



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATOLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE

Marina Brandão Braz Albuquerque

**APLICAÇÃO DOS MÉTODOS APRI E FIB4 PARA O ESTADIAMENTO DE
FIBROSE HEPÁTICA PRÉ E PÓS TRATAMENTO EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE HEPATITE C**

Goiânia-GO
2018

MARINA BRANDÃO BRAZ ALBUQUERQUE

**APLICAÇÃO DOS MÉTODOS APRI E FIB4 PARA O ESTADIAMENTO DE
FIBROSE HEPÁTICA PRÉ E PÓS TRATAMENTO EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE HEPATITE C**

Dissertação apresentada a Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais e Saúde para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Sociedade, Ambiente e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho

**Goiânia – GO
2018**

A345a Albuquerque, Marina Brandão Braz
Aplicação dos métodos APRI e FIBA para o estadiamento
de fibrose hepática pré e pós tratamento em pacientes
com diagnóstico de hepatite[recurso eletrônico]/
Marina Brandão Braz Albuquerque.-- 2018.
53 f.; il.

Texto em português com resumo em inglês
Dissertação (mestrado) - Pontifícia Universidade Católica
de Goiás, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu
em Ciências Ambientais e Saúde , Goiânia, 2018
Inclui referências f. 43-53

1. Fígado - Doenças - Fibrose hepática. 2. Hepatite.
3. Doenças autoimunes. I. Carmo Filho, José Rodrigues
do. II. Pontifícia Universidade Católica de Goiás.
III. Título.

CDU: 616.36002(043)



DISSERTAÇÃO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE
DEFENDIDA EM 27 DE MARÇO DE 2018 E CONSIDERADA
APROVADA PELA BANCA EXAMINADORA:

1) 
Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho / PUC Goiás (Presidente/Orientador)

2) 
Prof. Dr. Rodrigo Sebba Aires / UFG (Membro Externo)

3) 
Profa. Dra. Imtraut Araci Hoffmann Pfimer / PUC Goiás (Membro)

4) _____
Prof. Dr. Nelson Jorge da Silva Jr. / PUC Goiás (Suplente)

Dedicatória

À **Deus**, pois ele é a base de tudo, por me dar força e esperança a cada dia e permitir que eu realize os meus sonhos

À minha **família** por todo amor, suporte e compreensão nos momentos em que eu estava ausente.

Ao meu amado esposo **Kaike**, por me incentivar a não desistir dos meus sonhos, pela compreensão, paciência, amor, carinho e por todo apoio a cada dia, pois em todos os momentos sempre estive ao meu lado me apoiando e entendendo os momentos em que estava ausente. Obrigado, você foi fundamental nesse momento.

À minha mãe **Áurea**, pelo amor e carinho por ser um exemplo em minha vida, me inspirando e me ajudando sempre.

À minha irmã **Carol**, pela ajuda enquanto fiquei em Goiânia e por toda paciência.

Agradecimentos

À minha **família** por todo amor, suporte e compreensão nos momentos em que eu estava ausente.

Ao Professor **Dr. José Rodrigues do Carmo Filho**, pela orientação, por toda paciência, confiança e ensinamentos. Muito obrigado por sua disponibilidade e atenção que foram fundamentais para este trabalho.

À professora **Dr^a. Irmtraut Araci Hoffmann Pfrimer** por me ajudar a desenvolver esse trabalho com todo carinho e paciência, muito obrigado por toda atenção e por todos os ensinamentos que me foram passados.

À **Dra. Patrícia Souza de Almeida** pela sua generosidade em me receber e aceitar essa parceria nesse trabalho que tão gentilmente me ajudou e orientou.

Ao **Dr. Rodrigo Sebba** pela sua colaboração e ensinamentos que foram fundamentais.

À **Ana Paula Vieira de Deus** e toda equipe da Vigilância Epidemiológica de Aparecida de Goiânia pela parceria, atenção e disponibilidade em me ajudar.

As minhas amigas e companheiras **Ana Elisa Mundin** e **Jessica Barletto de Sousa** Barros por tornar meus dias mais especiais e por toda ajuda que deram durante a realização desse trabalho, vocês foram fundamentais. Muito obrigado!!

A toda equipe do **Núcleo de Estudo e Pesquisas Imunológicas (NEPY)** por toda colaboração.

A **Fundação de Amparo à Pesquisa de Goiás (FAPEG)**, pelo apoio financeiro através da bolsa de mestrado.

