uma alternativa eficaz no estadiamento de fibrose hepática possuindo boa correlação com o índice Metavir, principalmente com relação a sensibilidade.¹⁶ Entretanto quando comparamos os valores de corte para cada estágio de fibrose, a literatura disponível nem sempre corrobora com nossos resultados. Um trabalho realizado com 246 pacientes encontrou valor de corte otimizado para F3 de 7.3 kPa para pacientes com hepatite C crônica, quando os valores foram calibrados para possuir uma melhor especificidade o resultado foi mais próximo do que obtivemos

(9,3 kPa).¹⁷ Outro trabalho com metodologia semelhante encontrou valor de corte otimizado de 8,0 kPa para estágio F3.¹⁸ Apesar dos bons resultados, o Fibroscan ainda precisa de um consenso nos valores de corte para conseguir classificar os estágios de fibrose hepática.¹⁵ Apesar dos trabalhos apresentarem valores significantes para sensibilidade, especificidade e área sob a curva, nenhum obteve correlação perfeita entre os valores, em PKa, e o diagnóstico de fibrose avançada como obtido neste presente estudo.

Em 2011, uma metanálise com 40 estudos, totalizando 8739 pacientes, analisou o APRI para o diagnóstico de fibrose, onde 13 desses estudos utilizaram o exame para detectar fibrose avançada (F3/F4). Combinando os resultados, o APRI apresentou AUROC de 0.80. Devido distintos valores de corte entre os estudos, sensibilidade e especificidade tiveram grandes variações entre os artigos. No ponto de corte otimizado (1.0), os valores de sensibilidade e especificidade foram de 61% (95% CI, 57%-65%) e 64% (61%-66%), respectivamente. Ainda nesse valor de corte, foram encontrados VPP de 55% e VPN de 69%. Quando o valor de corte foi 2,0 e VPP e VPN estimados tiveram valores de 82% e 63% respectivamente.¹⁹

Em uma coorte com 2374 biópsias hepáticas foi analisado a capacidade do APRI diferenciar fibrose avançada de fibrose ausente ou moderada, apresentando valor de AUROC semelhante ao artigo anterior, 0.80 (95% CI .78-.82) for APRI. (Holmberg et al, 2013). Quando o ponto de corte do exame foi o mesmo que o utilizado em nosso estudo (1.5) o exame obteve 77% de VPP para o diagnóstico de fibrose hepática significativa.²⁰

O FIB-4 também é um exame indireto, útil para o diagnóstico de quadros de fibrose avançada (F3/F4), apresentando valor de AUROC de 0,85 (95% CI 0.82-0.89). Além disso demonstrou ótima capacidade de afastar fibrose avançada quando abaixo de 1.45 (VPN=94,7) e de diagnosticar quando atinge valores acima de 3,25, apresentando valores de VPP, especificidade e sensibilidade de 82,1%, 98,2% e 37,6% respectivamente.²¹ O estudo retrospectivo com 119 pacientes infectados pelo HCV, encontraram resultados semelhantes, onde FIB-4 > 3.25 mostrou VPP de 92% para a presença de fibrose significativa (F2/F3/F4) e VPN de 81% quando FIB-4 < 1,45.²⁰

Os valores de *cut-off* obtidos neste estudo²², a partir da área sobre a curva, demonstrou correlação com um estudo de acurácia em que, tanto o FIB-4 quanto o APRI, apresentaram valores menores em pacientes com fibrose avançada ou

circorre que o preestabelecido na literatura como padrão usado, como por exemplo 2,0 para o FIB-4 e 0,75 para o APRI. Ambos os resultados com uma acurácia maior que 70%.

CONCLUSÃO

Do ponto de vista de eficiência dos exames, o Fibroscan apresentou resultados surpreendentes, se qualificando como melhor preditor de fibrose hepática quando comparado aos demais testes não invasivos, inclusive foi o único exame capaz de estadiar o grau de fibrose de acordo com a classificação METAVIR, tornando-o o melhor método de substituição da biópsia. Ou seja, os valores preestabelecidos na literatura, como ponto de corte para diagnóstico de fibrose avançada, tanto para o FIB-4 como APRI, não permitem serem utilizados com segurança como alternativas à biópsia hepática, devido risco de pacientes falsos-negativos postergarem o início do tratamento contra o vírus da hepatite C.

