



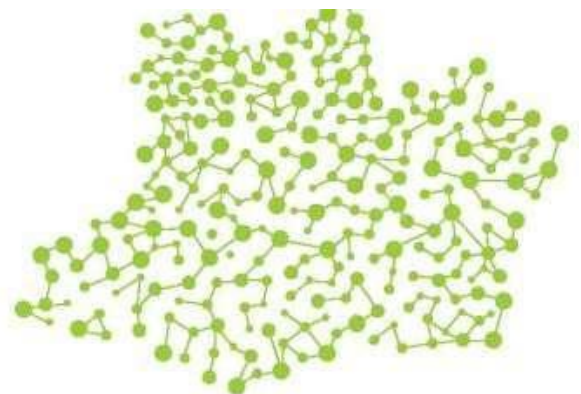
**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS  
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL  
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**



**SCORES APRI E FIB 4 NA AVALIAÇÃO DA REGRESSÃO DA  
FIBROSE HEPÁTICA APÓS O USO DE ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA  
(DAAs), EM PACIENTES HEPATOPATAS CRÔNICOS PELO VÍRUS  
DA HEPATITE C (HCV) ATENDIDOS EM UMA UNIDADE TERCIÁRIA  
DE SAÚDE EM MANAUS, AMAZONAS**

**THIAGO SILVEIRA PAIVA**

**MANAUS  
2020**



**THIAGO SILVEIRA PAIVA**

**SCORES APRI E FIB 4 NA AVALIAÇÃO DA REGRESSÃO DA  
FIBROSE HEPÁTICA APÓS O USO DE ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA  
(DAAs), EM PACIENTES HEPATOPATAS CRÔNICOS PELO VÍRUS DA  
HEPATITE C (HCV) ATENDIDOS EM UMA UNIDADE TERCIÁRIA DE  
SAÚDE EM MANAUS, AMAZONAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado para obtenção do título de *Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas*.

Orientador: Prof. Dr. Wornei Silva Miranda Braga

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Tapajós Araújo

**MANAUS  
2020**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Paiva, Thiago Silveira

Scores APRI e FIB 4 na Avaliação da Regressão da Fibrose Hepática após o uso de Antivirais de Ação Direta (DAA), em Pacientes Hepatopatas Crônicos pelo Vírus da Hepatite C (HCV) atendidos em uma unidade terciária de saúde em Manaus, Amazonas. Thiago Silveira Paiva – Manaus, AM, 2020.  
xiv. 49f.

Dissertação (Mestrado) - Pós Graduação em Medicina Tropical - Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas  
Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2020.  
Inclui bibliografia  
Orientador(a): Braga, Wornei Silva Miranda  
Coorientador(a): Araújo, Marcelo Tapajós

1. Scores APRI e FIB 4. 2. Antivirais de ação direta. 3. Regressão da Fibrose Hepática. 4. Hepatopatas crônicos. 5. Vírus da hepatite C.  
I. Braga, Wornei Silva Miranda (Orient.). II. Araújo, Marcelo Tapajós Araújo (Coorient.).  
III. Universidade do Estado do Amazonas.  
IV. Scores APRI e FIB 4 na Avaliação da Regressão da Fibrose Hepática após o uso de Antivirais de Ação Direta (DAA), em Pacientes Hepatopatas Crônicos pelo Vírus da Hepatite C (VHC) atendidos em uma unidade terciária de saúde

**FOLHA DE JULGAMENTO****SCORES APRI E FIB 4 NA AVALIAÇÃO DA REGRESSÃO DA FIBROSE HEPÁTICA APÓS O USO DE ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA (DAAs), EM PACIENTES HEPATOPATAS CRÔNICOS PELO VÍRUS DA HEPATITE C (HCV) ATENDIDOS EM UMA UNIDADE TERCIÁRIA DE SAÚDE EM MANAUS, AMAZONAS****THIAGO SILVEIRA PAIVA**

**“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.**

**Banca Julgadora:**

---

**Presidente**

---

**Membro**

---

**Membro**

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus queridos e amados pais Ana das Graças Silveira Paiva e Jerônimo Lino de Paiva

A minha amada esposa Thelma Silva de Araújo e aos meus amados filhos Thiago Silveira Paiva Filho e Mariana Silveira Paiva de Araújo pela inspiração diária e por compartilharem ativamente dos meus sonhos.

## AGRADECIMENTOS

À Deus nosso grande “Pai” fonte de força e fé.

À Nossa Senhora das Graças, São Francisco de Assis, São José Operário e ao Divino Pai Eterno exemplos de fé e esperança.

Aos os meus pais Jerônimo Lino de Paiva e Ana das Graças Silveira Paiva pela vida, paz, fé, força, alegria, bondade, amor, esperança, perseverança, oportunidades, trabalho, inteligência, serenidade, milagres e ensinamentos diários.

À Universidade do Estado do Amazonas (UEA), professores e diretores da Escola de Ciências da Saúde (ESA).

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical sempre acreditando no desenvolvimento e potencial das pessoas que vivem no Amazonas.

Ao meu orientador Prof. Dr. Wornei Silva Miranda Braga pela acolhida, generosidade em aceitar compartilhar seus relevantes conhecimentos e experiências no tema Hepatites, pelo trabalho constante e dedicação para realização deste projeto. Obrigado pela compreensão e apoio nos momentos difíceis pessoais, e por acreditar no projeto.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Macelo Tapajós Araújo pelo incentivo, idéias e apoio constante para realização deste projeto.

À Dra. Márcia da Costa Castilho pela acolhida, sensibilidade, ensinamentos e dedicação na construção deste projeto bem como pela dedicação à Gerência de Virologia da FMT-HVD. Agradeço à toda a equipe do laboratório de Virologia pela acolhida.

À Dra. Arlene dos Santos Pinto pelos ensinamentos, companheirismo e ideias para realização deste projeto.

Ao meu amigo e irmão Prof. Dr. Cristiano Silveira Paiva pelo companheirismo, ensinamentos e motivação em todas as etapas de minha vida pessoal e profissional.

Aos docentes do PPGMT pela motivação diária e ensinamentos científicos transmitidos nas disciplinas em especial ao Prof. Dr. Jorge Augusto de Oliveira Guerra pelo apoio, ideias e incentivo constante para a realização deste trabalho.

Agradeço às secretárias do PPGMT Sra. Maria da Conceição Tufic, Altariza Monteiro pela dedicação, disponibilidade e paciência.

Aos colegas do mestrado pelo companheirismo durante toda esta jornada.

À Coordenação de DST/AIDS e Hepatites e Enfa. Josana Oliveira Figueiredo pelo apoio.

À Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) por permitir a execução do projeto no Ambulatório de Hepatologia, à Enfa. Roberta Cristina Lima Danielli e equipe por todo apoio; ao Laboratório de Análises Clínicas; ao Hospital-Dia -equipe médica e de enfermagem.

## **DECLARAÇÃO DE AGÊNCIAS FINANCIADORAS**

Este projeto não teve financiamento de agências financiadoras.



## RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite C é importante causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular sendo, atualmente, a principal causa de indicação de transplante hepático em vários países, constituindo assim, um grave problema de saúde pública mundial. A história natural da hepatite C é marcada pela evolução silenciosa onde muitas vezes a doença é diagnosticada décadas após a infecção. Os sinais e sintomas são comuns as doenças parenquimatosas crônicas do fígado e costumam a se manifestar apenas em fases mais avançadas da doença. Essas características também afetam negativamente o diagnóstico da infecção, contribuindo para um grande número de portadores assintomáticos desconhecidos em todo o mundo. O objetivo principal do tratamento da hepatite C é a erradicação do vírus, alcançada em mais de 90% dos pacientes que atingem a resposta virológica sustentada (RVS), sendo esta, definida como a indetectabilidade do HCV-RNA ( $< 50$  UI/mL) por técnica molecular de ensaio sensível, na 12<sup>a</sup> ou 24<sup>a</sup> semana de seguimento pós-tratamento, conforme o regime terapêutico instituído. O uso da biópsia hepática para avaliar o estadiamento do grau de fibrose continua sendo o padrão-ouro, contudo pode apresentar riscos durante e após o procedimento, além do elevado custo. Diante disso, a OMS sugeriu o uso dos scores APRI e FIB 4 em substituição à biópsia hepática para avaliar a fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite C crônica, visto que os exames têm baixo custo e isento de riscos. **OBJETIVOS:** Avaliar os aspectos evolutivos da fibrose hepática através dos scores APRI e FIB 4, no paciente hepatopata crônico, respondedor ao tratamento para o HCV com drogas antivirais de ação direta em pacientes da demanda espontânea do ambulatório de hepatopatias da FMT- HVD antes e após tratamento. **MÉTODOS:** Foi realizado estudo descritivo, retrospectivo, observacional após a análise de prontuários eletrônico *IDoctor®*, no período de setembro de 2015 a setembro de 2016. O grau de fibrose foi definido conforme o PCDT 2019: fibrose significativa com valores de APRI  $\geq 1,5$  e FIB 4  $\geq 3,25$ ; ausência de fibrose com APRI  $< 0,5$  e FIB 4  $< 1,45$ . Os pacientes que não se enquadravam na classificação foram definidos com indeterminados. Foi realizada a correlação entre a melhora da fibrose e as variáveis: genótipo, idade, gênero e tratamento prévio. Os dados foram analisados através do Programa SPSS versão 20.0, percentuais, intervalos de confiança de 95%, média, mediana e desvios padrões foram calculados. **RESULTADOS:** Foram selecionados 50 pacientes atendidos no Ambulatório de hepatopatias da FMT-HVD; 54% (27/50) eram do sexo masculino; idade média de 60 anos; em 78% (39/50) apresentavam o genótipo 1 do HCV; Dos selecionados, 70% (35/50) apresentavam falha de tratamento clínico para outro esquema medicamentoso. Com relação ao grau de fibrose antes do tratamento, 52% (26/50) apresentavam fibrose avançada no score APRI e 58% (29/50) no score FIB 4. No pós tratamento, 20% (10/50) apresentavam fibrose avançada no score APRI e 46% (23/50) no score FIB 4. **CONCLUSÃO:** Ambos os scores (APRI e FIB 4) podem ser utilizados para avaliar o estadiamento da fibrose hepática e auxiliar os profissionais de saúde na prática diária, porém alguns resultados podem estar na zona indeterminada. Neste caso se faz necessário a realização de testes complementares para melhor definição do grau de fibrose.

**PALAVRAS CHAVES:** Vírus da hepatite C; Hepatopatia crônica; Fibrose hepática; Drogas antivirais de ação direta; Scores APRI e FIB4.