Sumário

1. Introdução:	11
2. Objetivos	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3. Revisão da literatura	13
3.1 Epidemiologia	13
3.2 Transmissão	15
3.3 Estrutura do vírus da Hepatite C	15
3.4 Diagnóstico	17
3.4.1 Diagnóstico Sorológico	18
3.4.2 Diagnóstico Molecular	18
3.4.3 Biópsia Hepática	19
3.4.4 Elastografia Hepática	20
3.4.5 APRI e FIB 4	20
3.5 Tratamento	21
4. Materiais e métodos	23
4.1. Tipo, localização e período do estudo	23
4.2. População do estudo e Coleta de dados	23
4.4. Aspectos éticos	25
4.5 Análise Estatística	25
5 Resultados	26
Aplicação dos métodos APRI e FIB-4 para o estadiamento de fibrose hepática pré e pós tratamento em pacientes com diagnóstico de hepatite C.	26
Materiais e Métodos	28
Resultados	29
6. Conclusão	38
7. Referências	43

Lista de figuras

Figura1. Prevalência global da infecção por HCV	14
Figura2. Representação da estrutura e organização do genoma do VHC.....	17
Figura3. Fluxograma para seleção dos pacientes.....	24
Figura4. Gráfico médias de APRI e FIB-4 antes e após tratamento.....	31

Lista de tabelas

Tabela 1. Características da população estudada.....	30
Tabela 2. Média dos valores APRI e FIB-4 antes e após tratamento.....	31
Tabela 3 Relação entre diferentes graus de fibrose e idade.....	32
Tabela 4. Relação entre diferentes graus de fibrose e gênero.....	33
Tabela 5. Relação entre diferentes graus de fibrose e genótipo.....	34

Lista de siglas e abreviações:

APRI	AST to platelet ratio index
AST	Aspartato Aminotransferase
ALT	Alanina Aminotransferase
BOC	Boceprevir
DAAS	Antivirais de ação direta
DCV	Daclatasvir
FIB 4	Fibrosis 4
HAV	Vírus da Hepatite A
HBV	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida
IFN	Interferon
OMS	Organização Mundial da Saúde
RBV	Ribavirina
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TVR	Telaprevir

Resumo

O uso da biópsia hepática para avaliar o estadiamento do grau de fibrose continua sendo padrão-ouro, contudo pode apresentar alguns riscos durante o procedimento, além de elevado custo. Diante disso, a OMS sugeriu o uso dos índices APRI e FIB-4 para avaliar a fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite C crônica, visto que os exames têm baixo custo e podem substituir a biópsia hepática.

Objetivos: Avaliar o grau de fibrose hepática pelos métodos APRI e FIB 4 antes e após tratamento de hepatite C. **Métodos:** Trata-se de estudo descritivo transversal, realizado por meio da revisão de prontuários médicos de pacientes atendidos no Ambulatório de DST/AIDS e Hepatites Virais em Aparecida de Goiânia no período de março de 2016 a dezembro de 2017. O grau de fibrose foi assim definido conforme PCDT 2015: fibrose significativa com valores de APRI $>1,5$ e FIB-4 $>3,25$; ausência de fibrose com APRI $\leq 0,5$ e FIB-4 $\leq 1,5$. Os pacientes que não se enquadravam na classificação foram definidos como indeterminados. Foi realizada a correlação entre a melhora da fibrose e as variáveis: gênero, idade e genótipo. **Resultados:** Foram selecionados para o estudo 45 pacientes atendidos na unidade, dos quais 23 (51,1%) eram do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi de 57,13 anos. A infecção pelo genótipo 1a foi mais prevalente, $n= 19$ (42,2%). Dos 45 pacientes, 28 estavam inseridos nas classificações entre fibrose ausente e avançada pelo APRI antes do tratamento e 17 foram definidos como indeterminados. No FIB-4, 26 pacientes foram classificados entre ausência e fibrose avançada e 19 foram definidos como indeterminados. Após o tratamento, 25 pacientes foram classificados pelo APRI e 20 pelo FIB-4. Apenas o índice FIB-4 mostrou correlação significativa ($p<0,05$) entre idade e melhora na fibrose. **Conclusões:** Ambos os testes podem ser utilizados para verificar o estadiamento da fibrose hepática e auxiliar na prática diária, porém alguns resultados podem estar na zona indeterminada. Neste caso é necessária a realização de testes complementares para definir melhor o grau de fibrose.

