ROBERTO GOMES DA SILVA JUNIOR

Elastometria por método ARFI na hepatite C crônica

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Pesquisa em Cirurgia

SÃO PAULO-SP

2013

ROBERTO GOMES DA SILVA JUNIOR

Elastometria por método ARFI na hepatite C crônica

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Pesquisa em Cirurgia

Área de concentração: Anormalidades da Proliferação e Morte Celular

Orientador: Prof. Dr. Luiz Arnaldo Szutan

SÃO PAULO-SP

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Silva Junior, Roberto Gomes da
Elastometria por método ARFI na hepatite C crônica./ Roberto Gomes da Silva Junior. São Paulo, 2013.
Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Pesquisa em Cirurgia.
Área de Concentração: Anormalidades da Proliferação e Morte Celular
Orientador: Luiz Arnaldo Szutan

1. Hepatite C 2. Cirrose hepática/diagnóstico 3. Técnicas de imagem por elasticidade/métodos 4. Biópsia 5. Fibrose

BC-FCMSCSP/85-13

Dedico este trabalho:

aos meus pais, Roberto e Maria Antônia (in memorian),

que em todas suas condutas foram referência de vida para mim;

à minha querida esposa , Kalile,

pela paciência, dedicação e por seu amor; sem os quais, nada disso teria sido possível.

.

“ Comece fazendo o que é necessário
e depois o que é possível e, de repente,
estará fazendo o impossível.”

São Francisco de Assis

AGRADECIMENTOS

À Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, instituição que me despertou paixão e motivação profissional e científica;

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, na pessoa do diretor Prof. Dr. Valdir Golin, pelo incentivo científico;

Ao Departamento de Medicina, da Santa Casa de São Paulo, na pessoa do diretor Prof. Dr. Carlos Alberto, pelo incentivo científico;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro à realização desta pesquisa;

Ao Prof. Dr. Luiz Arnaldo Szutan, orientador desta tese, pela firmeza, fruto de um sólido conhecimento metodológico; pela paciência; pelo constante embate de ideias que me fez crescer;

Ao Dr. Joel Schmillevitch, pela indispensável contribuição, disposição e engajamento durante a realização deste estudo; pela generosidade com a qual disponibilizou a infra-estrutura do Centro de Diagnósticos Schmillevitch para a realização desta pesquisa;

À Prof. Dra. Maria de Fátima Araújo, pelo comprometimento e disponibilidade na revisão das lâminas de biópsia Hepática;

À Prof. Dra. Andrea Vieira, chefe da Clínica de Gastroenterologia da Santa Casa de São Paulo, pela confiança, incentivo e acompanhamento atento deste estudo;

Ao Prof. Dr. Ernani Rolim, referência profissional, que com sua forma especial de instigar o conhecimento, teve contribuição importante na minha carreira;

Aos assistentes da Gastroenterologia da Santa Casa de São Paulo: Dr. Paulo Brant, Dra. Perla Schulz e Dra Maria Luiza Queiroz, pelo incentivo e contribuição na minha formação científica e acadêmica;

Aos pacientes que se dispuseram a participar deste estudo, sendo a razão maior do mesmo;

LISTA DE ABREVIATURAS

VHC: vírus da hepatite C

GGT: gama-glutamil transpeptidase

AST: aspartato-aminotransferase

RNI: razão normalizada internacional

ROC: "receiver operating characteristics"

AUC ROC: área sob a curva ROC

ELF: "enhanced liver fibrosis"

APRI: índice da razão AST/plaquetas

IC95%: intervalo de confiança a 95%

ARFI: "acoustic radiation force impulse"

IMC: índice de massa corpórea

Se: sensibilidade

Es: especificidade

VOC: velocidade da onda de cisalhamento

RNA: ácido ribonucléico

PCR: reação em cadeia da polimerase

DP: desvio padrão

ALT: alanino-aminotransferase

LSN: limite superior da normalidade

Ln: logarítimo natural

SPSS: "statistical package for social sciences"

VPP: valor preditivo positivo

VPN: valor preditivo negativo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 1 1
2. OBJETIVOS 20
3. CASUÍSTICA E MÉTODO 22
3.1. Avaliação por meio de exame físico e testes bioquímicos 24
3.2. Análise Histológica 25
3.3. Determinação da elastometria hepática por método ARFI..... 25
3.4. Análise estatística 27
4. RESULTADOS 29
4.1. Características dos Pacientes 30
4.2. Correlação entre os marcadores não invasivos com a graduação de fibrose pela biópsia hepática 32
4.3 Desempenho dos métodos no diagnóstico de fibrose e cirrose 34
5. DISCUSSÃO 42
6. CONCLUSÕES 51
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 53
RESUMO 62
ABSTRACT 64
APÊNDICES 65

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O vírus da Hepatite C (VHC) foi identificado em 1989 por Choo e colaboradores[1] e nos dias atuais é considerado o maior responsável pela hepatite crônica e a principal causa de cirrose e carcinoma hepatocelular no ocidente[2]. Estima-se em duzentos milhões o número de indivíduos cronicamente infectados no mundo[2], dos quais, cerca de quatro milhões no Brasil[3]. Seis genótipos do vírus, numerados 1 a 6, e um grande número de subtipos foram descritos. O genótipo 1 representa a maioria das infecções na América do Norte, América do Sul, e Europa[4].

Os principais fatores de risco para a infecção pelo VHC são a transfusão de hemoderivados de doadores não rastreados com anticorpo anti-VHC, uso de drogas intravenosas, transplante de órgãos, hemodiálise, transmissão vertical, exposição sexual e ocupacional[4,5]. A principal via de transmissão é a parenteral. No Brasil, o uso de drogas ilícitas injetáveis é o maior fator de risco para os novos casos de infecção pelo vírus[5].

A hepatite C crônica não exibe evolução uniforme. Enquanto alguns pacientes progridem para cirrose e carcinoma hepatocelular em 20 a 30 anos, outros podem permanecer com hepatite leve e mínima fibrose por mais de 50 anos[6]. A doença crônica caracteriza-se por lenta progressão, geralmente assintomática ou com sintomas mínimos. Uma vez instalada a cirrose, o paciente apresenta risco de 1% a 2% ao ano de evoluir para o carcinoma hepatocelular[7].

A fibrose hepática e a cirrose representam as consequências de um processo regenerativo sustentado em resposta à injúria persistente, de diversas causas, como a infecção crônica pelo VHC. A cirrose é o resultado final do processo de fibrose e expressa a substituição do parênquima com a formação de nódulos e consequente comprometimento da função hepática[7,8]. A fibrose hepática caracteriza-se, morfologicamente, pelo acúmulo dos

constituintes da matriz extracelular que compõem o tecido cicatricial do fígado, formado principalmente de colágenos tipos I e IV, em suas formas fibrilares, e de substâncias glicoconjugadas, que incluem os proteoglicanos, a fibronectina e o ácido hialurônico[8]. A patogênese da fibrose hepática é multifatorial e envolve a combinação de mecanismos virais e outros relacionados com o hospedeiro[9,10].

Na hepatite C crônica, conhecer o grau de fibrose hepática é essencial para avaliação do prognóstico e indicação terapêutica. Nesta avaliação, a biópsia hepática tem sido considerada o padrão ouro durante os últimos 50 anos[11]. A análise histopatológica permite o estadiamento da fibrose e fornece informações sobre outros processos hepáticos tais como a presença de necrose, inflamação, esteatose e depósitos de cobre ou ferro. Além do mais, pode identificar cofatores e comorbidades tais como autoimunidade[12]. Não obstante, trata-se de procedimento invasivo e sujeito a complicações com morbidade em torno de 0,3 a 0,6% e mortalidade de 0,05%[13]. Além disso, estudos já demonstraram que a biópsia hepática é propensa a erros de amostragem e pode subestimar a quantidade da fibrose devido à imprecisão e variabilidade inter e intra-observador que podem chegar a 20%[14,15]. Cirrose pode não ser diagnosticada após um único exame percutâneo, às cegas, em 10 a 30% dos casos[16].

Levando-se em consideração os riscos e as limitações da biópsia hepática, tornou-se imperioso o desenvolvimento e a validação de métodos não invasivos para o diagnóstico de fibrose hepática que fossem confiáveis e que pudessem ser repetidos com segurança durante o acompanhamento dos pacientes. Da mesma forma, esses testes seriam ferramentas essenciais para o monitoramento dinâmico do processo fibrogênico em indivíduos sem indicação ou com contra-indicações ao tratamento. Nos últimos anos, diversos marcadores não invasivos de fibrose foram estudados e reportados[17,18]. Os mesmos demonstraram algumas vantagens em relação à biópsia hepática sendo as principais: ausência de efeitos adversos, objetividade na interpretação dos resultados e relativo baixo custo[17,18].

Atualmente, a avaliação não invasiva de fibrose pode ser feita por meio de testes biológicos isolados ou combinados em fórmulas matemáticas, exames de imagem e técnicas de elastometria[19]. Dentre os testes biológicos, alguns foram denominados de marcadores "diretos" de fibrose, pois refletem deposição ou a degradação da matriz extracelular. Estes incluem: glicoproteínas, tais como ácido hialurônico, laminina, a família dos colágenos, tais como procolágeno III e o colágeno tipo IV; colagenases e seus inibidores, tais como metaloproteases de matriz e inibidor tecidual de metaloprotease-1. Outros foram denominados de marcadores "indiretos" de fibrose, pois refletem injúria celular, comprometimento da síntese hepática ou progressão de hipertensão portal. Estes incluem: gama-glutamil transpeptidase (GGT), aspartato-aminotransferase (AST), bilirrubina, razão normalizada internacional (RNI), plaquetas e gamaglobulinas[20,21].

Dentre todos estes marcadores, o ácido hialurônico foi o mais extensivamente estudado e com melhor acurácia[16]. Estes testes biológicos quando utilizados individualmente, são úteis para o diagnóstico ou a exclusão de cirrose, mas possuem precisão limitada para o diagnóstico de graus intermediários de fibrose. As limitações dos testes individuais e isolados, levaram ao desenvolvimento de fórmulas matemáticas que combinam resultados de marcadores diretos e indiretos, algumas simples e outras mais sofisticadas. Os índices Forns, APRI "AST to platelet ratio índex" e o FibroTest foram os pioneiros[22,23,24]. Vários outros testes têm sido desenvolvidos desde então (Tab.1). O desempenho das diferentes fórmulas, expresso na área sob a curva ROC **"**receiver operating characteristics", para diagnóstico de fibrose significativa e cirrose está resumido na tabela 2. Cinco fórmulas matemáticas são protegidas por patentes e estão atualmente comercialmente disponíveis: FibroTest (Biopredictive, Paris, França), Fibrometers (BioLiveScale, Angers, França), FibroSpectII (Promotheus Laboratory, São Diego, Estados Unidos), ELF "Enhanced Liver Fibrosis Test"

(iQur, Southampton, Inglaterra), e HepasScore (PathWest, Universidade da Austrália Ocidental, Austrália).

TABELA 01. Testes, baseados em marcadores biológicos, propostos para o diagnóstico não invasivo de fibrose hepática na hepatite C crônica.