## ABSTRACT

Infection with hepatitis C virus is a major cause of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma is currently the leading cause of liver transplantation indication in several countries, thus creating a serious problem of global public health. The natural history of hepatitis C is marked by silent evolution where often the disease is diagnosed decades after infection. The signs and symptoms are common chronic parenchymal liver diseases and tend to manifest only in advanced stages of the disease. These characteristics also negatively affect the diagnosis of infection, contributing to a large number of asymptomatic carriers unknown worldwide. The main goal of hepatitis C treatment is to eradicate the virus, reached in more than 90% of patients who achieve sustained viral response (SVR), which is defined as the detectability of HCV-RNA ( $<50$  IU / ml ) molecular sensitive assay technique, in 12th or 24th week post-treatment follow-up, according to the established regimen. The use of liver biopsy to evaluate staging the degree of fibrosis remains the gold standard, but can pose risks during and after the procedure, in addition to the high cost. Therefore, the WHO has suggested the use of APRI and FIB 4 scores will replace liver biopsy to assess liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C, since the tests are inexpensive and risk-free. **OBJECTIVES:** To assess the evolutionary aspects of liver fibrosis scores through the APRI and FIB 4, chronic liver disease patient responder to treatment for HCV antiviral drugs with direct action the development of liver cancer and all other causes of morbidity and mortality. The use of liver biopsy to evaluate staging the degree of fibrosis remains the gold standard, but can pose risks during and after the procedure, in addition to the high cost. Therefore, the WHO has suggested the use of APRI and FIB 4 scores will replace liver biopsy to assess liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C, since the tests are inexpensive and risk-free. **METHODS:** We conducted descriptive, retrospective, observational after analysis of electronic medical records *iDoctor*<sup>®</sup> from September 2015 to September 2016. The degree of fibrosis was defined as PCPT 2019: significant fibrosis with APRI values  $\geq 1.5$  and FIB 4  $\geq 3.25$ ; no fibrosis with APRI  $< 0.5$  and FIB 4  $< 1.5$ . Patients who did not fit in the classification were defined undetermined. the correlation was performed between the improvement of fibrosis and the variables genotype, age, gender, and previous treatment. **RESULTS:** We selected for the study 50 patients seen in liver diseases Clinic of FMT-HVD, of which 27 (54%) were male. The average age of patients was 60 years. The genotype 1 infection was the most prevalent,  $n = 39$  (78%). Of the 50 patients, 35 (70%) had clinical treatment failure in another drug regimen. Regarding the degree of fibrosis prior to treatment 26 (52%) had advanced fibrosis score APRI and 29 (58%) of the FIB 4. In score after treatment 10 patients (20%) had advanced fibrosis score and APRI 23 (46 %) in FIB 4 score. the results were presented as percentage, confidence interval 95%, mean, median and standard deviation. Data were analyzed using SPSS version 20.0. **CONCLUSION:** Both scores (APRI and FIB 4) can be used to evaluate the staging of liver fibrosis and assist health professionals in daily practice, however some results may be the indeterminate zone. In this case the conducting additional tests to better definition of the degree of fibrosis is required.

**KEY WORDS:** Hepatitis C virus, chronic liver disease; liver fibrosis; Antiviral drugs direct action (DAAs); Scores APRI and FIB4.

## RESUMO LEIGO

O vírus da hepatite C (HCV) é um vírus que causa inflamação no fígado responsável por um dos tipos de hepatites que se conhece. Se não for tratada pode levar, em alguns anos, à cirrose hepática. Ele é transmitido pelo contato direto ou indireto com sangue contaminado e pelo sexo sem preservativo. Esse estudo teve o objetivo de mostrar como estava a doença no fígado de alguns pacientes com hepatite C crônica, através de exames de sangue realizados antes e após o fim do tratamento com novas medicações utilizadas no tratamento da Hepatite C, que procuraram atendimento médico na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, em Manaus-Amazonas, no período de setembro de 2015 a setembro de 2016 e avaliados através das medidas dos índices APRI e FIB 4, que utilizam os resultados desses exames de sangue. Foram também avaliados outros exames de sangue, a ultrassonografia de abdome superior e a endoscopia digestiva alta. Nos resultados dos 50 pacientes avaliados pelo estudo, a maioria são homens e adultos, que nasceram no interior do estado do Amazonas e que atualmente residem em Manaus. Observou-se que pela avaliação das medidas do índice APRI que em 26 pacientes 52% dos casos apresentavam indícios de cirrose hepática com redução deste número para 10 pacientes (20%). E em 29 pacientes (58%) houve redução para 23 pacientes (46%) pela medida do FIB 4. As medidas APRI e FIB 4 que medem o grau de fibrose do fígado, através de valores dos resultados no exame de sangue para medida do APRI e associado idade para medida do FIB4 dos pacientes com doença no fígado foram um bom parâmetro para determinar se existe ou não cirrose hepática.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: (A) Número de pacientes de acordo com o score APRI categorias antes e (B) depois do tratamento com DAAs. ....17
- Figura 2: (A) Número de pacientes de acordo com o score FIB-4 index categorias antes e (B) depois do tratamento com DAAs.....17

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: População do estudo, características clínicas e demográficas dos pacientes avaliados .....	12
Tabela 2: APRI score e variáveis associadas ao sexo e genótipos do VHC .....	14
Tabela 3: Index FIB-4 e variação associada ao sexo e genótipos do VHC .....	15
Tabela 4: Diferença entre as médias dos scores APRI e FIB-4 antes e depois do tratamento com DAAs .....	16
Tabela 5: Distribuição do score APRI e FIB-4 index antes e depois do tratamento com DAAs .....	16
Tabela 6: Distribuição de idade por score APRI e index FIB-4. Categorias antes e depois do tratamento com DAAs .....	18

**LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDAS**

HCV- Vírus da hepatite C

CH- Cirrose hepática

VE- Varizes esofágicas

HP- Hipertensão portal

kPa- Quilopascals

EE- Escleroterapia endoscópica

LEVE- Ligadura elástica de varizes esofágicas

RV- Resposta virológica

RVS- Resposta virológica sustentada

FMT-HVD – Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado

PCR- Reação de cadeia da polimerase

RNA- Ácido ribonucleico

DAAs – Antivirais de ação direta

APRI- AST to platelet ratio index

FIB 4- Fibrosis 4

AST- Aspartato Aminotransferase

ALT- Alanino Aminotransferase

DCV- Daclatasvir

SOF- Sofosbovir

OMS- Organização Mundial de Saúde

PCDT- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. JUSTIFICATIVA .....	8
3. OBJETIVOS .....	9
3.1. Geral.....	9
3.2. Específicos.....	9
4. PACIENTES E MÉTODOS .....	10
4.1. Modelo de estudo .....	10
4.2. Definição de caso .....	10
4.3. Seleção dos pacientes.....	10
4.3.1. Critério de Inclusão: .....	10
4.3.2. Critério de não inclusão:.....	10
4.3.3. Critérios de exclusão:.....	10
4.4. Procedimentos: .....	10
4.5. Plano Analítico .....	11
4.6. Questões éticas .....	11
5. RESULTADOS.....	12
6. DISCUSSÃO .....	19
7. CONCLUSÃO .....	25
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
9. ANEXOS.....	31
9.1. Ficha de coleta de dados .....	31
9.2. Orçamento detalhado .....	32
9.3. Recursos humanos/equipe .....	32
9.4. Parecer consubstanciado do CEP FMT – HVD .....	33

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C é importante causa de hepatite crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular destacando-se entre as hepatites virais como uma das principais indicações de transplante hepático no mundo (1, 2, 3). Estima-se que mundialmente mais de 71 milhões de pessoas apresentam infecção crônica pelo HCV, sendo relevante neste grupo o número de pessoas que desconhecem esta condição (4). Estima-se que esta infecção seja responsável por 399.000 mortes por ano de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (5).

Existe grande variação na prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C de acordo com a região geográfica estudada, refletindo não só características epidemiológicas distintas entre as populações, mas diferenças nas metodologias utilizadas para a realização das estimativas. Apesar dos dados escassos, estimativas indicam que o Brasil é um país com prevalência intermediária, variando entre 1 e 2% (4, 6).

Os principais fatores de risco para a infecção pelo HCV são a transfusão de hemoderivados de doadores não rastreados para antígenos do vírus da hepatite C, uso de drogas intravenosas, transplante de órgãos, hemodiálise, transmissão vertical, exposição sexual e ocupacional (4, 7). Pela ausência de vacina ou profilaxia pós-exposição eficaz, o foco principal da prevenção está no reconhecimento e controle desses fatores de risco (3, 4, 7).

Em 1989, mediante sucessivos estudos de biologia molecular, CHOO *et al.* Identificaram o genoma do agente viral responsável por quase 90% das hepatites pós transfusionais denominada Não A e Não B. Tal agente foi denominado de vírus da hepatite C e apresenta características biológicas peculiares que o diferenciam dos outros agentes virais hepatotrópicos (8).

O vírus da hepatite C pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*, com genoma em fita simples, de polaridade positiva medindo 9,7 kilobases de comprimento e 50 nm de diâmetro. Na poliproteína, com uma longa fase de leitura aberta (*open reading frame*) distinguem-se as proteínas estruturais: core, E1 e E2 e as não estruturais ou NS (1 a 5), essa últimas responsáveis pela replicação viral. A análise filogenética das sequências genômicas permitiu a caracterização de 7 genótipos (1 a 7) e 67 subtipos divididos em grupos a,b,c, etc. Dentro de um mesmo



genótipo e subtipo podemos ainda ter variações do HCV, que são denominadas *quasispecies*. Isso é possível devido a replicação imperfeita do vírus, com pequenas e constantes mutações. A maior ou menor diversidade das *quasispecies* parece estar relacionada com a pressão imunológica, já que costuma ser pequena nas fases iniciais da doença, com aminotransferases normais, sendo alta heterogeneidade nos casos de doença hepática avançada e/ou baixa resposta terapêutica (9, 10, 11). No Brasil, podem ser encontrados os genótipos 1,2,3,4 e 5. As frequências gerais são de 64,9% para o genótipo 1, 4,6% para o genótipo 2, 30,2% para o genótipo 3, 0,2% para o genótipo 4 e 0,1% para o genótipo 5 (12).