Palavras-chave: Hepatite C vírus. Hepatite crônica. Fibrose hepática

Abstract

The use of hepatic biopsy to assess the stage of the level of fibrosis continues to be gold standard but may present some risks during the procedure and high cost. Given that the WHO suggested the use of APRI and FIB-4 indexes to evaluate hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C, because they are low-cost exams that can replace the use of hepatic biopsy. **Objectives:** Assess the level of hepatic fibrosis before and after treatment of hepatitis C by means of APRI and FIB 4 methods. **Methods:** This is a cross-descriptive study, carried out by reviewing medical records of patients attending the STD/AIDS and Viral Hepatitis clinics in the period from March 2016 to December 2017. The level of fibrosis was defined according to PCPT 2015 in significant fibrosis values of APRI > 1.5 and FIB-4 > 3.25; and absence of fibrosis APRI ≤ 0.5 and FIB-4 ≤ 1.5. Patients who did not fit within the triage were defined as indeterminate. The correlation between the improvement of fibrosis and the variables was performed: gender, age and genotype. **Results:** 45 selected patients were assisted in the clinic, 23 of them (51.1%) were male. The average age of the patients was 57.13. The infection by genotype 1a was more prevalent n = 19 (42.2%). Among the 45 patients, 28 were within the classifications between absence and advanced by the APRI before the treatment and 17 were defined as indeterminate. In the FIB-4, 26 patients were classified between absence and advanced fibrosis and 19 defined as indeterminate. After the treatment 25 patients were classified by APRI and 20 by FIB-4. Only the FIB-4 index had significant correlation (P < 0.05) with age and improvement in fibrosis. **Conclusions:** Both tests can be used to verify the staging of hepatic fibrosis and assist in daily practice, but some results may be in the indeterminate zone. In these cases, it is necessary to carry out complementary tests to better define the degree of fibrosis.

Keywords: Hepatitis C virus; Chronic Hepatitis; Hepatic Fibrosis

1. Introdução

A doença hepática causada pelo vírus da hepatite C (VHC) é um dos principais problemas de saúde pública mundial. Em 2015, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), as hepatites virais causaram 1,34 milhão de mortes, das quais 402.000 foram atribuídas ao VHC. A prevalência global de pessoas que vivem com a infecção pelo vírus estimada é de 71 milhões (WHO 2017).

A fase aguda da hepatite C tem duração de seis meses podendo ser subclínica ou assintomática. A infecção crônica ocorre em até 80% dos casos, mas 20% dos indivíduos podem resolver a doença na fase aguda (GREBELY et al., 2015; RAGONNET et al., 2017). A evolução da doença é lenta, de 10% a 20% dos portadores poderão desenvolver cirrose hepática e, anualmente, entre 1% e 5% dos pacientes portadores de cirrose poderão progredir para carcinoma hepatocelular (CHC) (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014; ZARE et al., 2016).

A doença acomete o parênquima hepático e está associada a diversos graus de inflamação hepática. A fibrose hepática ocorre após um processo de regeneração, em resposta ao acúmulo de proteínas na matriz celular em razão dos danos ocorridos no tecido hepático (BATALLER; BRENNER, 2005). Sua evolução crônica pode levar à transformação da fibrose em cirrose e carcinoma hepatocelular. A identificação do grau de fibrose hepática é necessária para o início do tratamento e a avaliação de sua eficácia (ZHOU et al., 2014).

Atualmente a biópsia hepática é considerada padrão-ouro para o diagnóstico da fibrose na hepatite crônica C (HCC), porém é um procedimento invasivo que pode apresentar algumas limitações (OLGA; NICOLAI, 2003). Por força dessas complicações, os testes não invasivos APRI e FIB4 são cada vez mais utilizados, permitindo identificar fibrose avançada e determinar o tratamento por meio de exames laboratoriais simples e cálculos matemáticos (MENDENI et al., 2011).

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar o grau de fibrose hepática antes e após tratamento da hepatite C por meio dos métodos APRI e FIB 4.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever as características dos pacientes em acompanhamento no ambulatório da Vigilância Epidemiológica de Aparecida de Goiânia;
- Avaliar e descrever o grau de fibrose hepática por métodos não invasivos (APRI e FIB4) dos pacientes em tratamento;
- Avaliar e descrever a melhora da fibrose hepática dos pacientes que realizaram tratamento para hepatite C por meio de métodos não invasivos APRI e FIB-4.