Teste	**Descrição**
APRI[24]	AST, plaquetas
Forns[23]	Idade, IMC, GGT, Colesterol Total
Fibrotest[22]	Idade, α2 macroglobulina, GGT, Haptoglobulina, Apolipoproteína A1, BT
HepaScore[25]	BT, GGT, Ácido hialurônico, α2 macroglobulina, idade, gênero
Lok[26]	AST, ALT, plaquetas, RNI
Fibroindex[27]	AST, ALT, plaquetas, gamaglobulina
Fibrometer[28]	Idade, AST, plaquetas, Ácido hialurônico, RNI, α2 macroglobulina, Ureia
FibroSpectII[29]	α2 macroglobulina, Ácido hialurônico, TIMP-1
FIB-4[30]	Idade, AST, ALT, plaquetas
GUCI[31]	AST,RNI, plaquetas
King[32]	Idade, AST, RNI, plaquetas
ELF[33]	Ácido hialurônico, MMP-3, TIMP-1
FPI[34]	Idade, AST, colesterol total, HOMA-IR

Fonte: Modificado de Castera L., 2011[21]
Nota: AST: aspartato-aminotransferase; ALT: alanino-aminotransferase; IMC: Índice de massa corpórea; GGT: gama-glutamil transpeptidase; BT: Bilirrubina total; RNI: razão normalizada internacional; TIMP-1: Inibidor tecidual de Metaloprotease-1; MMP-3: Metaloprotease de Matriz-3; HOMA-IR: Índice HOMA de resistência à insulina; APRI: índice da razão AST/plaquetas; GUCI: Gotemborg University Chirrosis Index; ELF: Enhanced Liver Fibrosis; FPI: Fibrosis Probability Index.

TABELA 2. Desempenho diagnóstico dos marcadores não invasivos de fibrose expressos na Área sob a curva ROC.

Teste	Fibrose Significativa	Cirrose
APRI[24,35,36]	0,69 – 0,88	0,61 – 0,94
Forns[16,23,37]	0,75 – 0,86	NA
Fibrotest[16,22]	0,74 – 0,87	0,71 – 0,87
HepaScore[16,25,38]	0,82 – 0,85	0,90 – 0,94
Fibroindex[16,27]	0,74 – 0,83	NA
Fibrometer[28,39]	0,89 – 0,96	NA
FibroSpectII[29]	0,83	NA
FIB-4[16,30]	0,79 – 0,85	0,80 – 0,91
GUCI[21,31]	NA	0,85
King[32,40]	0.75 – 0,79	0,88 – 0,91
ELF[33,41]	0,77 – 0,94	0,89
FPI[21,34]	0,77	NA

Fonte: Modificado de Sebastiani G., 2009[16] e Castera L., 2011[21].
Nota: NA: Não avaliado; APRI: índice da razão AST/plaquetas; GUCI: Gotemborg University Chirrosis Index; ELF: Enhanced Liver Fibrosis; FPI: Fibrosis Probability Index.

O FibroTest e o APRI foram os mais estudados até o momento[42]. O FibroTest inclui fatores demográficos, marcadores indiretos de dano biliar e síntese hepática (bilirrubina, apoliproteína A1, haptoglobulina) e alfa 2 macroglobulina como marcador direto. Meta-análise que reuniu 6.378 indivíduos (3.501 pacientes com hepatite C crônica) avaliou o desempenho do FibroTest e demonstrou uma área sob a curva ROC (AUC ROC) de 0,84 (IC 95% 0,83-0,86) para o diagnóstico de fibrose significativa[43]. O APRI se destaca pela simplicidade, praticidade e baixo custo[35]. O índice combina dois fenômenos que ocorrem durante a progressão para cirrose e hipertensão portal: aumento dos níveis séricos de AST e redução da contagem plaquetária respectivamente. Recente meta-análise[36], que incluiu 40 estudos, revelou algumas limitações sendo a principal sua incapacidade em diferenciar

estágios precoces de fibrose (F0 à F2 pela classificação METAVIR[44]). No entanto, o APRI demonstrou AUC ROC de 0,80 para o diagnóstico de F3 e F4 pela classificação METAVIR[44], sendo útil para detectar fibrose avançada[36].

Ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética convencionais estão entre os métodos de imagem empregados na avaliação de cirrose hepática. Não são úteis para detecção de estágios iniciais ou estadiamento de fibrose[45]. Podem demonstrar alterações extra-hepáticas secundárias à hipertensão portal. No entanto a maioria destas alterações correspondem à cirrose avançada, situação em que o diagnóstico clínico pode ser realizado com facilidade.

A ativação de células estrelares hepáticas e o depósito de matriz extracelular levam a alterações na microestrutura tecidual que se refletem em aumento de rigidez hepática e alteração do fluxo sanguíneo do órgão[47]. Recentes avanços radiológicos permitiram a rápida e objetiva avaliação da elasticidade do tecido hepático por meio de técnicas como elastometria transitória, ARFI "acoustic radiation force impulse" e ressonância magnética[47]. Assim como os testes biológicos, estas técnicas podem ser facilmente repetidas ao longo do tempo, fornecendo assim, uma oportunidade para o monitoramento da dinâmica do processo fibrogênico, importante para a avaliação prognóstica dos pacientes[42].

A primeira técnica para este fim foi descrita em 2003 na Europa[48]. Comercializada com o nome de FibroScan (Echosens, Paris, França), caracteriza-se pela medida da elastometria transitória. Nesta técnica, vibrações de amplitude moderada e baixa frequência são transmitidas em direção ao lobo hepático direito através do espaço intercostal, por meio de compressão manual, e produzem onda que se propaga pelo tecido subjacente. A velocidade de propagação desta onda é diretamente proporcional à rigidez do tecido avaliado. Quanto maior a velocidade, mais rígido é o tecido. A técnica foi validada e recomendada para a avaliação de fibrose que acompanha diversas doenças hepáticas, incluindo hepatite viral B e

C, doença hepática alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica[49]. Por metanálise, é considerado método confiável para o diagnóstico de fibrose significativa (AUC ROC 0,84), fibrose avançada (AUC ROC 0,89) e cirrose (AUC ROC 0,94)[50].

A elastometria transitória não é livre de limitações. Sua precisão em prever fibrose significativa pode ser influenciada por atividade necro-inflamatória e esteatose[51]. Sua acurácia se mostrou inferior nos pacientes com estágios iniciais de fibrose, naqueles com maior infiltração gordurosa e nos indivíduos com índice de massa corporal (IMC) maior que 28kg/m^2, sendo reportadas taxas de insucesso que variam entre 2,4 e 9,4% nos diferentes estudos[16]. Também a ascite, a insuficiência cardíaca congestiva e a colestase extra-hepática são fatores de erro já conhecidos[52].

A elastometria por ressonância magnética utiliza princípios semelhantes ao FibroScan. No entanto, diferentemente deste, consegue avaliar todo o fígado, sem ser limitado pelos espaços intercostais, também permite melhor avaliação dos pacientes com ascite[53]. Estudo que abrangeu pacientes com doença hepática comprovada por biópsia encontrou sensibilidade (Se) e especificidade (Es) na detecção de fibrose de 98% e 99% respectivamente, sendo demonstrado AUC ROC de 0,96. A técnica apresentou taxa de sucesso significativamente maior que o FibroScan (94% vs 84%)[54]. É importante, todavia, ressaltar que o custo da elastometria por ressonância magnética é substancialmente superior às demais técnicas como FibroScan e ARFI e também requer maior tempo para aquisição e interpretação dos resultados. Além disso, sua utilização se mostrou limitada nos pacientes claustrofóbicos e naqueles com obesidade mórbida[42].

Recentemente, a tecnologia ARFI foi incorporada a um dispositivo de ultrassonografia convencional (Acuson S2000; Siemens Medical Systems), graças à presença do aplicativo "Virtual Touch Tissue", para avaliação de elasticidade em diversos órgãos e tecidos[55]. A elastometria por método ARFI, diferentemente da transitória, baseia-se na compressão

tecidual por meio de radiação acústica. Esta envolve a excitação mecânica dos tecidos utilizando pulsos acústicos de curta duração (262 microssegundos), em uma região de interesse, sendo produzidas ondas sonoras que se espalham para fora da região analisada[56]. Consegue, desta forma, quantificar a velocidade das ondas de cisalhamento (VOC) em metros por segundos. A VOC é diretamente proporcional à rigidez do órgão avaliado e seu aumento reflete maior rigidez do tecido em questão. Assim, a medida da VOC é uma propriedade intrínseca e reproduzível do tecido[57]. O volume hepático avaliado pelo método pode ser escolhido pelo examinador e é bem maior que o fragmento obtido por biópsia hepática[58]. Alguns poucos estudos já demonstraram correlação entre as velocidades da onda de cisalhamento encontradas pela elastometria por método ARFI e os diferentes graus histológicos de fibrose vistos à biópsia hepática na hepatite C crônica[55,57,58,59].

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Constituíram objetivos desta investigação: avaliar o desempenho da elastometria hepática por método ARFI no diagnóstico de fibrose e cirrose, determinadas por biópsia, em pacientes com doença hepática crônica pelo vírus da hepatite C; comparar este desempenho diagnóstico ao dos testes biológicos: APRI, FIB-4, King e Forns em relação à biópsia hepática.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 51 pacientes adultos, com diagnóstico de hepatite C crônica, atendidos de forma consecutiva, sob livre demanda e seguidos em consulta entre novembro de 2011 a julho de 2012 no ambulatório de hepatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Dentre os pacientes, 18 eram homens (35%) e 33 mulheres (65%). A idade média ± desvio padrão (DP) foi de 53,80 ± 1,53 anos, com amplitude de 28 a 68 anos. 42 (82,3%) pertenciam ao genótipo 1, 3 (5,9%) ao genótipo 2 e 6 (11,8%) ao genótipo 3. Todos possuíam indicação de biópsia hepática percutânea para estadiamento e programação de terapia anti-viral de acordo com o protocolo nacional em vigor (Portaria 221 do Ministério da Saúde, 2011).

O diagnóstico de hepatite C crônica foi estabelecido pela presença sérica do ácido ribonucléico (RNA) do VHC usando técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) qualitativa. Os critérios de exclusão foram presença de carcinoma hepatocelular, ascite, transplante hepático prévio, terapia prévia com interferon, terapia imunossupressora vigente, co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ou vírus da hepatite B, coagulopatia, outras causas de doença hepática (hemocromatose, doença de Wilson, fibrose cística, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, etilismo) e material de biópsia hepática inadequada para graduação de fibrose. Homens com história de ingesta de álcool superior a 40g/dia e mulheres com ingesta superior a 20g/dia foram considerados etilistas. O protocolo desta pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética da Santa Casa de São Paulo e um termo de consentimento escrito foi obtido de cada paciente incluído no estudo.

3.1. Avaliação por meio de exame físico e testes bioquímicos

A assistência médica incluiu anamnese e exame físico completo, quantificação do consumo de álcool pregresso e atual e exames complementares de avaliação da função hepática. Foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos e laboratoriais: idade, sexo, genótipo, IMC, AST, alanino-aminotransferase (ALT), plaquetas, GGT, glicemia, colesterol total e RNI.