A inflamação hepática ocorre na maioria das pessoas que adquire o HCV e, dependendo da intensidade e do tempo de duração, a doença pode evoluir para cirrose ou câncer no fígado. O HCV pode causar três tipos de doença: hepatite aguda, com resolução da infecção e recuperação em 15% dos casos; infecção crônica persistente, com 70% de possibilidade de progressão para doença em uma fase posterior da vida e progressão rápida para cirrose em 15% dos pacientes. A viremia pode ser detectada dentro de 1 a 3 semanas após a transfusão de sangue contaminado com HCV; esta apresenta uma duração de 4 a 6 meses nos indivíduos com infecção aguda e mais de 10 anos naqueles com infecção persistente. Na forma aguda, a infecção pelo HCV apresenta uma resposta inflamatória pouco intensa e, em geral, os sintomas são brandos. Na maioria dos casos, cerca de 80%, a doença inicial é assintomática, porém pode ser estabelecida doença crônica persistente. Frequentemente, a doença crônica progride para hepatite crônica ativa num período de 10 a 15 anos, e para cirrose (20% dos casos crônicos) e insuficiência renal (20% dos casos de cirrose) após 20 anos. O HCV promove o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) após 30 anos em até 5% dos pacientes cronicamente infectados (4).

A fibrose hepática é um componente integral da doença hepática crônica. A inflamação do fígado decorrente de várias etiologias induz a deposição de tecido fibroso no parênquima, que substitui as células hepáticas funcionais normais, remodela a vasculatura do órgão e com isso compromete a função hepática. O espectro da fibrose hepática varia de não cirróticos (estágios F0- F1- F2 e F3) a cirrótico (F4) segundo o score METAVIR. (13, 14). A fibrose avançada do fígado tem sido tradicionalmente tomada como um estado irreversível, e por si só é um fator de

risco para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (CHC). Portanto, ao longo das últimas décadas, a ênfase no manejo clínico da doença hepática crônica baseia-se no controle da inflamação com a eliminação do agente causal e com isso prevenir o desenvolvimento, a progressão e até mesmo a melhora do grau de fibrose (15). A análise histológica do parênquima de fragmentos obtidos por meio de biópsias é o exame padrão-ouro para a graduação dos graus de fibrose e diagnóstico de cirrose hepática sendo que a amostra ideal retirada deve ser cilíndrica, não fragmentada, contendo 10-20 espaços portas. Entretanto é um método invasivo, caro, de difícil execução e cujo resultado está sujeito a erro de amostra e variação interobservador que pode chegar a 30% e um diagnóstico incorreto pode ocorrer na ordem de 20% dos casos (16). Apresenta 0,3-0,6% de risco geral de complicações como dor e hipotensão sendo os mais comuns, podendo apresentar complicações mais graves como sangramento que varia de 0,05-5,3%, e uma taxa de mortalidade pelo procedimento menor que 0,15%. Em um estudo retrospectivo realizado por CHI *et al.* houve uma taxa de 6% de complicações gerais, a mais frequente foi dor, seguida de sangramento excessivo, com mortalidade global de 0,3%. Para que seja realizada, é necessário que a doença hepática esteja compensada, a contagem de plaquetas esteja maior que 60.000/mm<sup>3</sup> e a atividade de protrombina maior que 50% (13, 17).

No entanto algoritmos não invasivos, utilizando associação de dados do exame clínico, exames laboratoriais e ultrassonografia abdominal conseguem prever a presença de fibrose, hipertensão portal e cirrose hepática. WAI *et al.* (2003) avaliaram 192 pacientes portadores de hepatite C crônica para determinar se exames laboratoriais e dados de ultrassonografia abdominal serviriam como marcadores de fibrose avançada ou cirrose (18).

Em análise multivariada, a baixa contagem plaquetária a elevação de AST e da fosfatase alcalina foram preditores tanto de fibrose avançada quanto de cirrose, mas a baixa contagem de leucócitos e elevação da relação AST/ALT apenas de cirrose. Os autores destacaram que modelos matemáticos utilizando 3 ou mais das variáveis acima possuem a mesma acurácia que aqueles que usam apenas a contagem plaquetária (10<sup>9</sup>/L) e AST [número de vezes acima do limite superior da normalidade (LSN)]. Desta forma pela maior simplicidade, propuseram um índice baseado na relação entre AST e plaquetas chamado APRI (*AST to platelet ratio index*) onde  $APRI = [AST (x LSN) / \text{plaquetas} (10^9/L)] \times 100$ . Com base na curva ROC

(Receiver Operator Characteristic Curve), dois pontos de corte foram estipulados para predizer a ausência de fibrose avançada [APRI  $\leq$  0,50; valor preditivo positivo (VPP) 64%; valor preditivo negativo (VPN) 90%] ou sua presença (APRI  $>$  1,5; VPP 91%; VPN 65%). Nos pacientes com APRI  $\leq$  0,5, 85% não tem fibrose avançada, enquanto naqueles com APRI superior a 1,5, 88% tem a lesão. De forma semelhante, dois outros pontos de corte foram estipulados para ausência (APRI menor ou igual a 1,00; VPP 35%; VPN 100%) ou presença de cirrose (APRI maior que 2,00; VPP 65%; VPN 95%). Nos pacientes com APRI menor ou igual a um, 98% não tem cirrose e naqueles com APRI maior que dois, 57% a possuirão.

Outro teste utilizado para avaliar o grau de fibrose hepática é o *Fibrosis 4* (FIB 4). Este teste foi desenvolvido inicialmente para ser utilizado em pacientes coinfectados pelo HIV e HCV, sendo posteriormente aceito para avaliar pacientes mono infectados pelo vírus da hepatite C (19, 20). Possui elevada sensibilidade como preditor da fibrose hepática em pacientes com hepatite C crônica. Em estudo realizado por LIMA *et al.* (2008), o FIB 4 mostrou maior acurácia no estadiamento da fibrose, logo pode ser utilizado como método alternativo de estadiamento nos pacientes com hepatite C crônica. É calculado a partir da idade X AST dividido pelas plaquetas. Os valores  $<$  1,45 significam ausência de fibrose e valores  $>$  3,25 correspondem a fibrose avançada (18, 20, 21).

A ultrassonografia abdominal geralmente é o primeiro exame de imagem a ser solicitado na avaliação de hepatopatias crônicas, pois possui baixo custo, grande disponibilidade e nenhuma radiação. Achados á ultrassonografia doppler abdominal sugestivos de hipertensão porta são: diâmetro da veia porta maior ou igual 13 mm (achado mais comum); perda ou redução da variação do diâmetro da veia porta ou esplênica com a respiração; reversão de fluxo sanguíneo portal; redução da velocidade de fluxo sanguíneo pela veia porta (velocidade máxima e média, respectivamente,  $<$  20 cm/s e 10-12 cm/s); aumento do índice de congestão da veia porta; presença de circulação colateral porto-sistêmica e aumento da impedância arteriolar esplênica e hepática intraparenquimatosa (20, 22, 23).

A tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética abdominal também permitem uma visão acurada do sistema portal, mas por seu maior custo e menor disponibilidade, são reservados para casos especiais. Por sua maior sensibilidade conseguem descrever com mais detalhes as distorções arquiteturais

hepáticas presentes na cirrose, como margem nodular, atrofia, heterogeneidade do parênquima, esteatose e depósito de ferro. Já a elastografia hepática transitória avaliada pelo FibroScan® (*EchoSens*, Paris, França) é uma técnica ultrassonográfica que avalia a rigidez hepática baseada na aquisição de dados através da elastografia, sendo seus resultados expressos em KiloPascal (Kpa). As aferições são realizadas no lobo hepático direito, entre os espaços intercostais, com o paciente em decúbito dorsal e com o máximo de abdução do membro superior direito. Suas vantagens são a de ser um método não invasivo, de fácil reprodução e que permite avaliar uma área do parênquima hepático superior à da biópsia hepática. Em pacientes com hepatite C crônica mostrou-se mais acurado na predição de cirrose hepática do que o APRI, razão AST/ALT, tempo de protrombina, contagem plaquetária e Fibrotest (19, 20, 22).

O objetivo principal do tratamento da hepatite C é a erradicação do vírus, alcançada em mais de 90% dos pacientes com os novos antivirais de ação direta que atingem a resposta virológica sustentada (RVS), sendo esta definida como a indetectabilidade do HCV-RNA ( $< 50$  UI/mL), por técnica molecular de ensaio sensível, na 12ª ou 24ª semana de seguimento pós-tratamento, conforme o regime terapêutico instituído (24, 25).

Em pacientes sem cirrose hepática a RVS geralmente está associada a resolução da doença hepática. Nos pacientes com cirrose, o risco de complicações persiste, contudo pode haver regressão da fibrose hepática, redução do risco de complicações relacionadas à falência hepática e hipertensão portal, do desenvolvimento de hepatocarcinoma e de todas as demais causas de morbidade e mortalidade (24, 26, 27, 28, 29,30).

O tratamento da hepatite C com o IFN- $\alpha$  convencional promovia nas melhores séries, resposta sustentada de 10-15%, além de diversos efeitos colaterais limitando sua utilização (24). Vários estudos foram conduzidos visando avaliar a erradicação da infecção pelo HCV utilizando-se outras drogas. A ribavirina obteve resultados promissores, com normalização das transaminases em estudo piloto com portadores de hepatite C crônica. Desde então, esquemas terapêuticos com ribavirina, utilizada isoladamente ou em associação com INF- $\alpha$ , tiveram resultados promissores, induzindo, quando da combinação, resposta virológica e bioquímica sustentada em 35% e 41%, ao final de seis e doze meses, respectivamente, em pacientes virgens

de tratamento. Assim, até o início da década passada a associação de INF- $\alpha$  e ribavirina era a opção mais adequada na tentativa de se erradicar o vírus da hepatite C. Os estudos iniciais demonstravam nítida superioridade da terapia combinada sobre a monoterapia com IFN- $\alpha$ , tanto nos pacientes virgens de tratamento como naqueles previamente tratados e não responsivos. Lamentavelmente, cerca de 50% dos pacientes tratados não conseguiam clarear o HCV. A análise dos fatores preditivos de resposta demonstrou a importância dos fatores virais (genótipo e carga viral) e do hospedeiro (sexo, idade e menor grau de fibrose) (31, 32, 33).

A partir de 2011, têm-se o início da nova era no tratamento da hepatite C, com a introdução dos inibidores de protease da região NS3/4, de primeira geração, com o emprego dos dois primeiros fármacos (telaprevir e boceprevir) em pacientes mono infectados, virgens de tratamento e previamente tratados, associado ao Peg-IFN e ribavirina. As taxas de RVS, habitualmente ao redor de 40% nos infectados pelo genótipo 1, subiram para 60% a 70% em pacientes virgens de tratamento e para cerca de 50% a 66% em pacientes previamente tratados, tanto com boceprevir como com telaprevir (24).