Apesar dos bons resultados de correlação, os valores de corte para os graus de fibrose, segundo a classificação Metavir, nem sempre são os mesmos de outros estudos, sendo ainda necessário maior aprofundamento neste tema, para que no futuro exista um consenso bem definido sobre o mesmo.

Quando considerado os valores de corte utilizados no primeiro momento do estudo (FibroScan: 9.5; APRI: 1.5; e FIB-4: 3.25), além do FibroScan o APRI mostrou resultados significativos, com especificidade de 95%, tendo ótima capacidade de excluir o quadro avançado de comprometimento tissular hepático (F3/F4). Entretanto, há a necessidade de reavaliar e promover novos pontos de cortes para que torne o FIB-4 e o APRI mais sensíveis e específicos no diagnóstico seguro de fibrose avançada.

REFERÊNCIAS

1. CORRÊA, S.; BORGES, P. K. O. Hepatite C: aspectos epidemiológicos e clínicos de uma doença silenciosa. **Interbio**, v. 2, n. 1, p. 29-34, 2008.
2. PETRUZZIELLO, Arnolfo et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 34, p. 7824, 2016.

3. AMARAL, Ivanete do Socorro Abraçado et al. Análise do teste apri como marcador não-invasivo de fibrose hepática após tratamento de pacientes com hepatite c crônica. **Rev. para. med**, v. 23, n. 4, 2009.
4. MELO, Luciana Oliveira de Rezende; MONTEIRO, Denise Leite Maia; RODRIGUES, Nádia Cristina Pinheiro. Factors associated with treatment interruption for hepatitis C. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 60, n. 1, p. 29-34, 2014.
5. SEREJO, Fátima. Accuracy of transient elastography (Fibroscan©) for the evaluation of liver fibrosis: Factors of discordances. **Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 21, p. 91-93, 2014.
6. GUERRA, Juliana Ayres de Alencar Arrais et al. Acoustic radiation force impulse is equivalent to liver biopsy to evaluate liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 52, n. 3, p. 234-238, 2015.
7. FRIEDRICH–RUST, Mireen et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 134, n. 4, p. 960-974. e8, 2008.
8. BEDOSSA, Pierre; POYNARD, Thierry. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 24, n. 2, p. 289-293, 1996.
9. Ministério da saúde, Protocolo. Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. **Ministério da Saúde do Brasil. Brasília**, 2015.
10. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. **JAMA**. 2014 Aug 13;312(6):631-40. doi: 10.1001/jama.2014.7085.
11. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, Castain C, Le Bail B, Chermak F, Foucher J, Laurent F, Montaudon M, De Ledinghen V. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. **Journal of Hepatology**. 2014 Sep;61(3):550-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.044.
12. HOLMBERG, Scott D. et al. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. **Clinical infectious diseases**, v. 57, n. 2, p. 240-246, 2013.
13. CRISAN, Dana et al. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assesement in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients. **Hepatitis monthly**, v. 12, n. 3, p. 177, 2012.

14. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. **Gastroenterology**. 2008 Apr;134(4):960-74. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.034.
15. Saludes V, González V, Planas R, Matas L, Ausina V, Martró E. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. **World Journal of Gastroenterology**. 2014 Apr 7;20(13):3431-42. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3431.
16. AFDHAL, NH et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. **Clin Gastroenterol Hepatol**. 2015 Apr;13(4):772-9.e1-3.
17. FERRAIOLI et al. Performance of liver stiffness measurements by transient elastography in chronic hepatitis. **World J Gastroenterol**. 2013 Jan 7;19(1):49-56.
18. VERVEER C et al. Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C. **Liver Int**. 2012 Apr;32(4):622-8.
19. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, Xuan SY. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. **Hepatology**. 2011 Mar;53(3):726-36. doi: 10.1002/hep.24105.
20. Amorim TG, Staub GJ, Lazzarotto C, Silva AP, Manes J, Ferronato Mda G, Shiozawa MB, Narciso-Schiavon JL, Dantas-Correa EB, Schiavon Lde L Validation and comparison of simple noninvasive models for the prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis C. **Annals of Hepatology**. 2012 Nov-Dec;11(6):855-61.
21. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. **Hepatology**. 2007 Jul;46(1):32-6.
22. PARANAGUÁ-VEZOZZO, Denise C. et al. Concordance of non-invasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. **World journal of hepatology**, v. 9, n. 8, p. 436, 2017.