Todos os marcadores biológicos foram dosados pelo Laboratório Central da Santa Casa de São Paulo por meio de punção venosa periférica realizada na semana da biópsia hepática e antes da mesma. Resultados séricos dos níveis de AST e ALT foram expressos em razões do limite superior da normalidade (LSN). Com base nestes resultados foram calculados os seguintes testes preditivos de fibrose hepática: Índices APRI, Forns, FIB-4 e King. Estes cálculos foram realizados de acordo com as fórmulas descritas nos artigos orginais[23,24,30,32]:

a) APRI = [(AST/LSN) x 100]/ plaquetas (10^9/L)

b) Forns = 7.811 - 3.131 x ln [plaquetas (10^9/L)] + 0.781 x ln[(GGT (UI/L)] + 3.467 x ln [idade(anos)] – 0.014 [colesterol total (mg/dL)]

c) FIB-4 = [Idade (anos)] × AST (U/L)] / [plaquetas (10^9/L)] × ALT (U/L)½]

d) King = idade (anos) × AST (U/L) × RNI/ plaquetas (10^9/L)

3.2. Análise Histológica

Todos os pacientes foram submetidos à biópsia hepática no período entre agosto de 2011 a julho de 2012. As biópsias foram realizadas por via percutânea às cegas ou guiadas por ultrassonografia de abdômen em ambiente hospitalar com a utilização de agulha Trucut manual ou semiautomática. Após biópsia, os fragmentos de tecido hepático foram fixados em formalina e embebidos em parafina. Somente formam consideradas adequadas para análise histológica aquelas amostras com pelo menos 15 mm de extensão e oito espaços-porta. Todo material histológico considerado adequado foi revisado por um único especialista em anatomia patológica, "cego" para os parâmetros clínicos, laboratoriais e resultados de exames complementares. A graduação da atividade inflamatória e o estadiamento da fibrose foram realizados segundo critérios da classificação METAVIR[44]. Foram considerados portadores de fibrose significativa aqueles graduados como ≥ F2 e fibrose avançada aqueles graduados como ≥ F3.

3.3. Determinação da elastometria hepática por método ARFI

Todos os pacientes foram submetidos à elastometria por método ARFI em até seis meses da biópsia hepática. Foi utilizado, nesta análise, o aplicativo "Virtual Touch" presente no equipamento Acuson S2000 desenvolvido pela empresa Siemens, equipado com uma sonda transdutor 4C1 (Fig. 1). Todos os exames foram realizados no Centro de Diagnósticos Schmillevitch e assistidos por um único médico especialista que não conhecia os parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes assim como os resultados da análise histológica.

As aferições foram realizadas no lobo direito do fígado através dos espaços intercostais, com o paciente deitado em decúbito dorsal, com a mão direita sob a cabeça e a cabeça voltada para a esquerda. A ponta da sonda foi coberta com gel de acoplamento e colocado na pele ao nível do lobo hepático direito. A sonda foi posicionada sobre a área de interesse: segmento VIII do lobo hepático direito, distante de vasos portais e hepáticos, cerca de 2 cm da cápsula hepática e a uma profundidade entre 40 e 60 mm da pele. Após o adequado posicionamento sobre a área de interesse, foi requerido ao paciente parar de respirar por um momento, após inspiração. Neste momento o operador pressionou o botão "Virtual Touch" sendo aferida a VOC em m/s (Fig. 2). Para cada paciente foram realizadas dez aquisições válidas da VOC sob diferentes profundidades nos segmento VIII do fígado, sendo o resultado final igual à média desses valores.

FIGURA 1. Equipamento Acuson S2000 desenvolvido pela empresa Siemens utilizado na realização do atual estudo.

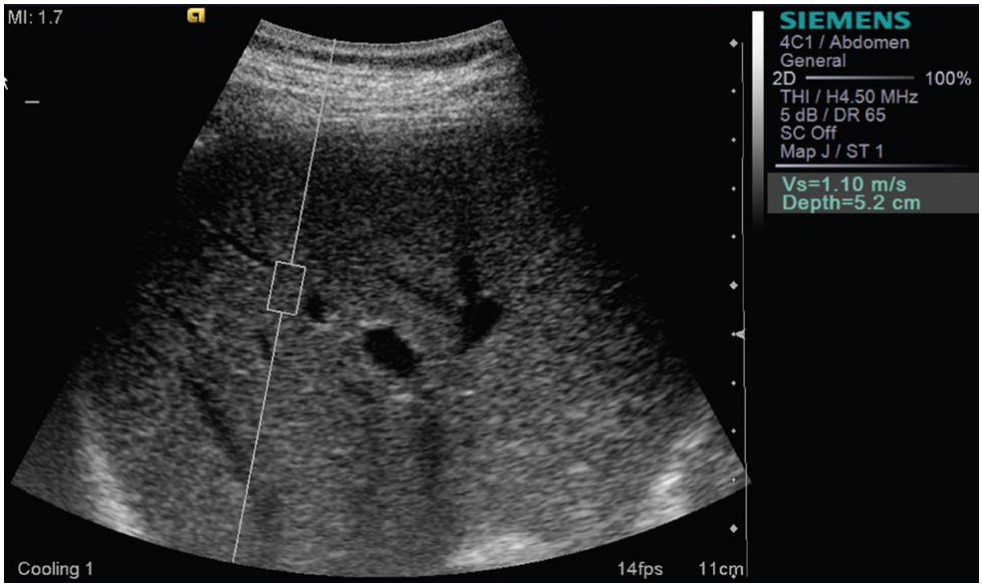

FIGURA 2. Mensuração da elastometria por método ARFI ao nível do lobo hepático direito a uma profundidade de 5,2cm da pele com velocidade da onda de cisalhamento igual a 1,10 m/s.

3.4. Análise estatística

Os dados obtidos a partir de nossos pacientes foram coletados em planilha do Microsoft Excel e a análise estatística foi realizada com o programa SPSS "Statistical Package for Social Sciences" versão 13.0. Resultados descritivos foram expressos em média ± DP ou número absoluto e porcentagem de pacientes com a condição. Valor de "p" menor que 0,05 foi considerado significante. Os testes T-Student e Mann-Whitney foram utilizados para comparar os valores médios dos diversos parâmetros virais e do hospedeiro além dos resultados obtidos pelos índices APRI, FIB-4, Forns, King e pela elastometria por método ARFI para cada grau de fibrose.

Para avaliar o desempenho diagnóstico dos testes APRI, FIB-4, Forns, King e da elastometria hepática na avaliação de fibrose significativa, fibrose avançada e cirrose, foram

utilizadas curvas ROC e definidas as melhores áreas abaixo da curva que diferenciavam os estágios de fibrose. Com esta metodologia, calculou-se o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) para o máximo de sensibilidade e de especificidade para cada grau de fibrose. A análise das diferenças entre os grupos foi efetuada pelo método de Mann-Whitney com intervalo de confiança de 95%. Os pontos de corte, da elastometria por método ARFI e dos índices APRI, Forns, FIB-4 e King com melhor acurácia foram identificados.

A relação entre os valores da elastometria e os diferentes estágios de fibrose foi estudada por análise de variância através do método não paramétrico de Kruskall Wallis, utilizando os resultados da mediana e os respectivos valores do percentil 25 e do percentil 75. Para correlacionar a elastometria e os índices APRI, Forns, FIB-4 e King com a biópsia hepática utilizou-se o coeficiente de correlação não paramétrica de Spearman.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características dos Pacientes

As características clínicas e histológicas dos pacientes estão resumidas na tabela 03. Nenhum paciente foi considerado obeso (IMC > 30 kg/m^2), 26 pacientes apresentaram sobrepeso (IMC > 25 kg/m^2 e < 30 kg/m^2) e 25 apresentaram IMC dentro da normalidade. Quando analisado os níveis de AST, observaram-se valores normais em 18 pacientes (35,3%) sendo a média (AST / LSN) de 1,58 ± 0,14. Já a ALT esteve dentro da normalidade em 14 casos (27,4%), com média (ALT / LSN) de 1,73 ± 0,18.

A extensão média dos fragmentos obtidos pela biópsia hepática foi de 20,6 mm (15 – 28 mm), o número médio de espaços-portas foi de 10,1 (8 – 14). Segundo classificação METAVIR[44], 8 (15,7%) pacientes não possuíam fibrose (F0), 15 (29,4%) pacientes possuíam fibrose grau F1, 10 (19,7%) pacientes F2, 9 (17,6%) pacientes F3 e 9 (17,6%) pacientes possuíam cirrose (F4). Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à elastometria por método ARFI e dez aferições válidas da velocidade da onda de cisalhamento foram obtidas com sucesso em todos os pacientes avaliados.

TABELA 3. Características gerais dos pacientes com hepatite C crônica.

Variáveis	Pacientes (n=51)
IMC (kg/m^2) - Média ± DP	25,16 ± 0,34
ALT / LSN - Média ± DP	1,73 ± 0,18
AST / LSN - Média ± DP	1,58 ± 0,14
Plaquetas ($10^9/L$) - Média ± DP	213,86 ± 13,07
GGT (UI) - Média ± DP	60,75 ± 5,63
RNI - Média ± DP	1,15 ± 0,02
Glicose (mg/dl) - Média ± DP	89,47 ± 0,96
Colesterol Total - Média ± DP	167,71 ± 4,98
Classificação METAVIR, n (%)	
F0	08 (15,7%)
F1	15 (29,4%)
F2	10 (19,7%)
F3	09 (17,6%)
F4	09 (17,6%)
APRI - Média ± DP	0,97 ± 0,11
FIB-4 - Média ± DP	2,41 ± 0,24
Forns - Média ± DP	5,75 ± 0,32
King - Média ± DP	22,80 ± 2,86
ARFI - Média ± DP	1,58 ± 0,08

Nota: AST: aspartato-aminotransferase; ALT: alanino-aminotransferase; IMC: Índice de massa corpórea; GGT: gama-glutamil transpeptidase; RNI: razão normalizada internacional; DP: desvio padrão; LSN: limite superior da normalidade; n: número absoluto.

4.2. Correlação entre os testes não invasivos com a graduação de fibrose pela biópsia hepática

Todos os testes não invasivos, calculados neste estudo, apresentaram correlação estatisticamente significante com a presença de fibrose significativa e cirrose, como pode ser observado na tabela 4; assim como os resultados da elastometria por método ARFI. O coeficiente de correlação Spearman entre a elastometria por método ARFI e a graduação histológica de fibrose foi alta e superior ao dos demais testes não invasivos estudados como pode ser observado na tabela 5.

A figura 3 mostra o valor mediano (IC 95%) das velocidades da onda de cisalhamento nos 51 pacientes avaliados, comparando com os diferentes graus de fibrose definidos pela classificação METAVIR[44]: F0 0,95 (0,88-1,32) m/s; F1 1,21 (1,12-1,44) m/s; F2 1,36 (1,24-1,55) m/s; F3 1,80 (1,67-2,0) m/s e F4 2,33 (2,17-2,72) m/s.

TABELA 4. Correlação de testes não invasivos com presença de fibrose significativa e cirrose nos 51 pacientes com hepatite C crônica.

	Grau de fibrose			**Cirrose**		
	F0-F1	**F2-F4**	**p**	**F0-F3**	**F4**	**p**
População, n (%)	23 (45%)	28 (55%)		42 (82%)	09 (18%)	
APRI - Média	0,53	1,33	**<0,0001**	0,75	1,97	**<0,0001**
FIB-4 - Média	1,35	3,29	**<0,0001**	1,86	5,01	**<0,0001**
Forns - Média	4,25	6,98	**<0,0001**	5,32	7,78	**<0,0001**
King - Média	7,74	23,30	**<0,0001**	12,46	34,13	**<0,0001**
ARFI - Média	1,21	1,87	**<0,0001**	1,39	2,44	**<0,0001**

TABELA 5. Métodos não invasivos e suas correlações com o padrão histológico nos 51 pacientes com hepatite C crônica.