3. Revisão da literatura

3.1 Epidemiologia

Nas últimas décadas a OMS estimou que 2,8% da população estivessem infectadas pelo vírus da hepatite C (VHC) correspondendo a mais de 185 milhões de pessoas (MESSINA et al., 2015). Em 2015 a prevalência global de pessoas vivendo com infecção crônica pelo VHC estimada é de 71 milhões (WHO 2017).

A maior incidência de infecção pelo VHC ocorre em populações do continente Asiático, regiões do Oriente Médio e Norte da África, todavia é no Egito que ocorre a maior prevalência das infecções acometendo 15% da população (WEI; LOK, 2014). Na Europa Ocidental, nos Estados Unidos, nas Américas e África do Sul a prevalência é baixa e corresponde de 1 a 1,9% da população. Em alguns países da Europa as taxas são maiores cerca de 2,9%. Na Argentina, México, Peru e Venezuela as taxas variam de 1,5 a 2,9% da população (LEMOINE; THURSZ, 2014). **(Figura1)**.

No Brasil estima-se que aproximadamente 1,6% da população esteja infectada pelo VHC (PETRUZZIELLO et al., 2016). Entre 1999 a 2016 segundo registro do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foram detectados 155.032 casos de anti-HCV ou HCV- RNA reagentes, sendo que 64,1% ocorreram na região Sudeste, 24,5% na região Sul, 5,5% no Nordeste, 2,5 % no Norte e 3,3% no Centro-Oeste (BRASIL, 2017).

Em Goiânia, a prevalência em diferentes grupos estudados foi de 63,3% em hemofílicos (BARBOSA et al., 2002), 15,3% em transplantados renais (BOTELHO et al., 2008), 16,5% em pacientes realizando hemodálises (CARNEIRO et al., 2005).

O VHC é classificado em 7 genótipos e 67 subtipos nomeados em ordem alfabética (SMITH et al., 2014). O genótipo 1 é classificado em subtipos 1a e 1b, sendo o subtipo 1b o mais prevalente nas infecções por VHC no mundo. Em regiões da América do Norte, América Latina e Europa, este subtipo é responsável por 26%, 39% e 50% das infecções, respectivamente (GOWER et al., 2014). O genótipo 3 (G3) corresponde a cerca de 25% das infecções, sendo mais prevalente no sul da Ásia, ao passo que o genótipo 4 (G4) é responsável por cerca de 15% das infecções no norte da África e Oriente Médio (SADEGHI et al., 2016) e o genótipo 2 (G2) está relacionado

com cerca de 13% dos infectados na região leste da Ásia (GOWER et al., 2014; BLANCH et al., 2017).

No Brasil, a maior prevalência é do genótipo 1, sendo o subtipo 1a o mais prevalente, seguido pelo subtipo 1b, genótipo 3 e genótipo 2; os genótipos 4 e 5 possuem baixa prevalência no país (FREITAS et al., 2014; SERPA et al., 2014).

Em diferentes estados brasileiros, como Rio de Janeiro (RJ), São Paulo (SP), Goiás (GO), Mato Grosso do Sul (MS), Amapá (AP) e Rondônia (RO), a maior prevalência das infecções é causada pelos genótipos 1a e 1b, seguidos do genótipo 3 e do genótipo 2. O genótipo 5 foi detectado em baixa prevalência nos seguintes estados: RJ, SP, GO e MT (LAMPE et al., 2013).

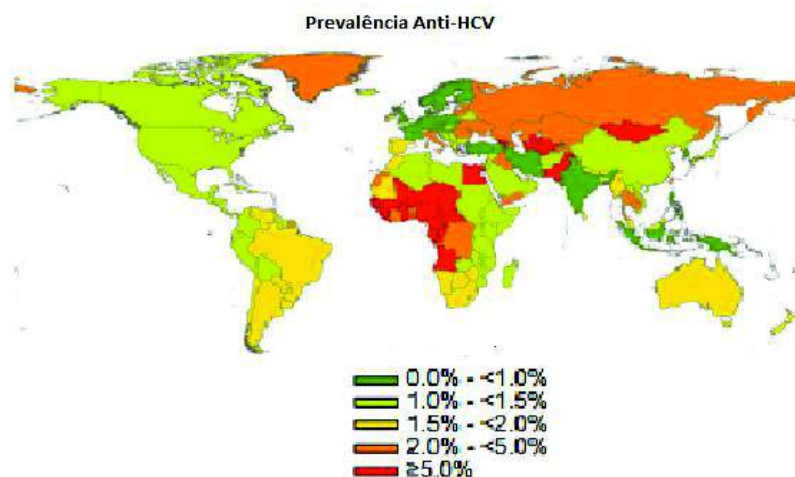


Figura 1: Prevalência global da infecção por HCV (Adaptado GOWER et al., 2014).