Mais recentemente, em dezembro de 2013, foi registrada nos EUA e na Europa a segunda geração de novas drogas para o tratamento da hepatite C crônica com a aprovação e emprego do simeprevir e o faldaprevir (inibidores de protease), e do sofosbuvir e daclatasvir (análogos nucleotídeos inibidores da região NS5b-RNA e NS5a-RNA dependente da polimerase, respectivamente), com ou sem o acréscimo do Peg-IFN, ribavirina e telaprevir e/ou boceprevir (24, 34). No estudo NEUTRINO, de fase III, a combinação sofosbuvir (400 mg/dia), peginterferon- $\alpha$  2a e ribavirina foi testada em 291 pacientes com hepatite C crônica, durante 12 semanas. A RVS foi de 89%, sendo menor em pacientes com cirrose (80%) do que naqueles sem cirrose (92%) (24, 26, 35).

Atualmente, as medicações aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil são os novos Antivirais de Ação Direta (DAAs) de segunda geração, que agem diretamente no HCV interrompendo sua replicação. São eles o sofosbuvir, um análogo nucleotídeo inibidor da polimerase NS5B do HCV, o simeprevir, um inibidor de protease de segunda geração, e o daclatasvir, um inibidor de proteína não estrutural NS5A. Essas medicações vieram a substituir os DAAs de primeira geração

– boceprevir e telaprevir – após estudo quanto à segurança, custo e eficácia dos mesmos (36). Após a instituição da terapia antiviral, considera-se que o vírus foi erradicado quando o HCV-RNA torna-se indetectável por volta da 12<sup>ª</sup> ou 24<sup>ª</sup> semana após o término do tratamento. Esta situação é conhecida como Resposta Viroológica Sustentada (RVS) e corresponde entre 90 a 95% dos casos tratados no território brasileiro (36, 37, 38, 39).

Em estudo realizado em pacientes com infecção crônica pelo HCV do sul do Brasil e tratados com antivirais de ação direta (DAAs) sofosbuvir e daclatasvir (análogos nucleotídeos inibidores da região NS5b-RNA e NS5a-RNA dependente da polimerase, respectivamente) com ou sem ribavirina, foi evidenciada uma alta taxa de SRV e excelente tolerabilidade. A notável eficácia e tolerabilidade dos regimes de DAAs utilizados neste estudo está em completo acordo com outros estudos publicados de fase III. Resultados como este renova e esperança de que esta nova modalidade terapêutica, juntamente com medidas para aumentar o diagnóstico e o acesso aos cuidados, acabará por atingir o objetivo final de eliminar o HCV como uma ameaça para a saúde pública em todo o mundo (40).

## 2. JUSTIFICATIVA

A prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) em nosso país é estimada entre 1 a 2%, dependendo da região estudada e está diretamente relacionada com diversos fatores de risco (drogas injetáveis, hemodiálise, transfusões de sangue e derivados, recém-nascidos de mães portadoras do vírus C, entre outros). Em pacientes que desenvolvem a forma crônica da infecção aproximadamente 20% evoluem para cirrose hepática (CH) em um período de 20 anos e suas complicações decorrentes da insuficiência hepática e hipertensão portal.

O desenvolvimento de medidas não invasivas para avaliação de fibrose hepática dentre as quais se destacam os scores APRI e FIB 4 para estadiamento do grau de fibrose bem como de novas drogas antivirais de ação direta para o tratamento do HCV e com indicação de seu uso nos pacientes com cirrose hepática descompensada, há a possibilidade de melhora da fibrose, função hepática e até mesmo da hipertensão portal, sendo desta forma, importante conhecer como estas drogas podem influenciar a evolução da fibrose hepática, das varizes, da hemorragia varicosa e de seus principais fatores preditivos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Geral**

Avaliar a evolução da fibrose hepática em pacientes hepatopatas crônicos, respondedores ao tratamento para o HCV com drogas antivirais de ação direta (Sofosbuvir + Daclatasvir) através dos scores APRI e FIB 4.

#### **3.2. Específicos**

- Descrever os aspectos associados à evolução da fibrose hepática em pacientes hepatopatas crônicos respondedores ao tratamento para a hepatite C com drogas antivirais de ação direta, no início e após 24 semanas do término do tratamento proposto;
- Avaliar o Score APRI como estimativa de regressão da fibrose hepática pós tratamento;
- Avaliar o Score FIB 4 como estimativa de regressão da fibrose hepática pós tratamento;
- Avaliar possíveis fatores associados a estes Scores como: Genótipo, idade, gênero e tratamento prévio.



## 4. PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1. Modelo de estudo

Estudo descritivo, retrospectivo de pacientes infectados pelo HCV atendidos na demanda espontânea do Ambulatório de hepatologia da Fundação de Medicina Tropical - Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD).

### 4.2. Definição de caso

Os pacientes foram incluídos no estudo a partir da demanda espontânea da Fundação de Medicina Tropical - Dr. FMT-HVD com diagnóstico confirmado de infecção pelo HCV e submetidos ao tratamento antiviral com Sofosbovir + Declatasvir por 24 semanas.

### 4.3. Seleção dos pacientes

#### 4.3.1. Critério de Inclusão:

Pacientes > 18 e < 85 anos de idade, cadastrados e atendidos no Ambulatório de hepatologia da Fundação de Medicina Tropical - Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) com diagnóstico confirmado de hepatopatia crônica pelo vírus da hepatite C (Anti-HCV positivo, HCV-RNA quantitativo e genotipagem do HCV) no período de setembro de 2015 a setembro de 2016.

#### 4.3.2. Critério de não inclusão:

Gestantes e nutrizes, sorologia positiva para HIV, hepatite B, Hepatite D, Obesidade mórbida e etilismo com ingestão superior a 20 mg/dia por mais de 5 anos.

#### 4.3.3. Critérios de exclusão:

Pacientes sem resposta virológica sustentada (SRV), abandono do tratamento com esquema antiviral proposto e exames laboratoriais para segmento incompletos.

### 4.4. Procedimentos:

Aqueles pacientes selecionados após análise do prontuário eletrônico *iDoctor*®, tiveram seus exames hematimétricos e bioquímicos (hemograma,

coagulograma, plaquetas, TAP/INR, bilirrubina total e frações, TGO, TGP, fosfatase alcalina, gama GT, glicemia, albumina, ureia, creatinina, sódio e potássio), avaliados antes e após 24 semanas do término do tratamento. Após esta análise foram calculados os scores APRI e FIB 4 antes e após 24 semanas do término do tratamento.

#### 4.5. Plano Analítico

Os resultados foram apresentados em forma de percentuais, intervalos de confiança de 95%, média, mediana e desvios padrões. Resultados dos testes iniciais e de seguimento foram comparados com testes do Qui-quadrado, teste exato de Fischer para variáveis categóricas e Wilcoxon teste para variáveis contínuas. Valores de  $p$  menor que 0,05 serão considerados estatisticamente significativos. As análises serão conduzidas nos programas Epi info 7.0 e SPSS 20.0.

#### 4.6. Questões éticas

Este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), tendo início após aprovação do mesmo sob os números de CAAE 26680919.0.0000.0005 e parecer 3.769.840.

## 5. RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo de forma retrospectiva após análise dos prontuários eletrônicos *iDoctor*®, 50 pacientes com o diagnóstico de hepatite C crônica atendidos no Ambulatório de Hepatopatias da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) no período de setembro de 2015 a setembro de 2016 que se submeteram a um programa de tratamento por 24 semanas com antivirais de ação direta (Sofosbuvir + Daclatasvir), resposta virológica sustentada (RVS) com avaliação dos scores APRI e FIB 4 antes do início do tratamento e 24 semanas após o término do mesmo.

A população estudada apresentou o seguinte perfil clínico e demográfico: Homens 27 (54%), idade média de 60 anos (48-85), 39 (78%) com fator de risco para infecção pelo HCV desconhecido, 39 (78%) para infecção pelo genótipo 1, 35 (70%) com tentativa prévia de tratamento com Interferon e Ribavirina para o HCV e pontuação mediana de score APRI de base de 1,85 (0,18-13,60) e na semana 24 após o término da terapia 0,76 (0,12-4,50) e no score FIB 4 de base de 6,52 (0,63-22,76) e na semana 24 após o término da terapia 2,93 (0,60-17,29), conforme Tabela 1.

**Tabela 1:** População do estudo, características clínicas e demográficas dos pacientes avaliados.

Variáveis	N (%)	Média (Mín – Máx)
<b>IDADE (ANOS)</b>	50	60 (48 - 85)
<b>SEXO</b>		
<b>Masculino</b>	27 (54)	
<b>Feminino</b>	23 (46)	
<b>FATOR DE RISCO</b>		
<b>Cirurgia</b>	04 (8)	
<b>Transfusão sanguínea</b>	05 (10)	
<b>UDI</b>	02 (4)	
<b>Desconhecido</b>	39 (78)	
<b>GENÓTIPOS HCV</b>		
<b>1</b>	39 (78)	
<b>2</b>	01 (2)	
<b>3</b>	10 (20)	
<b>RETRATAMENTO</b>		
<b>Sim</b>	35 (70)	
<b>Não</b>	15 (30)	

**SCORES/INDEX**

<b>APRI (I)</b>		1,85 (0,18 - 13,60)
<b>APRI (F)</b>	50	0,76 (0,12 - 4,50)
<b>FIB4 (I)</b>		6,52 (0,63 - 22,76)
<b>FIB4 (F)</b>		2,93 (0,60 - 17,29)

**GRAU DE FIBROSE****APRI (I)**

<b>1</b>	8 (16)
<b>2</b>	16 (32)
<b>3</b>	26 (52)

**APRI2 (F)**

<b>1</b>	22 (44)
<b>2</b>	18 (36)
<b>3</b>	10 (20)

**FIB4 (I)**

<b>1</b>	5 (10)
<b>2</b>	16 (32)
<b>3</b>	29 (58)

**FIB4 (F)**

<b>1</b>	10 (20)
<b>2</b>	17 (34)
<b>3</b>	23 (46)

**Abreviações:** N: Número de pacientes; %: Percentual; Min: Mínimo; Máx: Máximo; UDI: Usuário de Drogas Injetáveis; FIB-4: Fibrose 4; Score/: escore com idade; APRI: Índice Razão Aspartato-Plaqueta; I: Inicial; F: Final.