	Método Não Invasivo	Coeficiente de Spearman	p
Biópsia Hepática	Método ARFI	0,833	<0,0001
	APRI	0,627	<0,0001
	FIB-4	0,683	<0,0001
	King	0,646	<0,0001
	Forns	0,613	<0,0001

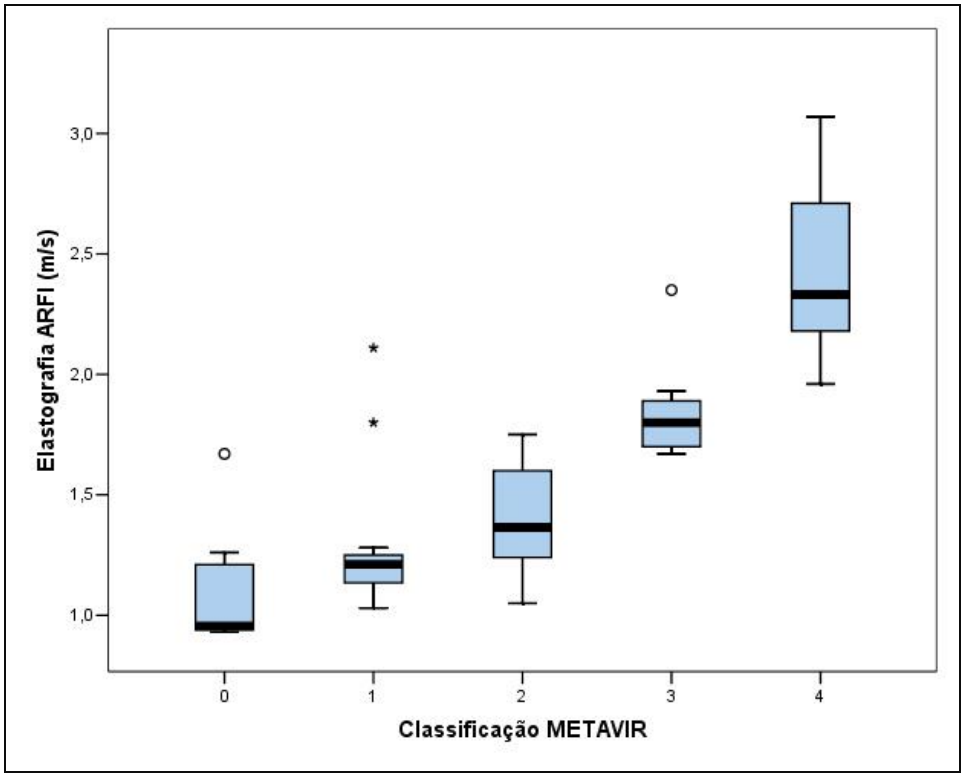

FIGURA 3. Distribuição dos valores medianos da elastometria por método ARFI calculados para cada estágio de fibrose pela classificação METAVIR44 (n=51).

Nota: A linha horizontal dentro das caixas representa à mediana, os símbolos (o,*) representam valores fora do intervalo de confiança de 95%.

4.3. Desempenho dos métodos no diagnóstico de fibrose e cirrose

O índice APRI apresentou AUC ROC de 0,82 [95% CI: 0,71-0,94] em predizer fibrose significativa. Foi identificado o ponto de corte de maior valor diagnóstico (0,86) com Se de 67,9%, Es de 87%, VPP de 86,4% e VPN de 86,9% (Tab. 6). Com base em estudos prévios[24,35], foi analisado o ponto de corte 1,5 para este diagnóstico (Tab. 7). O mesmo índice apresentou AUC ROC de 0,89 [95% CI: 0,80-0,98] em predizer cirrose. Foi identificado o ponto de corte de maior valor diagnóstico (1,71) com Se de 66,7%, Es de 92,9%, VPP de 60% e VPN de 90,5% (Tab. 6). Com base em estudos prévios[24,35], foi analisado o ponto de corte 2,0 para este diagnóstico (Tab. 7).

O índice de Forns pôde predizer fibrose significativa com AUC ROC de 0,84 [95%CI: 0,74-0,95] (Tab. 6). O melhor ponto de corte para este diagnóstico foi 5,73. Com este valor, o índice obteve Se de 71,4%; Es de 82,6%; VPP de 83,3% e VPN de 70,4%. Pôde predizer cirrose com AUC ROC de 0.81 [95%CI: 0,66-0,97]. O melhor ponto de corte para este diagnóstico foi 7,75, com Se de 77,8%; Es de 85,7%; VPP de 53,8% e VPN de 94,7%. Com base em estudos prévios[16,23], foi analisado o ponto de corte 6,9 para o diagnóstico de fibrose significativa (Tab. 7).

O índice FIB-4 apresentou AUC ROC de 0,86 [95% CI: 0,75-0,96] em predizer fibrose significativa. Foi identificado o ponto de corte de maior valor diagnóstico (1,31) com Se de 85,7%, Es de 65,2%, VPP de 75% e VPN de 79% (Tab. 6). O mesmo índice apresentou AUC ROC de 0,94 [95% CI: 0,87-1,0] em predizer cirrose. Foi identificado o ponto de corte de maior valor diagnóstico (3,01) com Se de 88,9%, Es de 83,3%, VPP de 53,3% e VPN de 97,2% (Tab. 6). Com base em estudos prévios[16,30], foi analisado o ponto de corte 3,25 para o diagnóstico de fibrose avançada (Tab. 7).

O teste King apresentou AUC ROC de 0,85 [95% CI: 0,74-0,95] em predizer fibrose significativa. Foi identificado o ponto de corte de maior valor diagnóstico (10,51) com Se de 82,1%, Es de 73,9%, VPP de 79,3% e VPN de 77,2% (Tab. 6). O mesmo índice apresentou AUC ROC de 0,90 [95% CI: 0,81-0,99] em predizer cirrose. Foi identificado o ponto de corte de maior valor diagnóstico (16,75) com Se de 88,9%, Es de 83,3%, VPP de 53,3% e VPN de 97,2% (Tab. 6). Com base em estudos prévios[32,40], também foi analisado o ponto de corte 12,3 para o diagnóstico de fibrose significativa (Tab. 7).

TABELA 6. Desempenho dos testes biológicos preditivos de fibrose no diagnóstico de fibrose significativa e cirrose ao utilizar pontos de corte otimizados (n=51).

Fibrose	**Pontos de corte Otimizados**	**AUC ROC**	**Se (%)**	**Es (%)**	**VPP (%)**	**VPN (%)**
APRI						
≥ F2	0,86	0,82	67,9	87	86,4	86,9
F4	1,71	0,89	66,7	92,9	60	90,5
FIB-4						
≥ F2	1,31	0,86	85,7	65,2	75	79
F4	3,01	0,94	88,9	83,3	53,3	97,2
Forns						
≥ F2	5,73	0,84	71,4	82,6	83,3	70,4
F4	7,75	0,81	77,8	85,7	53,8	94,7
King						
≥ F2	10,51	0,85	82,1	73,9	79,3	77,2
F4	16,75	0,90	88,9	83,3	53,3	97,2

Nota: Se: sensibilidade; Es: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; AUC ROC: área sob a curva ROC.

TABELA 7. Desempenho dos testes biológicos preditivos de fibrose ao utilizar pontos de corte previamente descritos na literatura[23,24,30,32] (n=51).

Fibrose	Pontos de corte Descritos na literatura	Se (%)	Es (%)	VPP (%)	VPN (%)
APRI					
≥ F2	1,5	35,7	100	100	56,1
F4	2,0	55,6	92,9	62,5	90,7
FIB-4					
≥ F3	3,25	61,1	93,9	84,6	81,6
Forns					
≥ F2	6,9	53,6	87	83,3	60,6
King					
≥ F2	12,3	82,1	69,6	76,7	76,2
F4	16,7	88,9	83,3	53,3	97,2

Nota: Se: sensibilidade; Es: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

A elastometria por método ARFI pôde predizer fibrose ≥ F1 com AUC ROC de 0,88 [95%CI: 0,74-0,98] (Fig. 4). O melhor ponto de corte para este diagnóstico foi 1,19. Com este valor, o método obteve Se de 88,4%; Es de 75%; VPP de 95% e VPN de 54,6%. Pôde predizer fibrose significativa (≥ F2) com AUC ROC de 0.90 [95%CI: 0,81-0,99] (Fig. 5). O melhor ponto de corte para este diagnóstico foi 1,31; com Se de 89,3%; Es de 87%; VPP de 89,2% e VPN de 87%.

Pôde predizer fibrose avançada (≥ F3) com AUC ROC de 0,97 [95%CI: 0,93-1,0] (Fig. 6). O melhor ponto de corte para este diagnóstico foi 1,68; com Se de 94,4%; Es de 90,9%; VPP de 85% e VPN de 96,8%. Por fim, pôde predizer cirrose com AUC ROC de 0,98 [95%CI: 0,95-1,0] (Fig. 7). O melhor ponto de corte para este diagnóstico foi 1,95; com Se de 100%; Es de 95,2%; VPP 81,8% e VPN de 100%. (Tab. 8).

No grupo de pacientes com níveis séricos de ALT normais (14 pacientes), a elastometria por método ARFI apresentou AUC ROC de 0,90 [95%CI: 0,62-0,99] no diagnóstico de fibrose significativa; o melhor ponto de corte foi 1,31 m/s com Se de 83,3% e Es de 100%. No grupo de pacientes com níveis séricos de ALT / LSN > 1,0 (37 pacientes), o método apresentou AUC ROC de 0,89 [95%CI: 0,74-0,97] no diagnóstico de fibrose significativa; o melhor ponto de corte foi 1,30 m/s com Se de 90,9% e Es de 80%.

TABELA 8. Desempenho da elastometria por método ARFI no diagnóstico de fibrose na hepatite C crônica (n=51).

Fibrose	**Pontos de corte Otimizados**	**AUC ROC**	**Se (%)**	**Es (%)**	**VPP (%)**	**VPN (%)**
ARFI						
≥ F1	1,19	0,88	88,4	75	95	54,6
≥ F2	1,31	0,90	89,3	87	89,2	87
≥ F3	1,68	0,97	94,4	90,9	85	96,8
F4	1,95	0,98	100	95,2	81,8	100

Nota: Se: sensibilidade; Es: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; AUC ROC: área sob a curva ROC.

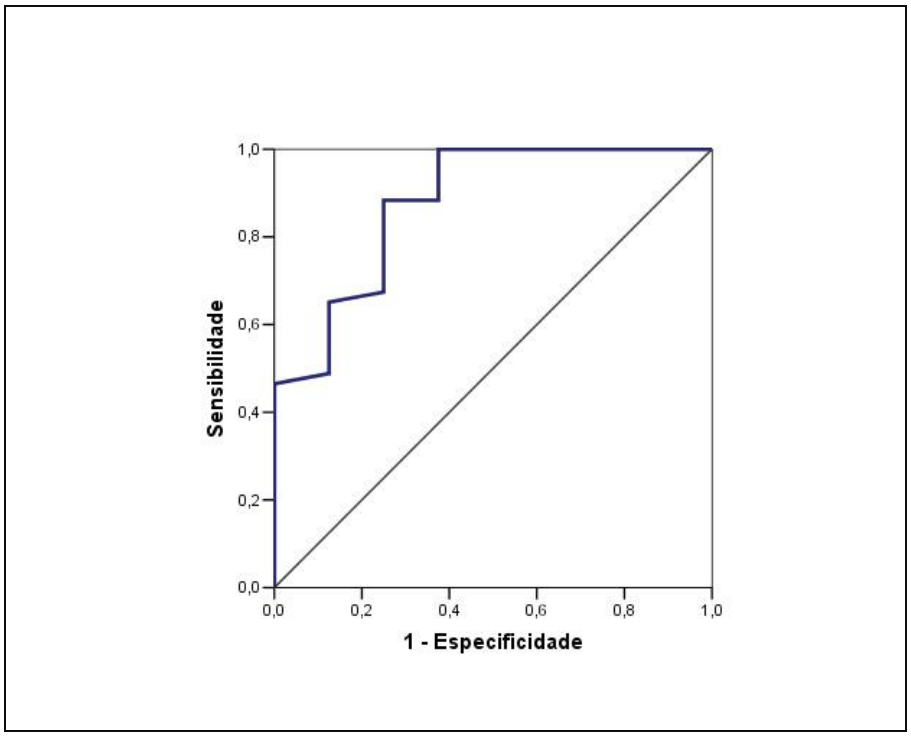

FIGURA 4. Curva ROC da elastometria por método ARFI na avaliação de Fibrose ≥ F1 (n=51).

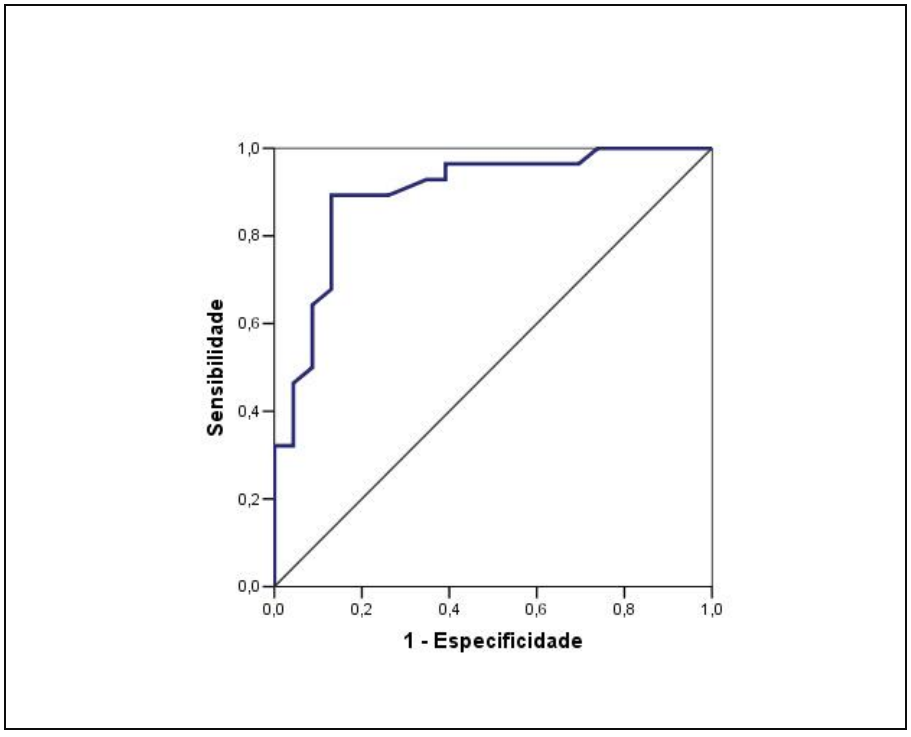

FIGURA 5. Curva ROC da elastometria por método ARFI na avaliação de Fibrose Significativa (n=51).

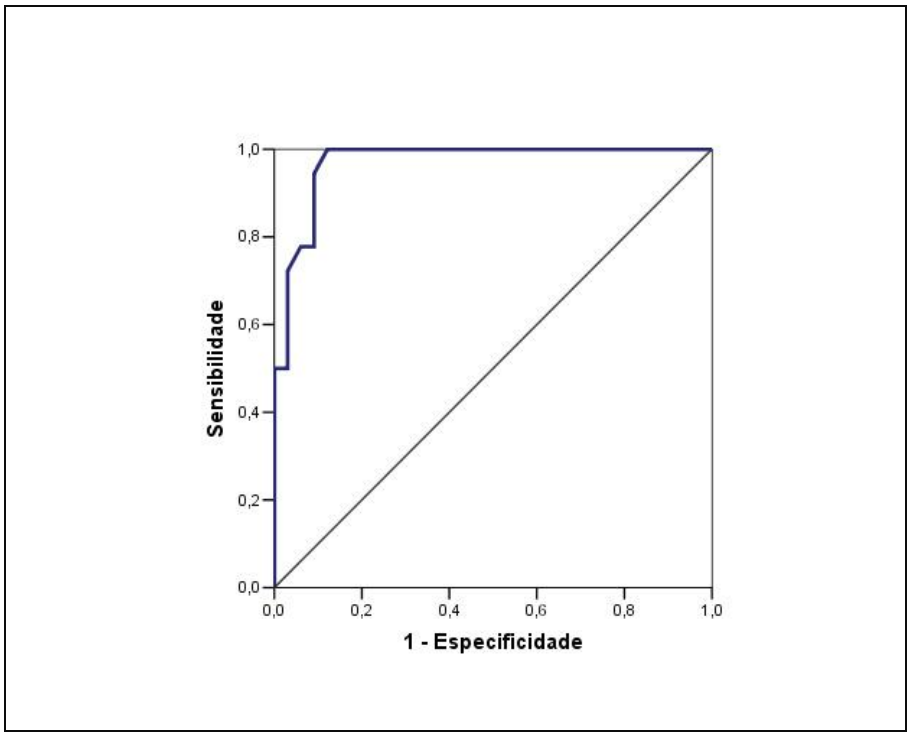

FIGURA 6. Curva ROC da elastometria por método ARFI na avaliação de Fibrose Avançada (n=51).

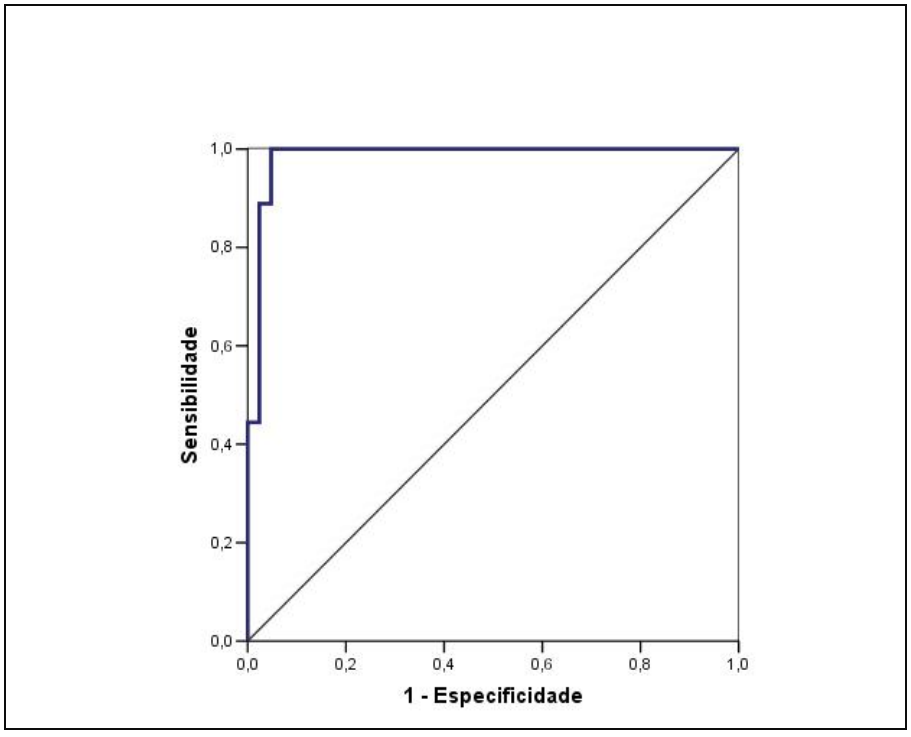

FIGURA 7. Curva ROC da elastometria por método ARFI na avaliação de Cirrose (n=51).

Ao comparar a curva ROC de todos os testes não invasivos para o diagnóstico de fibrose significativa, pôde-se observar que a elastometria por método ARFI apresentou maior AUC ROC (0,90), seguido pelos índices FIB4 (0,86), King (0,85), Forns (0,84) e APRI (0,82). (Fig. 8). Ao comparar a curva ROC de todos os testes não invasivos para o diagnóstico de cirrose, pôde-se observar que a elastometria por método ARFI apesentou maior AUC ROC (0,98), seguido pelos índices FIB4 (0,94), King (0,90), APRI (0,82) e Forns (0,81). (Fig. 9).

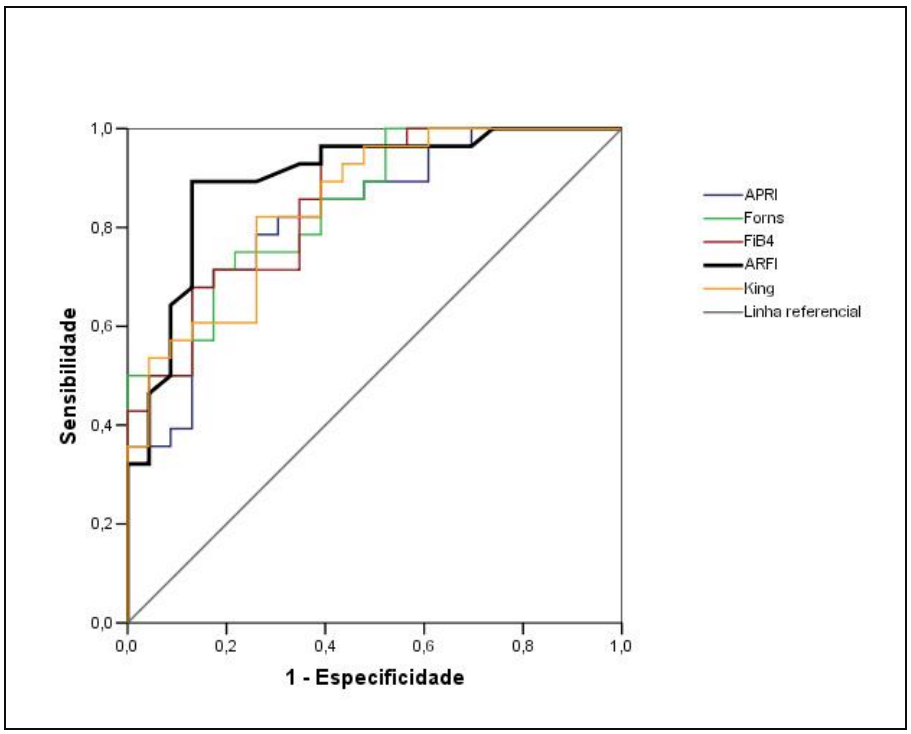

FIGURA 8. Desempenho dos métodos não invasivos através da curva ROC para diagnóstico de Fibrose Significativa (n=51).