No início do tratamento o score APRI inclui 16% de indivíduos sem fibrose, 7/8 (88%) de pacientes em retratamento e inclui 42 pessoas classificadas como F2, F3 ou F4, 28 destes (67%) experimentados. O score FIB4 inclui 10% de indivíduos sem fibrose, 5/4 (80%) de pacientes em retratamento e inclui 45 pessoas classificadas como F2, F3 ou F4, 31 destes (69%) experimentados. No final do estudo o score APRI inclui 44% de indivíduos sem fibrose, 17/22 (77%) de pacientes retratados e inclui 28(56%) pessoas classificadas como F2, F3 ou F4, 18 destes (64%) experimentados. O score FIB4 inclui 20% de indivíduos sem fibrose, 7/10 (70%) de pacientes em retratamento e inclui 40 (80%) pessoas classificadas como F2, F3 ou F4, 28 destes (70%) experimentados. A pontuação dos scores APRI e FIB-4, tanto na linha de base quanto na semana 24 após o término da terapia, não apresentaram associação quanto ao gênero, idade ou genótipo do HCV, mas nota-se que os pacientes sem tratamento prévio com Interferon tiveram um resultado maior de ambos os índices na linha de base (Tabelas 2 e 3).

**Tabela 2:** APRI score e variáveis associadas ao sexo, idade e genótipos do VHC.

Variáveis	N	Md	Mín - Máx	Valor de p
<b>SEXO</b>				
<b>APRI (I)</b>				
M	27	2,35	0,18-7,79	0,21
F	23	1,34	0,21-13,60	
<b>APRI (F)</b>				
M	27	0,71	0,15-4,50	0,95
F	23	0,83	0,12-2,83	
<b>GENÓTIPO</b>				
<b>APRI (I)</b>				
1	39	1,88	0,18-13,60	0,83
2	1	3,16	3,16-3,16	
3	10	1,48	0,21-9,83	
<b>APRI (F)</b>				
1	39	0,76	0,12-4,50	0,27
2	1	2,14	2,14-2,14	
3	10	0,89	0,15-3,51	
<b>GRUPO DE IDADE</b>				
<b>APRI (I)</b>				
<50	3	1,88	0,43-6,81	0,86
≥50	47	1,82	0,18-13,60	
<b>APRI (F)</b>				
<50	3	0,41	0,15-2,80	0,88
≥50	47	0,77	0,12-4,50	
<b>RETRATAMENTO</b>				
<b>APRI (I)</b>				
Sim	35	1,4	0,18-13,60	0,06
Não	15	3,04	0,21-9,83	
<b>APRI (F)</b>				
Sim	35	0,71	0,12-4,50	0,40
Não	15	1,09	0,15-3,51	

**Abreviações:** N: Número de pacientes; Md: Média; Min: Mínimo; Máx: Máximo; M: Masculino, F: Feminino; APRI: Índice Razão Aspartato-Plaqueta; I: Inicial; F: Final.

**Tabela 3:** Index FIB-4 e variação associada ao sexo, idade e genótipos do VHC.

Variáveis	N	Md	Mín - Máx	Valor de p
<b>SEXO</b>				
<b>FIB-4 (I)</b>				
M	27	6,41	0,63 – 22,76	0,69
F	23	6,98	0,72 – 15,54	
<b>FIB-4 (F)</b>				
M	27	2,43	0,71 – 17,29	0,23
F	23	3,5	0,60 – 13,57	
<b>GENÓTIPO</b>				
<b>FIB-4 (I)</b>				
1	39	3,87	0,72 – 20,12	0,51
2	1	9,71	9,71 – 9,71	
3	10	6,81	0,63 – 22,76	
<b>FIB-4 (F)</b>				
1	39	2,92	0,71 – 17,29	0,28
2	1	9,51	9,51 – 9,51	
3	10	4,91	0,60 – 14,84	
<b>GRUPO DE IDADE</b>				
<b>FIB-4 (I)</b>				
<50	3	1,98	1,46 – 22,76	0,63
≥50	47	6,64	0,63 – 20,12	
<b>FIB-4 (F)</b>				
<50	3	1,11	1,07 – 9,07	0,67
≥50	47	2,94	0,60 – 17,29	
<b>RETRATAMENTO</b>				
<b>FIB (I)</b>				
Sim	35	3,39	0,72 – 22,76	0,09
Não	15	8,54	0,63 – 19,11	
<b>FIB-4 (F)</b>				
Sim	35	2,59	0,71 – 17,29	0,49
Não	15	4,37	0,60 – 13,57	

**Abreviações:** N: Número de pacientes; Md: Média; Min: Mínimo; Máx: Máximo; M: Masculino, F: Feminino; FIB-4: Fibrose 4; I: Inicial; F: Final.

Tanto a pontuação mediana do APRI quanto o índice FIB-4 foram significativamente maiores na linha de base do que na semana 24 após o término da terapia ( $p < 0,001$ ), conforme Tabela 4.

**Tabela 4:** Diferença entre as médias dos scores APRI e FIB-4 antes e depois do tratamento com DAAs.

Score	Antes	Depois	Diferença	Intervalo	Valor de p
<b>APRI</b>	2,75	1,03	1,72	1,05 – 2,37	<.0,001
<b>FIB-4</b>	7,14	4,71	2,43	1,17 – 3,58	<.0,001

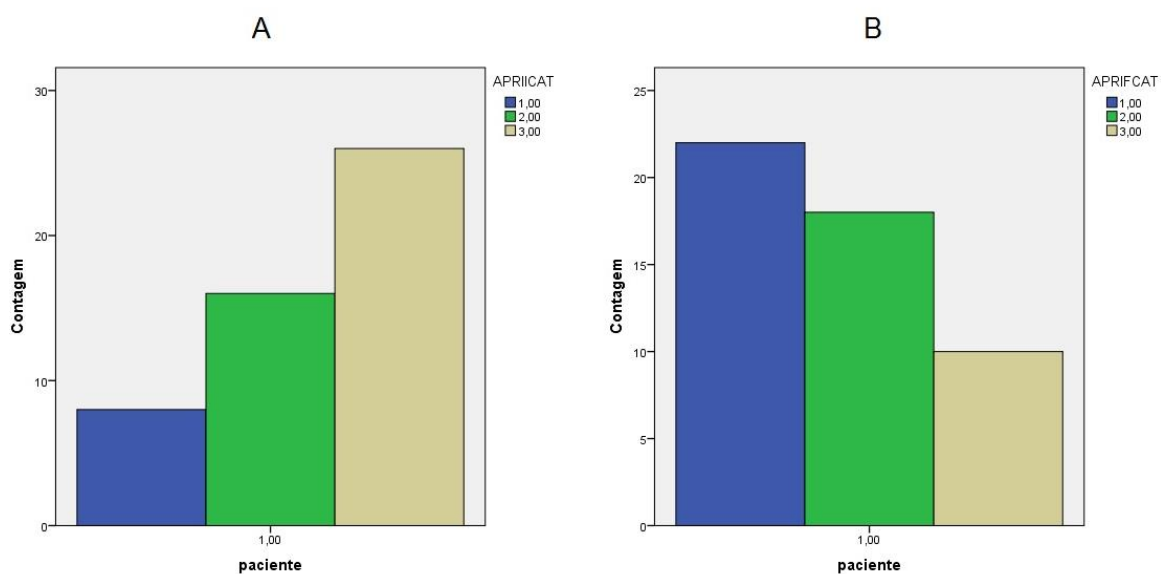
**Abreviações:** C: Coeficiente; I: Intervalo; APRI: Índice Razão Aspartato-Plaqueta; FIB-4: Fibrose 4.

Após 24 semanas do término do tratamento a distribuição da população estudada de acordo com as categorias dos índices estudados apresenta uma mudança significativa no perfil da distribuição nos dois extremos, principalmente no cálculo do score APRI onde o perfil inicial adquire padrão bastante distinto (Tabela 5 e figuras 1 e 2).

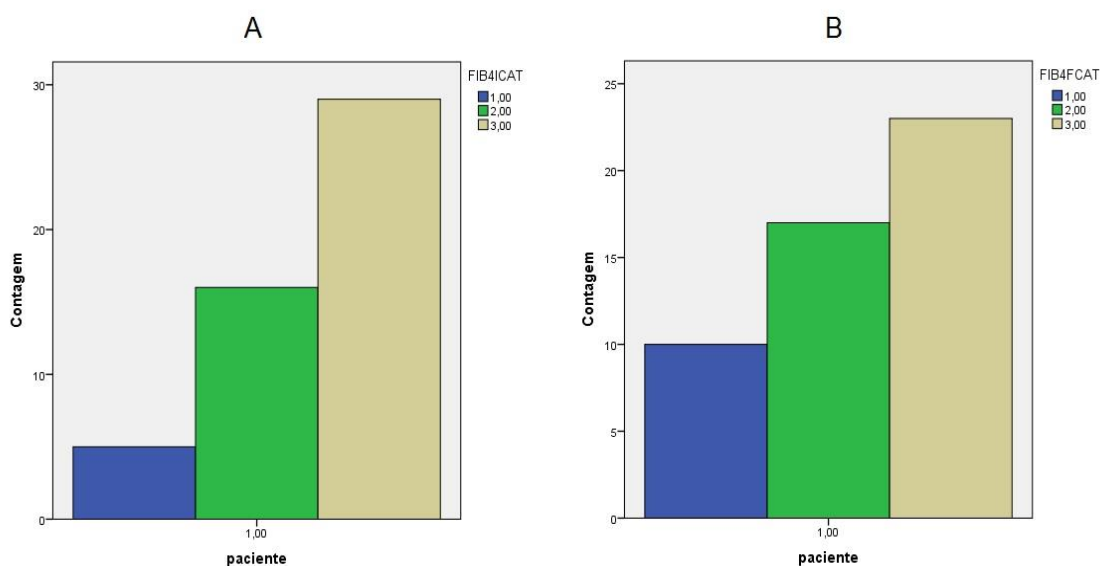
**Tabela 5:** Distribuição do score APRI e FIB-4 index antes e depois do tratamento com DAAs.

Score	Antes N (%)	Depois N (%)	Valor de p
<b>APRI</b>			
1	08 (16)	22 (44)	<0,001
2	16 (32)	18 (36)	
3	26 (52)	10 (20)	
<b>FIB-4</b>			
1	05 (10)	10 (20)	<0,001
2	16 (32)	17 (34)	
3	29 (58)	23 (46)	

**Abreviações:** N: Número de pacientes; %: Percentual; APRI: Índice Razão Aspartato-Plaqueta; FIB-4: Fibrose 4.



**Figura 1:** Número de pacientes de acordo com o score APRI categorias antes (A) e depois (B) do tratamento com DAAs.



**Figura 2:** Número de pacientes de acordo com o score FIB-4 index categorias antes (A) e depois (B) do tratamento com DAAs.

Após o tratamento com DAAs o padrão da diferença de idades nas categorias dos índices estudados é mantido, porém, no cálculo dos índices, principalmente no cálculo do score APRI observa-se indivíduos de idade avançada migrando da categoria de alta probabilidade de fibrose para baixa probabilidade de fibrose (Tabela 6).



**Tabela 6:** Distribuição de idade por score APRI e index FIB-4. Categorias antes e depois do tratamento com DAAs.

Score	N	Md Idade	Mín – Máx	Valor de p
<b>APRI (I)</b>				
1	8	55	49 – 67	0,03
2	16	56	48 – 69	
3	26	62	49 – 85	
<b>APRI (F)</b>				
1	22	53	48 – 85	0,012
2	18	63	54 – 75	
3	10	60	49 – 68	
<b>FIB-4 (I)</b>				
1	5	53	52 – 65	0,019
2	16	56	48 – 69	
3	29	62	49 – 85	
<b>FIB-4 (F)</b>				
1	10	53	48 – 65	0,014
2	17	58	52 – 71	
3	23	63	49 – 85	

**Abreviações:** N: Número de pacientes; Md idade: Média de idade; Min: Mínimo; Máx: Máximo; APRI: Índice Razão Aspartato-Plaqueta; FIB-4: Fibrose 4.

## 6. DISCUSSÃO

Este estudo apresenta resultados da avaliação prospectiva de uma população de pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica, submetidos a um esquema de tratamento, por 24 semanas, com drogas antivirais orais de ação direta e elevada taxa de erradicação do vírus, recomendado pelo protocolo de diretrizes clínicas e tratamento do Ministério da Saúde (PCDT 2015) para indivíduos com hepatite C avançada e não respondedores a esquemas que utilizaram o Interferon como base da terapêutica (37).

A importância relativa deste estudo não está somente em demonstrar resposta virológica sustentada nem de melhora clínica e histológica em paciente submetidos a tratamento com os novos DAAs, mas de avaliar aplicabilidade de indicadores, scores não invasivos, de graduação de fibrose hepática na inclusão e avaliação pós-tratamento de pacientes atendidos na rede pública de saúde com hepatite C crônica.

A população estudada, apesar de ser originária de demanda espontânea de uma unidade terciária de saúde do estado do Amazonas, apresenta características clínicas, virológicas e demográficas comuns aos pacientes brasileiros com hepatite C crônica, na época, difícil de tratar (24, 36, 37, 39). Possivelmente também represente importante parcela dos pacientes tratados com condições clínicas semelhantes em nossa região (25, 40, 41).

Nossos resultados sugerem redução significativa do grau de fibrose hepática em pacientes que obtiveram resposta virológica sustentada, na semana 24 após o final do tratamento com as novas drogas orais de ação direta, em média 1,5 pontos em relação ao índice APRI e 2,5 com base no cálculo do score FIB4, resultados estes também observados por outros autores (42, 43).

A pontuação dos scores APRI e FIB-4, neste trabalho tanto na linha de base quanto na semana 48 após o término da terapia (RVS), não apresentaram associação estatística quanto ao gênero, idade ou genótipo do HCV, mas nota-se que os pacientes com tratamento prévio com interferon tiveram um resultado menor de ambos os índices na linha de base em relação aos pacientes virgens de tratamento, possivelmente associado ao potencial efeito antifibrogênico desta medicação usada previamente, embora reduções rápidas nos valores de métodos não invasivos para avaliação da fibrose hepática possam resultar principalmente da

melhora da necroinflamação hepática em vez da regressão de fibrose.(15, 42, 43, 44, 45).

Em relação à idade, outros estudos demonstram correlação significativa em pacientes com idade avançada e progressão da fibrose e o score FIB-4 mostrou melhor desempenho com sensibilidade de 74% para fibrose avançada, quando comparado com o APRI (46, 47).

Nos países em desenvolvimento, o manejo da hepatite C e o acesso a medicamentos devem levar em consideração o ônus financeiro dos programas de controle de doenças. Tanto os medicamentos quanto os métodos de diagnóstico são caros, e a promoção de seu uso racional e a priorização do acesso aos casos mais carentes são urgentemente necessárias.

O uso de marcadores não invasivos para avaliação da fibrose hepática é preferível ao teste invasivo nas recentes diretrizes da Organização Mundial da Saúde para triagem e acompanhamento de pessoas com infecção pelo HCV. Este mesmo órgão propôs em um passado recente que os países de baixa e média renda implementem o uso dos valores do índice de razão AST/Plaquetas (APRI) e da Fibrose-4 (FIB-4) para o estadiamento da doença pelo vírus da hepatite C, em vista sua conveniência, fácil acesso e precisão (5, 48).

O APRI é um marcador bioquímico indireto de fibrose, que leva em consideração o nível sérico de aspartato aminotransferase (AST) e a contagem de plaquetas para estadiamento da doença, com boa acurácia, conforme descrito originalmente por WAI *et al* (18). O FIB-4 também utiliza dados rotineiramente disponíveis na prática clínica, como AST, alanina aminotransferase (ALT), contagem de plaquetas e idade do paciente; não é inferior ao APRI para detecção de fibrose geral e acredita-se ser superior ao APRI para identificação de fibrose avançada F3-F4. Esses têm ainda a vantagem de serem fáceis de executar, mesmo a beira do leito, e não implicam custos adicionais, pois não possuem patente (5, 49).

A elastografia hepática transitória, elastografia hepática por RNM são considerados métodos não invasivos confiáveis para avaliação da fibrose hepática em hepatopatas crônicos, mas em decorrência de seu alto custo são pouco disponíveis em países de média e baixa renda (50, 51, 52).

O estágio da fibrose hepática em pacientes com HCV está associado ao prognóstico e tem um impacto resultante na estratégia de tratamento e

acompanhamento dos mesmos (53). O surgimento de terapias com antivirais de ação direta (DAAs) e medidas não invasivas de fibrose hepática simplificaram sobremaneira o manejo de pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C (5, 14). A terapia com DAAs está associada a uma taxa significativamente maior de resposta virológica sustentada (RVS), cura, em comparação com terapias baseadas em interferon (27, 29).

Todas essas medidas não invasivas de fibrose hepática validadas permitem a avaliação de pacientes hepatopatas para terapia, sem a necessidade de uma biópsia do fígado. As principais vantagens práticas do uso destes marcadores não invasivos para estadiamento do grau de fibrose são sua alta aplicabilidade e reprodutibilidade acima de 95%, além de serem uma ferramenta rápida, segura e de fácil acesso. Não são patenteados e podem ser utilizados no início, monitoramento da resposta ao tratamento e na avaliação da redução no grau de fibrose após o término do tratamento proposto (14, 54).

Os pacientes incluídos neste estudo foram os primeiros a utilizar as novas drogas em nosso estado e classificados como difíceis de tratar, permitindo avaliar assim a abrangência dos critérios de inclusão do PCDT do MS no momento da introdução desses medicamentos na rede do SUS, bem como definir que indivíduos após a terapia contra o VHC devem seguir acompanhamento em unidades terciárias ou na rede básica de saúde.

Os pacientes avaliados foram classificados com relação ao grau de fibrose segundo critérios propostos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C PCDT (37), tido como um dos mais abrangentes entre os países que adotaram o tratamento universal para portadores crônicos do VHC, contemplando pacientes falhados e portadores do genótipo 3, mesmo com grau de fibrose inicial.

Antes do tratamento cerca de 50% dos pacientes foram classificados como sem fibrose ou com resultado indeterminado pelos scores APRI e FIB 4, o que faz pleno sentido pois o protocolo do MS foi desenhado para contemplar os falhados e difíceis de tratar. No entanto, após o tratamento 80% são classificados pelo APRI e 54% pelo FIB 4 como sem fibrose ou com resultado indeterminado. Este fato pode ocorrer devido à alta sensibilidade dos testes, nos dois extremos. Tanto o APRI quanto o FIB 4 apresentam dois pontos de corte, um alto e um baixo, resultados entre esses pontos de corte são classificados com indeterminados e neste momento

o médico assistente deve decidir quem segue em acompanhamento com maior rigor em unidades terciárias (49, 53, 55).

O ponto de corte alto é utilizado para confirmar a presença de fibrose significativa ou avançada (alta especificidade e menos resultados falso-positivos), garantindo que a maioria dos pacientes encontrados acima desse ponto, possua o grau de fibrose igual ou superior ao pesquisado. O ponto de corte baixo é utilizado para excluir a presença de fibrose (alta sensibilidade e menos resultados falso-negativos). Em geral esses testes possuem elevado valor preditivo negativo, sendo ideais para confirmar ausência de fibrose hepática (5). Entretanto, alguns resultados poderão estar em um estágio indeterminado ou não classificado, conhecido como “zona cinza” como ocorrido neste estudo. Nestes casos se faz necessário a realização de métodos alternativos para avaliação do grau de fibrose hepática como elastografia transitória, elastografia por RNM ou biópsia hepática para confirmação do resultado evitando resultados falso-positivos (53, 55).

Nossos resultados sugerem que no final do tratamento para hepatite C crônica com os novos DAAs o FIB 4 demonstrou uma melhor performance em definir que pacientes podem ser encaminhados para um possível acompanhamento na rede básica e quem deve ainda ser investigado para definir o grau de fibrose ou seguir em acompanhamento nas unidades especializadas.

Na verdade, ambos os scores constituem uma alternativa confiável e reproduzível podendo reduzir em até 63% o número de biópsias hepáticas através do score FIB 4 e em 47% através do score APRI (53). O FIB-4 parece poder ser mais útil na prática diária especialmente se outros métodos não invasivos são inacessíveis. Isso é possível segundo alguns autores devido ao uso de mais variáveis incorporadas para cálculo do FIB 4 como ALT e idade do paciente (47, 53, 56).