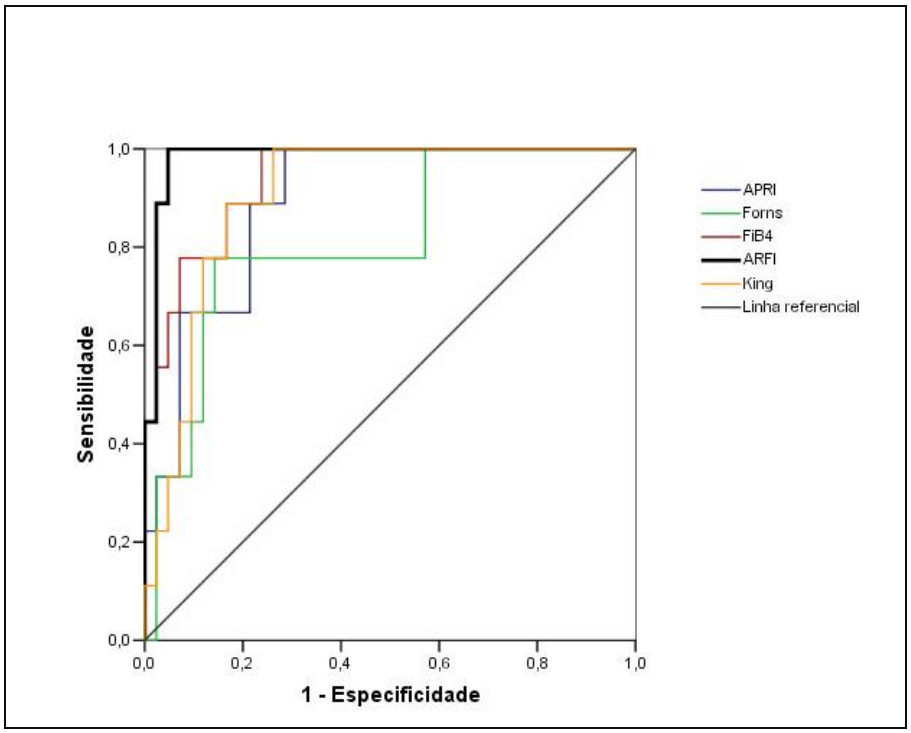

FIGURA 9. Desempenho dos métodos não invasivos através da curva ROC para diagnóstico de Cirrose (n=51).

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Na hepatite C crônica, conhecer o grau de fibrose hepática é fundamental para a avaliação prognóstica e programação de terapia anti-viral. Atualmente, a biópsia hepática ainda é considerada referência nesta avaliação[60]. No entanto, nota-se cada vez mais suas limitações como erros de amostragem, variação inter-observador, riscos e complicações inevitáveis e sua incapacidade em avaliar a dinâmica do processo fibrogênico[60,61]. Por isso, vários métodos não invasivos foram descritos e propostos para substituir a biópsia na avaliação da doença hepática crônica pelo vírus C[62,63]. No presente estudo, quatro testes baseados em marcadores biológicos e a elastometria por método ARFI foram avaliados de forma prospectiva em 51 pacientes e todos obtiveram bom desempenho diagnóstico para fibrose e cirrose (AUC ROC > 0,8).

O índice APRI é um teste simples, de baixo custo e está ao alcance de todos os médicos[35]. Já foi analisado por diversos estudos que demonstraram desempenhos variados no diagnóstico de fibrose na hepatite C crônica: sensibilidade de 41 a 91%, especificidade de 47 a 95% e precisão de 60 a 82,7% para predizer fibrose significativa; sensibilidade de 38,4 a 65,8%, especificidade de 83,7 a 93% e precisão de 60 a 88% para predizer cirrose[36,64]. Recente metanálise, que incluiu 33 estudos e 6.259 pacientes com vírus C, mostrou que para o ponto de corte 0,7 o índice obteve 77% de Se e 72% de Es para predizer fibrose significativa e que, para o ponto de corte 2,0, a Se e Es para prever cirrose foram de 46% e 91% respectivamente[36].

No atual estudo, para o ponto de corte 0,86, o índice APRI foi mais específico (87% vs 72%), mas não tão sensível (67,9% vs 77%) em comparação aos dados reportados por Lin e colaboradores[36]. Para predição de cirrose, ao valor de corte 2,0, o índice se mostrou mais

sensível (55,6% vs 46%) e ligeiramente mais específico (92,9% vs 91%)[36]. Todavia ao se utilizar o ponto de corte recomendado por Wai e colaboradores, de 1,5 para fibrose significativa[24], o índice APRI obteve Se e Es semelhantes às encontradas na metanálise (35,7% vs 37%) e (100% vs 93%) respectivamente.

O índice de Forns também inclui apenas determinações de fácil acesso na prática diária e seu principal emprego seria na exclusão de fibrose significativa. Leva em consideração a idade do paciente, resultados de GGT, colesterol sérico e contagem plaquetária. Sua acurácia para o diagnóstico de fibrose significativa na doença crônica por VHC foi relatada entre 50 e 85%[16,40]. Na literatura, sua precisão, no diagnóstico de fibrose significativa, se mostrou inferior à do FibroTest. Além disso, o índice não fornece informações sobre cirrose, deixando cerca de metade dos casos não classificados[16]. Foi inicialmente descrito em 2002 por Forns e colaboradores que evidenciaram AUC ROC de 0,81-0,86[23]. Naquele estudo recomendaram o ponto de corte 6,9 para predição de fibrose significativa. O presente estudo encontrou AUC ROC semelhante de 0,84. Ao utilizar o ponto de corte superior a 6,9, o índice Forns se mostrou mais sensível (53,6% vs 30%) e menos específico (87% vs 95%) que no artigo original[23].

O índice FIB-4 foi originalmente desenvolvido para os pacientes co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana e o VHC, no entanto, foi validado também para a monoinfecção pelo VHC, com desempenho semelhante ao FibroTest para o diagnóstico da fibrose avançada[30,65]. Estudo evidenciou AUC ROC de 0,85 para o diagnóstico de fibrose ≥F3; com um ponto de corte superior a 3,25, pôde-se confirmar a presença de fibrose avançada com um VPP de 82% (Se 37,6% e Es 78%)[65]. Em nossa amostra, usando o mesmo ponto de corte para a mesma previsão, obteve-se VPP semelhante de 84,6% (Se 61,1% e Es 93,8%). Sirli e colaboradores também avaliaram o índice FIB-4 para predizer fibrose significativa. Reportaram um valor de corte maior que 2,13, com o qual, obtiveram Se de

35,8% e Es de 100%[66]. Em nossa amostra, com o ponto de corte 1,31, o índice FIB-4 se mostrou mais sensível (85,7% vs 35,8%) e menos específico (65,2% vs 100%) no diagnóstico de fibrose significativa, com uma AUC ROC de 0,85.

Cross e colaboradores[32] descreveram o índice King em 2009 para o diagnóstico de fibrose significativa e cirrose na hepatite C crônica. Reportaram AUC ROC de 0,89 e 0,94 para fibrose significativa e cirrose respectivamente. Com o valor de corte maior que 16,7, cirrose foi prevista com Se de 86%, Es de 80% e VPN de 96%[32]. No atual estudo, o ponto de corte com melhor desempenho diagnóstico para cirrose também foi de 16,7, com o qual, obteve-se 88,9% de Se, 83,3% de Es e VPN de 97,2. Todavia neste estudo, o teste apresentou menor AUC ROC na avaliação de fibrose significativa (0,84 vs 0,89) e cirrose (0,90 vs 0,94).

Ao comparar os cinco métodos não invasivos utilizados em nossa amostra, a elastometria hepática por método ARFI foi aquele que obteve melhor desempenho diagnóstico com AUC ROC de 0,90 e 0,98 na avaliação de fibrose significativa e cirrose respectivamente. Também foi o teste com melhor correlação não-paramétrica (0,833), seguido pelos índices FIB-4 (0,683), King (0,646), APRI (0,627) e Forns (0,613) Outros estudos já haviam mostrado maior acurácia de técnicas de elastometria sobre testes bioquímicos[40,66,67].

Nos últimos anos, diversas pesquisas relataram a correlação entre aferições da rigidez hepática com graus variados de fibrose diagnosticados pela biópsia[67,68,69]. A primeira técnica descrita na literatura para este fim foi a elastometria transitória cuja acurácia já foi demonstrada e validada por inúmeros estudos[70]. Em 2009, Friedrich-Rust e colaboradores reportaram, pela primeira vez, a técnica de elastometria por método ARFI na avaliação de fibrose em pacientes com hepatite C crônica. Naquele estudo evidenciaram que a mesma possuía acurácia similar ao FibroScan[71]. Além disso, ela detinha a vantagem de estar integrada a um aparelho de ultrassonografia convencional. O exame ultrassonográfico já faz parte da rotina dos pacientes com doença hepática crônica, o que pode tonar mais acessível o

emprego da técnica de elastometria na prática clínica. Além disso, é um método de avaliação rápida da fibrose hepática, totalmente livre de eventos adversos, confortável para o paciente e para o examinador, com uma duração média de cerca de 5 minutos[71].

No estudo publicado por Lupsor e colaboradores[72], verificou-se um aumento significativo nas aferições ARFI em paralelo com o aumento dos estágios de fibrose pela classificação METAVIR[44]: 1,08 ± 0,15 m/s (F0-F1), 1,50 ± 0,89 m/s (F2), 1,52 ± 0,57 m/s (F3), 2,55 ± 0,78 m/s (F4), mas houve certo grau de sobreposição entre as fases consecutivas F1-F2 (p = 0,07) e F2-F3 (p =0,96)[72]. De forma semelhante, o atual estudo também demonstrou aumento significativo nas aferições ARFI em paralelo com o aumento dos estágios de fibrose.

Ao mensurar a AUC ROC da elastometria por ARFI, em predizer fibrose significativa, fibrose avançada e cirrose, encontramos resultados comparáveis aos de outros estudos prospectivos: 0,90 vs 0,86 - 0,90 para o diagnóstico de fibrose significativa[59,71,73,74]; 0,97 vs 0,93 - 0,99 para o diagnóstico de fibrose avançada[59,71,73] e 0,98 vs 0,93 - 0,99 para o diagnóstico de cirrose[59,71,73] (Tab. 9). Já estudo multicêntrico retrospectivo, que avaliou 914 pacientes com hepatite C crônica (em 10 centros e 5 países), reportou menor acurácia nesta avaliação: AUC ROC de 0,79 para fibrose significativa, 0,83 para fibrose avançada e 0,84 para cirrose[75].

Recentes pesquisas confirmaram que a elastometria por ARFI apresenta melhor desempenho diagnóstico na avaliação de graus mais avançados de fibrose a semelhança deste estudo[76,77,78]. Friedrich-Rust e colaboradores publicaram metanálise com 380 pacientes e evidenciaram AUC ROC de 0,90 (95% CI: 0,84-0,97) para o diagnóstico de ≥ F3 e AUC ROC de 0,92 (95 % CI: 0,87-0,98) para o diagnóstico de F4[78].

Pesquisa publicada no Japão, também demonstrou excelente valor preditivo da elastometria hepática por ARFI na avaliação de fibrose, com uma AUC ROC de 0,94 para

fibrose significativa e 0,96 para cirrose[55]. Em outro estudo romeno, resultados semelhantes foram relatados com AUC ROC de 0,90 para fibrose significativa e 0,99 para fibrose avançada e cirrose[73]. Em um estudo alemão, as AUC ROCs para fibrose significativa e fibrose avançada foram 0,85 e 0,92 respectivamente[61].

Alguns estudos relataram influência da atividade necro-inflamatória na aferição da elastometria hepática, bem como pontos de corte mais elevados da elastometria por ARFI nos pacientes com níveis séricos de ALT acima do limite superior da normalidade[75,79,80]. Yonn e colaboradores avaliaram 250 pacientes com hepatopatias crônicas, por biópsia hepática e elastometria por ARFI, e os melhores pontos de corte foram: 1,13 m/s para predizer fibrose significativa e 1,98 m/s para cirrose, diminuindo para 1,09 m/s e 1,81 m/s respectivamente nos 131 pacientes com níveis de ALT normais[80]. No presente estudo, o método apresentou acurácia e pontos de cortes semelhantes entre os pacientes com níveis de ALT normais ou alterados, no entanto, isto pode ter ocorrido devido ao número relativamente pequeno de pacientes nos grupos avaliados. Bota e colaboradores documentaram que em pacientes com hepatite C crônica e aminotransferases alteradas, a elastometria hepática por método ARFI demonstra menor acurácia no diagnóstico de fibrose significativa e cirrose[81].

TABELA 9. Desempenho da elastometria hepática por método ARFI no diagnóstico de fibrose na hepatite C crônica evidenciado em distintos estudos.