Este estudo não avalia a sensibilidade e especificidade dos métodos, entretanto tem sido demonstrado uma sensibilidade e especificidade do FIB 4 entre 74,5% e 80,1% respectivamente para o ponto de corte  $< 1,45$  e para valores de ponto de corte  $> 3,25$  sensibilidade de 37,6% e especificidade de 98,2% (44). Em um estudo comparativo dos métodos FIB 4 e Fibroscan, em uma população de 182 pacientes, demonstrou-se 88% de especificidade, mostrando ser um bom indicador de fibrose hepática juntamente com o Fibroscan (57). O método é melhor para

detecção de fibrose avançada em comparação com outros métodos não invasivos (58). O índice APRI apresenta melhor desempenho para detecção de fibrose significativa (> F3), visto que às vezes não consegue distinguir os casos com graus de fibrose F1/F2, não sendo possível fazer a classificação do grau de fibrose (59).

É importante lembrar que fatores, como uso de bebidas alcoólicas, idade, gênero, coinfeção pelo HIV bem como a presença de doenças metabólicas como diabetes e obesidade, podem comprometer a análise das enzimas AST e ALT, e, por conseguinte, influenciar no resultado do APRI e FIB 4. Além disso, em pacientes com hepatite C, a progressão da fibrose hepática pode reduzir a depuração de AST, levando ao aumento do nível no soro (60, 61).

O “Protocolo Clínico de Diretrizes e Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções” do MS recomenda para melhor acurácia do diagnóstico, a associação de APRI e ou FIB 4 com elastografia, sendo a biópsia hepática realizada de forma excepcional quando houver dúvida no diagnóstico (38, 62).

Nossos resultados mostram claramente que o uso dos índices APRI ou FIB-4 para detecção de fibrose hepática podem ser uma alternativa viável para a prática de rotina em centros de referência para o tratamento da hepatite C crônica. Sua precisão diagnóstica de aproximadamente 80% nos casos passíveis de classificação fornece mais do que razoavelmente uma taxa de diagnóstico correto. Ressalta-se assim a importância do uso destes índices para avaliação da fibrose hepática com a introdução dos novos DAAs na rede do SUS (49).

No entanto, na era pós DAAs em que o uso dessas novas drogas tem oferta universal na inclusão do doente, o principal fator a ser considerado seria o número de pacientes com fibrose avançada que podem estar fora da taxa de detecção dos dois métodos durante o seguimento, pois estes são os pacientes que vão necessitar de vigilância continuada em unidades especializadas.

A combinação dos marcadores séricos com biomarcadores disponíveis comercialmente ou elastografia transitória poderiam melhorar de forma significativa este cenário, porém o custo se tornaria um fator significativo nesta equação. Portanto, acredita-se que, levando em conta as limitações desses métodos, o uso isolado dos testes APRI ou FIB-4 deve ser considerado somente em países de baixa e média renda ou em locais onde o acesso a centros de referência seja difícil. Na possibilidade de implementação do tratamento de portadores crônicos do VHC no

contexto da atenção primária, onde se espera de seja dirigida para uma demanda de casos não avançados, sugere-se que os médicos da atenção primária podem seguir pacientes com fibrose hepática leve que não apresentam outras comorbidades relacionadas ao fígado (49).

Os pacientes com fibrose avançada ou cirrose devem continuar sendo monitorados regularmente por especialistas em fígado com exames de imagem abdominal a cada 6 meses para vigilância de CHC, medição anual de fibrose não invasiva e endoscopia digestiva alta a cada 2 a 3 anos para triagem de varizes. Além disso, pacientes com fibrose moderada ou outras comorbidades relacionadas ao fígado devem ser submetidas anualmente à avaliação não invasiva da fibrose após o tratamento bem sucedido do HCV (14, 63, 64).

## 7. CONCLUSÃO

- Este estudo permitiu concluir que os scores APRI e FIB-4 sugerem um declínio importante do grau de fibrose em pacientes hepatopatas crônicos que alcançaram resposta virológica sustentada (RVS) com o uso de antivirais de ação direta (DAAs);
- Foram importantes instrumentos na fase de inclusão dos pacientes na introdução dos novos medicamentos na rede do SUS;
- Na fase pós DAAs podem ser empregados como alternativas eficazes e podem ser utilizados na prática clínica diária para confirmar ou excluir a presença de fibrose hepática significativa ou avançada nos pacientes hepatopatas crônicos pelo HCV com RVS após o tratamento;
- O score FIB-4 parece ser superior ao APRI quando se trata de fazer uma distinção entre pacientes com e sem fibrose significativa e cirrose;
- Nos casos de resultados indeterminados para os scores APRI e FIB-4 se faz necessário o uso de exames complementares como a elastografia transitória, elastografia por RM ou biópsia hepática, sempre considerando a disponibilidade do método bem como o seu custo e risco benefício.



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SHERLOCK, S. Diseases of the Liver and Biliary System. Wiley-Blackwell 12th Edition, 2011.
2. HAJARIZADEH, B et al. Epidemiology and natural history of HCV infection. Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol. v.10, p.553-562, 2013.
3. SHEPARD, C.W et al. Global epidemiology of hepatitis C vírus infection. Lancet Infect Dis. v. 05, p. 558-567, 2005.
4. CORRÊA, Sandra et al. Hepatite C: Aspectos epidemiológicos e clínicos de uma doença silenciosa. Interbio. v.02, n.01, p.29-34, 2008.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. World Health Organization. 2018.
6. ALMEIDA, P.R.L et al. Prevalência ambulatorial em um hospital geral de marcadores para hepatites B e C em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Arquivos de Gastroenterologia. v.43 (2), p.73-76, 2006.
7. MARTINS, T. et al. Epidemiologia da Infecção pelo vírus da Hepatite C – Artigo de Revisão. Revista da Associação Médica Brasileira. v.57 (1), p.107-112, 2011.
8. CHOO, Q.L et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. v.244, p.359-362, 1989.
9. WESTBOOK, R.H. et al. Natural history of hepatitis C. Journal of Hepatology. v. 61, p. 58-68, 2014.
10. STRAUSS, Edna. Hepatite C. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 34 (1), p. 69-82, 2001.
11. ROSEN, H.R; GRETCH, D.R. Hepatitis C virus: Current understanding and prospects for future therapies. Molecular Medicine Today. V.05, p.393-399, 1999.
12. CAMPIOTTO,S. Geographic distribution of hepatitis C vírus genotypes in Brazil. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. v.38, n.01, p.41-49, 2005.
13. LINDSEY, C.S. et al. Liver Fibrosis: A clinical update. European Medical Journal. v. 7, p. 105-117, 2019.
14. TRIVED, H.D. et al. Noninvasive Assessment of Fibrosis Regression in Hepatitis C Virus Sustained Virologic Responders. Gastroenterology & Hepatology. v.13 (10), p. 587-595, 2017.
15. CRISSIEN, A.M. et al. Regression of Advanced Fibrosis or Cirrhosis Measured by Elastography in Patients with Chronic Hepatitis C who Achieve Sustained Virologic Response after Treatment for HCV. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. p. 13-17, 2015.
16. REGEV, A. et. al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol. V. 97 (10), p. 2614-2618, 2002.

17. REGINA, C.L et al. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clin. Mol. Hepatol.* v. 23 (4), p. 302-307, 2017.
18. WAI, C.T. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in the patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* v. 38 (2), p. 518-526, 2003.
19. BOSCH, J. et al. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol.* v. 48 (suppl 1), p. S68-S92, 2008.
20. LEFTON, H.B. et al. Diagnosis epidemiology of cirrhosis. *Med Clin N Am.* V. 93 (4), p. 787-799, 2009.
21. WILLIAMS, A.L.B. et al. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferases in chronic hepatitis. *Gastroenterology.* v. 95 (3), p. 734-739, 1988.
22. PISCAGLIA, F. et al. Value of splanchnic Doppler ultrassound in the diagnosis of portal hypertension. *Ultrasound Med & Biol.* v. 27 (7), p. 893-899, 2001.
23. LEÃO, J. et al. Non-Invasive assessment of fibrosis using color Doppler ultrasound in patients with hepatitis C virus Amazon Rainforest, Brazil. *Am J Med Hyg.* v.86 (2), p.273-279, 2012.
24. MELLO, Carlos Eduardo Brandão. Tratamento da Hepatite Crônica pelo vírus C – Novas perspectivas. *Jornal Brasileiro de Medicina (JBM).* v. 102, n 01, p. 23-32, jan-fev, 2014.
25. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Relatório de recomendações. Brasília, Brasil. 2017.
26. PAWLOTSKY, JM. et al. European Association for the Study of the Liver-Recommendations on Treatment of hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology.* v.63,p.199-236, 2015.
27. KNOP, V. et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *Journal of Viral Hepatitis.* v. 23 (12), p.01-09, 2016.
28. MANDORFER, M. et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *Journal of Hepatology.* v. 65(4), p. 692-699, 2016.
29. ROCKEY, D.C. et al. Fibrosis reversal after hepatitis C vírus elimination. *Curr Opin Gastroenterol.* V. 35 (3), p. 137-144, 2019.
30. VAN DER MEER, A.J et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and hepatic fibrosis. *JAMA.* v.308, p.2584-2593, 2012.
31. FARCI, P. Milestones in liver disease. *Journal of Hepatology.* v.36,p.582-585, 2002.
32. FRIED, M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* v.36, p.237-244S, 2002.
33. NORMAN, D.Grace. Patients with clinically significant portal hypertension caused by hepatitis C virus cirrhosis respond poorly to antiviral therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* v.09, p.536-538, 2011.

34. GHANY, M.G et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*. v.49, p.1335-1374, 2009.
35. LAWITS, Eric et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine*. p.01-10, 2013.
36. MOLINAR, E. et al. Epidemiological profile and sustained virological response of patients with chronic hepatitis C in response to treatment with the new direct action antivirals in two reference services of extreme South of Santa Catarina. *Arq. Catarin Med*. v. 48 (1), p. 10-21, 2019.
37. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Relatório de recomendações. Brasília, Brasil. 2015.
38. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Relatório de recomendações. Brasília, Brasil. 2018.
39. Sociedade Brasileira de Hepatologia e Sociedade Brasileira de Infectologia. Recomendações das Sociedades Brasileira de Hepatologia (SBH) e Infectologia (SBI) para o tratamento da hepatite C no Brasil com novos medicamentos antivirais de ação direta (DAAs). *Braz. J Infect Dis*. v. 20, p. 07-13, 2016.
40. SETTE-JR, H. et al. Treatment of chronic HCV infection with the new direct acting antivirals (DAA): first report of a real world experience in southern Brazil. *Annals of Hepatology*. v.16, (5), p.727-733, 2017.
41. FREITAS, S.Z. et al. Coinfecção HIV e HCV: Prevalência, fatores associados e caracterização dos genótipos na Região Centro-Oeste do Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v.56, p. 517-524, 2014.
42. BACHOFNER, J.A. et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver International*. v. 37, p. 369-376, 2017.
43. HSU, W.F et al. Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents. *BMC Gastroenterology*. v.19, p. 63-71, 2019.
44. VALLET-PICHARD, A. et al. FIB-4: An inexpensive and accurate markers of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. v. 46 (1), p. 32-36, 2007.
45. CORDIE, A. et al. Comparing the efficiency of FIB4, Egy-score, APRI and GUCI in liver fibrosis staging in Egyptians with chronic hepatitis C. *Journal of Medical Virology*. v. 90 (6), p. 1106-1111, 2018.
46. JUNG, Y.K. et al. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med*. v. 32, p. 213-228, 2017.
47. KARIC, U. et al. FIB-4 and APRI scores for predicting severe fibrosis in chronic hepatitis C – a developing country's perspective in DAA era. *The Journal of Infection in Developing Countries*. v. 12 (3), p. 178-182, 2018.