Estudo	Pontos de corte (m/s)	AUC ROC	Se (%)	Es (%)
No diagnóstico de ≥ F2				
Estudo atual	1,31	0,90	89%	87%
Fierbinteanu-Braticevici , 2009	1,22	0,90	100%	71%
Friedrich-Rust , 2009	1,35	0,86	73%	94%
Sporea, 2011	1,21	0,89	84%	91%
Rizzo, 2011	1,3	0,86	81%	70%
No diagnóstico de ≥ F3				
Estudo atual	1,68	0,97	94%	91%
Fierbinteanu-Braticevici , 2009	1,54	0,99	97%	100%
Friedrich-Rust , 2009	1,55	0,93	82%	92%
Sporea, 2011	1,58	0,90	84%	94%
Rizzo, 2011	1,7	0,94	91%	86%
No diagnóstico de F4				
Estudo atual	1,95	0,98	100%	95%
Fierbinteanu-Braticevici , 2009	1,94	0,99	100%	98%
Friedrich-Rust , 2009	1,75	0,95	89%	89%
Sporea, 2011	1,82	0,93	91%	90%
Rizzo, 2011	2,0	0,89	83%	86%

Fonte: Fierbinteanu-Braticevici C. et al., 2009[73]; Friedrich-Rust M. et al., 2009[71]; Sporea I. et al., 2011[74]; Rizzo L. et al., 2011[59].
Nota: Se: sensibilidade; Es: especificidade; AUC ROC: área sob a curva ROC.

Os distintos resultados reportados pelos diversos autores podem ser explicados pelas heterogêneas populações estudadas e pelas diferentes metodologias utilizadas na avaliação histológica e elastométrica. Em nossa amostra, houve maior proporção de pacientes com fibrose significativa, diagnosticada em 55% dos pacientes pela biópsia hepática. Além disso, para maximizar o rendimento diagnóstico da biópsia hepática, este estudo apenas utilizou os fragmentos de tecido hepático com uma extensão maior que 15 mm e com no mínimo 8 espaços-portas, sendo a extensão média dos fragmentos obtidos pela biópsia de 20,6 mm com número médio de espaços-portas de 10,1. Em nossa população, foram realizadas aferições de elastometria por ARFI apenas no lobo hepático direito. Toshima e colaboradores reportaram maior precisão diagnóstica da técnica ARFI quando as medidas da velocidade da onda de cisalhamento são realizadas no lobo hepático direito[82]. A causa para esta diferença permanece desconhecida. Acredita-se que as características anatômicas do lobo esquerdo do fígado podem ter uma influência sobre a medição da VOC. Esta região está rodeada pelo diafragma, estômago e aorta e por isso pode ser influenciada por variações respiratórias, pela presença de alimentos no estômago, e pela pulsação da aorta, respectivamente[82].

Este estudo apresentou algumas limitações. Em primeiro lugar, a análise foi realizada em número relativamente pequeno de pacientes com hepatite C crônica. Em segundo lugar, a pesquisa incluiu pacientes inscritos em um centro de referência terciário para a doença hepática, sem nenhuma prevalência de obesidade, o que limita a ampla aplicação dos resultados. Além disso, houve um intervalo de até seis meses entre a realização da elastometria e a biópsia hepática. Não obstante, estudos prévios já haviam demonstrado que a taxa média de progressão da fibrose hepática por ano em pacientes não tratados é mínima[83], tendo este intervalo de tempo, portanto, quase nenhuma influência na variação dos resultados.

A despeito dessas limitações, a perspectiva de novos métodos não invasivos substitutos da biópsia hepática que associam custo-efetividade com risco-benefício para os

pacientes portadores de hepatite C crônica constitui não apenas uma necessidade, mas também uma esperança para o futuro próximo. Portanto, investigações que visam validar métodos não invasivos e estabelecer pontos de corte confiáveis para se determinar e distinguir, com acurácia, todos os estágios individuais de fibrose hepática, devem ser estimulados. Neste sentido, estudos mais amplos são necessários para explorar outras indicações clínicas possíveis desta tecnologia, como sua capacidade prognóstica, e estabelecer medidas consistentes da reprodutibilidade intra e interobservador, além de possíveis limitações da elastometria hepática por método ARFI.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Conforme o estudo explanado, a elastometria hepática pelo método ARFI apresentou desempenho superior, em relação aos testes APRI, FIB-4, Forns e King, no diagnóstico de fibrose significativa e cirrose na hepatite C crônica.

Dentre os métodos não invasivos estudados, a elastometria por ARFI foi aquele que demonstrou maior correlação não-paramétrica com os resultados da biópsia hepática.

Por fim, pôde-se observar ótimo desempenho diagnóstico da elastometria por ARFI na diferenciação dos graus de fibrose em pacientes com doença hepática crônica pelo vírus C, sendo, altamente específica na previsão de fibrose avançada e cirrose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244:359-62.

2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2011;55:245-64.

3. Diament D. Epidemiological Aspects of Hepatitis C in Brazil. Braz J Infect Dis. 2007;11 (Suppl 1):6-7.

4. Rosen HR. Chronic Hepatitis C Infection. N Engl J Med. 2011 jun;364:23-25.

5. Martins T, Schiavon JLN, Schiavon LL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. Rev Assoc Med Bras. 2011; 57(1):107-112.

6. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology. 2008;48:418-31.

7. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. Semin Liver Dis. 2004;24 (Suppl 1):3-8.

8. Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. Clinica Chimica Acta. 2006;364:33-60.

9. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest. 2005;115:209–218.

10. Ryder SD. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. Gut. 2004;53:451-55.

11. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. J Hepatol. 2009 Jan;50(1): 36–41.

12. Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. Can J Gastroenterol. 2000;14:543-48.

13. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med. 2001;344:495-500.

14. Westin J, Lagging LM, Wejstal R, Norkans G, Dhillon AP. Interobserver study of liver histology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. Liver. 1999;19:183-87.

15. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol. 2002;97:2614-18.

16. Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. World J Gastroenterol. 2009;15(18): 2190-2203.

17. Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? Lancet. 2010;375:1419-20.

18. Poynard T, Ngo Y, Perazzo H, Munteanu M, Lebray P, Moussalli J, et al Prognostic Value of Liver Fibrosis Biomarkers: A Meta-Analysis. Gastroenterol Hepatol. 2011 Jul;7:445-54.

19. Ladero JM. Noninvasive Evaluation of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. Hepat Mon. 2011;11(9):698-700.

20. Baranova A, Lall P, Birerdinc A, Younossi ZM. Non-Invasive markers for hepatic fibrosis. BMC Gastroenterology. 2011;11:91-98.

21. Castera L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatol Int. 2011;5:625-34.

22. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet. 2001;357:1069-75.

23. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology. 2002;36:986-92.

24. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38:518-26.

25. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. Clin Chem. 2005;51:1867-73.

26. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. Hepatology. 2005;42:282-92.

27. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2007;45:297–306.

28. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. Hepatology. 2005;42:1373-81.

29. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. J Hepatol. 2004;41:935-42.

30. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology. 2007;46:32-36.

31. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. Scand J Gastroenterol. 2005;40:867-72.

32. Cross TJS, Rizzi P, Berry PA, Bruce M, Portmann B, Harrison PM. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. Eur J Gastroen Hepat. 2008;21(7):730-38.

33. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. Gastroenterology. 2004;127:1704-13.

34. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. Hepatology. 2004;39:1239-47.

35. Silva Junior RG, Fakhouri R, do Nascimento TVB, Santos IM, Barbosa LMM. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients. Braz J Infect Dis. 2008;12:15-19.

36. Lin ZH, Xin YN, Dong QG, Wang Q, Jiang XJ, et al. Performance of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index for the Staging of Hepatitis C-Related Fibrosis: An Updated Meta-Analysis. Hepatology. 2011;53:(3)726-36.

37. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases. J Viral Hepat. 2008;15:212-18.

38. Fierbinteanu-Braticevici C, Purcarea M. Non - biopsy methods to determine hepatic fibrosis. J Med Life. 2009 Nov;2(4):401–406.

39. Cales P, Laine F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. J Hepatol. 2009;50:165-73.

40. Bota S, Sirli R, Sporea I, Focsa M, Popescu A, Danila M, et al. A new scoring system for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepat Mon. 2011;11(7):548-55.

41. Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, Marcellini M, Cross R, Newman D, et al. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2009;136:160-67.

42. Duarte-Rojo A, Altamirano JT, Feld JJ. Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice. Ann Hepatol. 2012; 11(4):426-39.

43. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. BMC Gastroenterology. 2007;7:40-51.

44. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 1994;20:15–20.

45. Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. Hepatology. 2008;47(1):332-42.

46. Gressner AM, Gao CF, Gressner OA. Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: A short survey. World J Gastroenterol. 2009;15(20):2433-40.

47. Palmeri ML, Nightingale KR. What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? Imaging Med. 2011;3(4):433-44.

48. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol. 2003;29:1705-13.

49. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Fibrostic study group: Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study. J Hepatol. 2010;53(6):1013-21.

50. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology. 2008;134:960-74.

51. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. J Hepatol. 2011;54(4):621-28.

52. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? Gut. 2010;59:861-6.

53. Taouli B, Ehman RL, Reeder SB. Advanced MRI methods for assessment of chronic liver disease. AJR. 2009;193:14-27.

54. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic resonance elastography for the non invasive staging of liver fibrosis. Gastroenterology. 2008;135(1):32-40.

55. Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Eguchi T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, et al. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. Liver Int. 2010;30(4):538-45.

56. Palmeri ML, Nightingale KR. Acoustic radiation force-based elasticity imaging methods. Interface Focus. 2011;1:553-64.

57. Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, et al. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). Dig Liver Dis. 2011;43(6):491-97.

58. Kuroda H, Kakisaka K, Tatemichi Y, Sawara K, Miyamoto Y, Oikawa K, et al. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using acoustic radiation force impulse imaging in chronic hepatitis patients with hepatitis C virus infection. Hepato-gastroenterology. 2010;57(102):1203-7.

59. Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, et al. Comparison of Transient Elastography and Acoustic Radiation Force Impulse for Non-Invasive Staging of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2011;106:2112-20.

60. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. American association for the study of liver diseases. Liver biopsy. Hepatology. 2009;49(3):1017–44.

61. Boursier J, Isselinb G, Fouchard-Huberta I, Obertia F, Diba N, Bertraisd LS, et al. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(9):1074-84.

62. Guha IN, Myers RP, Patel K, Talwalkar JA. Biomarkers of liver fibrosis: what lies beneath the receiver operating characteristic curve? Hepatology. 2011;54(4):1454-62.

63. Crisan D, Radu C, Lupsor M, Sparchez Z, Grigorescu MD, Grigorescu M. Two or More Synchronous Combination of Noninvasive Tests to Increase Accuracy of Liver Fibrosis Assessement in Chronic Hepatitis C; Results From a Cohort of 446 Patients. Hepat Mon. 2012;12(3):177-184.

64. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. Hepatology. 2007;46(3):912-21.

65. Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. Hepatology. 2008;47(2):762-3.

66. Sirli R, Sporea I, Bota S, Popescu A, Cornianu M. A Comparative Study of non-Invasive Methods for Fibrosis Assessment in Chronic HCV Infection. Hepat Mon. 2010;10(2):88-93.

67. Cross TJS, Calvaruso V, Maimone S, Carey I, Chang T, Pleguezuelo M, et al. Prospective comparison of Fibroscan, King_s score and liver biopsy for the assessment of cirrhosis in chronic hepatitis C infection. J Viral Hepat. 2010;17:546-54.

68. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fi brosis using transient elastography. J Hepatol. 2008;48:835-47.

69. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2009;49:1083-89.

70. Boursier J, Ledinghen V, Zarski JP, Rousselet MC, Sturm N, Foucher J, et al. A New Combination of Blood Test and Fibroscan for Accurate Non-Invasive Diagnosis of Liver Fibrosis Stages in Chronic Hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2011;106:1255-63.

71. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. Radiology. 2009;252(2):595-604.

72. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. J Gastrointestin Liver Dis. 2009;18(3):303-10.

73. Fierbinteanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, Cretoiu D, Baicus C, Marinoschi G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. World J Gastroenterol. 2009;15:5525-32.

74. Sporea I, Sirli R, Bota S, Fierbinţeanu-Braticevici C, Petrisor A, Badea R, et al. Is ARFI elastography reliable for predicting fibrosis severity in chronic HCV hepatitis? World World J Radiol. 2011;3(7):188-193.

75. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: An international multicenter study. Eur J Radiol. 2012 Dez;81(12):4112-18.

76. Ebinuma H, Saito H, Komuta M, Ojiro K, Wakabayashi K, Usui S, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan. J Gastroenterol. 2011 Out;46(10):1238-48.

77. Piscaglia F, Salvatore V, Di Donato R, D'Onofrio M, Gualandi S, Gallotti A, et al. Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the diagnosis of cirrhosis during liver ultrasonography. Ultraschall in der Medizin. 2011;32(2):167–75.

78. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Acoustic radiation force impulseimaging for non-invasive assessment of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. J Viral Hepat. 2012 Fev;19(2):212-19.

79. Sheng-Hung Chen; Yu-Fen Li; Hsueh-Chou Lai; Jung-Ta Kao; Cheng-Yuan Peng; Po-Heng Chuang; Wen-Pang Su; I-Ping Chiang. Effects of patient factors on noninvasive liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in patients with chronic hepatitis C. BMC Gastroenterology;2012, Vol. 12 Issue 1, p105-117.

80. Yoon KT, Lim SM, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Han KH, et al. Liver stiffness measurement using Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography and effect of necroinflammation. Dig Dis Sci. 2012 Jun;57(6):1682-91.

81. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Jurchis A. Factors which influence the accuracy of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Ultrasound Med Biol. 2013;39(3):407-12.

82. Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, et al. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. J Gastroenterol. 2011;46:705-71.

83. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology. 2008;48:418-31.

RESUMO

RESUMO

Na hepatite C crônica, a biópsia é padrão-ouro para avaliação de fibrose e cirrose. Entretanto é um exame invasivo que pode apresentar complicações. Recentemente, a elastometria hepática por ARFI foi reportada como um método alternativo e não invasivo para esta graduação. **Objetivo:** comparar vários métodos não-invasivos para avaliação da fibrose na hepatite C crônica, incluindo a elastometria por ARFI e os índices APRI, Forns, FIB-4 e King em relação à biópsia hepática. **Métodos:** Este estudo prospectivo envolveu 51 pacientes atendidos de forma consecutiva e virgens de tratamento. Testes bioquímicos necessários para calcular os índices (de acordo com as fórmulas clássicas) foram realizados na mesma semana da biópsia hepática. O intervalo de tempo entre a biópsia e a elastometria hepática foi inferior a seis meses e as amostras de tecido hepático foram avaliadas de acordo com a classificação METAVIR. Pontos de corte foram determinados pelo cálculo da área sob a curva ROC (AUC ROC). **Resultados:** O melhor teste para predizer fibrose significativa (F≥2 METAVIR) foi a elastometria por ARFI com AUC ROC de 0,90, seguido pelo escore FIB-4 (AUC ROC 0,86), King (AUC ROC 0,85), Forns (AUC ROC 0,84) e APRI (AUC ROC 0,82). Com o ponto de corte 1,31 m/s, ARFI obteve sensibilidade (Se) de 89,3% e especificidade (Es) de 87%. O melhor teste para predizer cirrose foi a elastometria por ARFI com AUC ROC de 0,98, seguido pelo escore FIB-4 (AUC ROC 0,94), King (AUC ROC 0,90), APRI (AUC ROC 0,82) e Forns (AUC ROC 0,81). Com o ponto de corte de 1,95 m/s, ARFI obteve 100% de Se e 95,2% de Es. **Conclusão:** A elastometria hepática por método ARFI apresentou ótimo desempenho no diagnóstico de fibrose em pacientes com hepatite C crônica, com acurácia superior aos índices APRI, Forns, FIB-4 e King.

ABSTRACT

ABSTRACT

In chronic hepatitis C, liver biopsy is the gold standard in assessing fibrosis and cirrhosis, however it is invasive and can have complications. Recently, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging sonoelastography has been proposed as an alternative and noninvasive method for staging liver fibrosis. **Purpose:** This study attempts to compare several non-invasive methods of fibrosis assessment in chronic hepatitis C including ARFI elastography, APRI, Forns, FIB-4 and King scores versus percutaneous liver biopsy. **Methods:** This prospective study enrolled 51 consecutive treatment-naive patients. Biological tests needed for calculating the scores (according to the classic formulas) were performed in the same week of liver biopsy. The time interval between liver biopsy, assessed according to the METAVIR score, and tissue stiffness was less to six months. Cut-off values were determined using area under receiver-operating characteristic curves (AUROC). **Results:** The best test for predicting significant fibrosis ($F \geq 2$ Metavir) was ARFI elastography with AUROC 0.90, followed by FIB-4 (AUROC 0.86), King (AUROC 0.85), Forns (AUROC 0.84) and APRI (AUROC 0.82). For a cut-off of 1.31 m/s, ARFI had 89.3% sensitivity (Se) and 87% specificity (Sp). The best test for predicting cirrhosis was ARFI elastography with AUROC 0.98, followed by FIB-4 (AUROC 0.94), King (AUROC 0.90), APRI (AUROC 0.82) and Forns (AUROC 0.81). For a cut-off of 1.95 m/s, ARFI had 100% Se and 95.2% Sp. **Conclusions:** ARFI elastography had very good accuracy for the assessment of liver fibrosis. It was more effective than APRI, Forns, King and FIB-4 scores for the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C patients.

APÊNDICES

I. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar do estudo "Elastografia Virtual e índice AST/Plaquetas para avaliação não invasiva de fibrose na hepatite C crônica" que avaliará se o exame de elastografia virtual e o índice APRI conseguem distinguir se um paciente com hepatite C possui fibrose ou cirrose. Esse documento serve para pedir o seu consentimento para participar do estudo e para que possamos usar dados do seu prontuário e resultados dos seus exames na elaboração dessa pesquisa. Esse trabalho em nada mudará o seu acompanhamento nesse hospital, bem como não lhe custará nada financeiramente. Os procedimentos relativos a esse estudo são todos gratuitos para o paciente. O médico que até hoje foi responsável pelo seu acompanhamento neste ou em outro hospital continuará sendo o seu médico, não modificando em nada o seu acompanhamento em função da inclusão no estudo. Caso prefira não participar do estudo, não haverá qualquer prejuízo para você, continuando a receber a mesma atenção de seu médico.

A hepatite C crônica pode ocasionar, ao longo dos anos, fibrose e cirrose hepática. Apenas os pacientes com certo grau de fibrose ou cirrose necessitam de tratamento do vírus da hepatite C para evitar a progressão da doença e complicações futuras. O melhor exame para avaliar se há fibrose ou cirrose é a biópsia hepática, mas é um exame que pode trazer certo desconforto e risco de complicações. Este estudo avaliará se a elastografia virtual e o índice APRI são capazes de diagnosticar fibrose ou cirrose em comparação com a biópsia. A elastografia virtual é um exame semelhante a uma ultrassonografia de abdômen. É um exame seguro, sem riscos, e não causa desconforto, não necessita de jejum, nem de qualquer medicação ou preparo prévio. O índice APRI é um cálculo matemático que utiliza exames laboratoriais dosados na rotina de seu acompanhamento no ambulatório de hepatologia. Para seu cálculo, serão utilizados resultados de seus exames trazidos nas consultas médicas.

Para a realização dessa pesquisa serão selecionados pacientes com hepatite C crônica, que acompanham no ambulatório de hepatologia da Santa Casa de São Paulo. Os pacientes serão escolhidos de forma consecutiva durante as consultas médicas.

Os dados obtidos deverão ser usados unicamente para esta pesquisa. Caso surja novo interesse científico na utilização dos dados armazenados, a disponibilização dos mesmos só ocorrerá se você concordar. As informações de cada paciente serão tratadas com extremo sigilo médico, com garantia de privacidade destas informações, sob responsabilidade do pesquisador. O resultado da pesquisa será posteriormente divulgado em meio científico para que as informações possam ser estudadas e aplicadas em outros Centros Médicos.

Além disso, em qualquer etapa desse estudo, o pesquisador responsável, Roberto Gomes da Silva Junior, médico, residente em gastroenterologia na Santa Casa de São Paulo, estará à disposição para quaisquer esclarecimentos, todas as segundas-feiras, no período da manhã, no ambulatório de hepatologia desse hospital ou no departamento de medicina desse hospital, ou ainda através do telefone (11)7547-5947 ou pelo e-mail: roberto_gomesjr@yahoo.com.br.

Cabe ressaltar que, a não aceitação de participação neste protocolo de pesquisa, não implicará em prejuízo ao seu atendimento neste hospital.

Declaro que fui convenientemente esclarecido pelo pesquisador e que entendi o que me foi explicado, de modo que concordo, voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta instituição.

Assino o presente documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse.

_____ , _____ de _____ de _____.
(Local) (dia) (mês) (ano)

Nome e Assinatura do sujeito da pesquisa:

_____

Nome e Assinatura do pesquisador responsável:

_____

II. TERMO DE APROVAÇÃO EMITIDO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA SANTA CASA DE SÃO PAULO

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE S PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
Rua Santa Isabel, 305, 4º andar - Santa Cecília CEP 01221-010 São Paulo – SP.
Tel.: (11) 2176-7689 E-mail: eticamedbernadete@santacasasp.org.br

São Paulo, **29** de **Fevereiro** de **2012**.

Projeto nº 293/11
Informe este número para identificar seu projeto no CEP

Ilmo.(a).Sr. (a).
Dr. Roberto Gomes da Silva Junior
Departamento de Medicina

O Comitê de Ética e Pesquisa da ISCMSP, em **reunião ordinária**, dia **28/10/11** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu Projeto de Pesquisa: **"Elastografia virtual e índice AST/Plaquetas para avaliação não invasiva de fibrose na hepatite C crônica"** inicialmente em pendência e nesta data emitiu parecer enquadrando-o na seguinte categoria:

[x] **Aprovado (Inclusive TCLE);**

[ ] **Com pendências** há modificações ou informações relevantes a serem atendida em 60 dias, (enviar as alterações em duas cópias);

[ ] **Retirado**, (por não ser reapresentado no prazo determinado);

[ ] **Não aprovado:** e;

[ ] **Aprovado** (inclusive **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS - CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias.** Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.

Prof. Dr. Nelson Keiske Ono
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa – ISCMSP

Conforme a Resolução 196/96, o relatório parcial deve ser apresentado de forma detalhada ao CEP, inicialmente em 29/08/2012 e a cada seis meses. Conforme ofício circular 0226/CONEP/CNS, datado de 29-10-2010, a suspensão de estudo e relatório final deverão ser apresentados conforme modelo elaborado pela CONEP. Impressos disponíveis em nosso site: www.santacasasp.org.br

RC