48. ADA, M.K. et al. A comparative analysis of the APRI and FIB 4 score in evaluating the severity of chronic liver disease in a low middle income setting. *Global Journal of Medicine and Public Health*. V. 7 (6), p. 1-9, 2018.
49. OLIVEIRA, A.C. et al. Utility and limitations of APRI and FIB4 to predict staging in a cohort of nonselected outpatients with hepatitis C. *Hepatology*. v. 15, p. 326-332, 2016.
50. FRAQUELLI, M. et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. v. 56 (7), p. 968-973, 2007.
51. PAPADOPOULOS, N. et al. Liver fibrosis staging with combination of APRI and FIB 4 scoring systems in chronic hepatitis C as an alternative to transient elastography. *Annals of Gastroenterology*. v. 32, p.498-503, 2019.
52. LIN, Z.H. et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*. v. 53 (3), p.726-736, 2011.
53. PARANAGUÁ-VEZOZZO, D.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 (8), p. 463-442, 2017.
54. EASL, ASSOCIAÇÃO EUROPÉIA PARA ESTUDO DO FÍGADO. Recomendações para o tratamento da hepatite C. *Journal of Hepatology*. v. 63, p. 199-236, 2015.
55. ABDOLLAHI, M. et al. Non-invasive serum fibrosis markers: A study in chronic hepatitis. *BiolImpacts* v. 5 (1), p. 17-23, 2015.
56. LO, R.C. et al. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clinical and Molecular Hepatology*. v. 23(4), p. 302-307, 2017.
57. YOSRY, A. et al. FibroScan, APRI, FIB4, and GUCI: Role in prediction of fibrosis and response to therapy in Egyptian patients with HCV infection. *Arab Journal of Gastroenterology*. v. 17, p. 78-83, 2016.
58. WANG, C.C. et al. Fibrosis index based on four factors better predicts advanced fibrosis or cirrhosis than aspartate aminotransferase/platelet ratio index in chronic hepatitis C patients. *Journal Formosan Medical Association*. v. 114, p. 923-928, 2015.
59. RAGAZZO, T.G. et al. Accuracy of transient elastography-FibroScan, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics*. v. 72 (9), p. 516-525, 2017.
60. LIU,C.H. et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis, in hemodialysis chronic hepatitis C patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. v. 6, p. 1057-1065, 2011.
61. KHAN, S.T. et al. Liver enzyme normalization predicts success of hepatitis C oral direct-acting antiviral treatment. *Clinical & Investigative Medicine*. v. 40 (2), p. 73-80, 2017.
62. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Relatório de recomendações. Brasília, Brasil. 2019.

63. CASTERA, L. et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity na prognosis. *Journal of Hepatology*. v. 63(1), p. 237-264, 2015.

64. PAWLOTISKY, JM. et al. EASL Recomendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*. v. 69 (2), p. 461-511, 2018.

## 9. ANEXOS

### 9.1. Ficha de coleta de dados

Scores Apri e Fib 4 na Avaliação da Regressão da Fibrose Hepática após o uso de Antivirais de Ação Direta (DAAs), em pacientes hepatopatas crônicos pelo vírus da hepatite C (VHC) atendidos em uma unidade terciária de saúde em Manaus, Amazonas.

<b>Nome:</b>	<b>Reg:</b>	<b>Sexo:</b> M ( ) F ( )	<b>Escolaridade:</b> Nenhum( ) E.Fund( ) E.Med( ) E.Sup( ) Não informado( )					
<b>DN:</b> ___/___/___	<b>Id:</b>	<b>Genótipo:</b>	<b>Profissão:</b> Não informado ( )					
<b>Contágio:</b> Transfusão( ) Tato( ) Drogas( ) Álcool( ) Diálise( ) Sexo desprotegido( ) Exp Ocupacional( ) Outros( ) Não informado( )								
<b>Início do Tratamento</b>		<b>Fim do Tratamento</b>		<b>CVi:</b> _____ <b>Log</b> _____		<b>CVf:</b> _____ <b>Log</b> _____		
___/___/___		___/___/___		<b>Data:</b> ___/___/___		<b>Data:</b> ___/___/___		
<b>Dados do TTO</b>	<b>INÍCIO</b>	<b>FIM</b>	<b>Sinais clínicos</b>	<b>Início</b>			<b>Fim</b>	
<b>Idade do pct</b>			<b>Diálise</b>	Não( ) Sim( ) S/relato( )			Não( ) Sim( ) S/relato( )	
<b>Data do exame</b>			<b>Ascite</b>	Não( ) Sim( ) S/relato( )			Não( ) Sim( ) S/relato( )	
<b>Plaquetas</b>			<b>Encefalopatia</b>	Não( ) Sim( ) S/relato( )			Não( ) Sim( ) S/relato( )	
<b>Albumina</b>			<b>Fibrose hepática</b>	Não( ) Sim( ) S/relato( )			Não( ) Sim( ) S/relato( )	
<b>Bilirrubina total</b>			<b>Varizes EG</b>	Não( ) Sim( ) S/relato( )			Não( ) Sim( ) S/relato( )	
<b>Creatinina</b>								
<b>TGO/AST</b>			<b>ÍNDICE</b>	<b>Inicial (I)</b>	<b>Final (F)</b>	<b>ÍNDICE</b>	<b>Inicial (I)</b>	<b>Final (F)</b>
<b>TGP/ALT</b>			<b>APRI</b>			<b>MELD</b>		
<b>INR</b>			<b>FIB4</b>			<b>CHILD</b>		
<b>OBS:</b>								

### 9.2. Orçamento detalhado

<b>IDENTIFICAÇÃO DO ORÇAMENTO</b>	<b>VALOR (R\$)</b>
Anti-HCV	18,55
Quantificação do HCV-RNA	168,48
Hemograma	4,11
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	2,01
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	2,01
Dosagem de bilirrubina totais e frações	2,01
Dosagem de albumina	2,01
Dosagem de creatinina	2,01
Determinação de tempo e atividade da protrombina (TAP)/INR	2,73
<b>TOTAL EM R\$</b>	<b>201,91</b>

Os exames descritos no orçamento, são realizados de rotina pelo Sistema Único de Saúde (SUS)/Ministério da Saúde (MS), por paciente, a cada solicitação médica.

### 9.3. Recursos humanos/Equipe

Prof. Dr. Wornei Silva Miranda Braga	Orientador FMT-HVD
Prof. Dr. Marcelo Tapajós Araújo	Coorientador UEA
Profa. Dra. Márcia da Costa Castilho	Colaboradora FMT-HVD
Msc. Arlene dos Santos Pinto	Colaboradora FMT-HVD
Esp. Thelma Silva de Araújo	Colaboradora FMT-HVD
Esp. Thiago Silveira Paiva	Orientando FMT-HVD

## 9.4. Parecer consubstanciado do CEP FMT – HVD

FUNDAÇÃO DE MEDICINA  
TROPICAL "DOUTOR HEITOR  
VIEIRA DOURADO"



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Score APRI e índice FIB-4 na avaliação da regressão da fibrose hepática após o uso de antivirais de ação direta, em pacientes hepatopatas crônicos pelo VHC atendidos em uma unidade terciária de saúde em Manaus, Amazonas

**Pesquisador:** THIAGO SILVEIRA PAIVA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 26680919.0.0000.0005

**Instituição Proponente:** Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM

**Patrocinador Principal:** Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.769.840

**Apresentação do Projeto:**

No documento intitulado " PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1485371.pdf, postado em 05/12/2019, item resumo, lê-se: "A infecção pelo vírus da hepatite C é importante causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular sendo a principal causa de indicação de transplante hepático no mundo industrializado, constituindo assim um grave problema de saúde pública. A história natural da hepatite C é marcada pela evolução silenciosa onde muitas vezes a doença é diagnosticada décadas após a infecção. Os sinais e sintomas são comuns as doenças parenquimatosas crônicas do fígado e costumam a se manifestar apenas em fases mais avançadas da doença. Essas características também afetam negativamente o diagnóstico da infecção, contribuindo para os números de portadores assintomáticos em todo o mundo. O objetivo principal do tratamento da hepatite C é a erradicação do vírus, alcançada em cerca de mais de 90% dos pacientes que atingem a resposta virológica sustentada (RVS), sendo esta definida como a indetectabilidade do VHC-RNA (< 50 UI/mL) por técnica molecular de ensaio sensível, na 12ª ou 24ª semana de seguimento pós-tratamento, conforme o regime terapêutico instituído. A RVS geralmente está associada à resolução da doença hepática, contudo pode haver regressão da fibrose hepática, redução do risco de complicações relacionadas à falência hepática e do desenvolvimento de



FUNDAÇÃO DE MEDICINA  
TROPICAL "DOUTOR HEITOR  
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 3.769.840

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1485371.pdf	05/12/2019 19:23:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_VHC.doc	05/12/2019 19:23:26	THIAGO SILVEIRA PAIVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Dispenza_TCLE.pdf	05/12/2019 17:17:01	THIAGO SILVEIRA PAIVA	Aceito
Outros	TCUD_hcc.pdf	05/12/2019 17:15:25	THIAGO SILVEIRA PAIVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Compromisso_FMT.pdf	05/12/2019 17:13:14	THIAGO SILVEIRA PAIVA	Aceito
Outros	Anuencia_DAM_HCV.pdf	05/12/2019 17:12:24	THIAGO SILVEIRA PAIVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_HCV.pdf	05/12/2019 17:10:27	THIAGO SILVEIRA PAIVA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MANAUS, 13 de Dezembro de 2019

---

Assinado por:  
Marilaine Martins  
(Coordenador(a))