3.2 Transmissão

O VHC é transmitido principalmente por exposição percutânea ao sangue contaminado. O vírus permanece ativo no ambiente por 16 a 23 horas (WHO, 2010). Em todo o mundo a forma mais comum de transmissão do vírus é por meio do uso de drogas injetáveis, que corresponde, aproximadamente, a 40% dos casos agudos notificados (HANUS et al., 2015; HATZAKIS et al., 2011).

São estes os fatores de risco para a transmissão: transfusões sanguíneas e hemoderivados, transplantes de órgãos de doadores infectados, terapias invasivas médicas e odontológicas com objetos contaminados, reutilização de materiais perfurocortante, hemodiálise e tatuagem (JAFARI et al., 2010; MORAIS-DE-JESUS et al., 2014). Os profissionais da saúde são os mais susceptíveis à transmissão ocupacional, que pode ocorrer por acidente com material perfurocortante durante a realização de procedimentos terapêuticos ou não (POZZETTO et al., 2014).

A transmissão sexual é menos frequente se comparada com a transmissão de forma percutânea (CHAN et al., 2016), porém, na última década, a transmissão sexual aumentou sobretudo em homens que têm relação sexual com o mesmo sexo sem preservativo. Esse número aumenta em indivíduos coinfectados pelo vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV) (SALAZAR-VIZCAYA et al., 2016).

A transmissão vertical pode ocorrer durante o parto ou em casos de ameaça de aborto, ruptura de placenta e parto prematuro. De 3,5% a 5% de crianças são infectadas quando a mãe possui viremia positiva, e este tipo de transmissão pode se agravar quando existe coinfeção pelo vírus HIV (GARDENAL et al., 2011; FERREIRA et al., 2014).

3.3 Estrutura do vírus da Hepatite C

Em 1975, uma nova hepatite pós-transfusional ficou conhecida por não ter relação com os vírus da hepatite A (HAV) e da hepatite B (HBV), sendo então denominada de hepatite “não- A e não-B”(FEINSTONE et al., 1975). O HCV foi descrito pela primeira vez em 1989 por Choo e colaboradores como pertencente à

família *Flaviviridae* e ao gênero *Hepacivirus* (BARR et al., 1991, ICTV 2017). É um vírus envelopado com simetria icosaédrica, cuja partícula viral tem 40nm a 70nm de diâmetro, com espículas na superfície medindo 6nm a 8nm (PRINCE et al., 1996).

Sua estrutura genômica é composta de uma única fita de RNA de polaridade positiva com 9.600 nucleotídeos. O genoma viral apresenta duas regiões não codificantes (NTRs) nas extremidades 5' (5NC) e 3' (3NC) e uma região aberta de leitura *Open Reading Frame* (ORF), que codifica uma poliproteína com cerca de 3.000 aminoácidos (ROINGEARD et al., 2004).

A região 5NC é altamente conservada e contém um sítio de entrada para o ribossomo denominado *Internal Ribosomal Entry Site* (IRES), que é essencial para a tradução cap-independente da ORF, possui quatro domínios (I - IV), sendo os domínios II e III necessários para a tradução do RNA (ROMERO-LO et al., 2012).

A região 3NC é constituída por uma região variável curta, denominada cauda poli-U, com 80 nucleotídeos e uma região altamente conservada com 98 nucleotídeos, denominada cauda X elementos essenciais para replicação viral (SHI et al., 2016).

Durante a replicação do HCV na ORF, ocorre a síntese da poliproteína viral que, ao ser clivada, origina as proteínas estruturais: proteína do nucleocapsídeo C (core), duas glicoproteínas do envelope (E1 e E2) e uma proteína p7 gerada pelo processamento de um precursor do E2-p7. Por sua vez, as proteínas não estruturais (NS) são: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B (GAO; JU, 2017) (**Figura 2**).

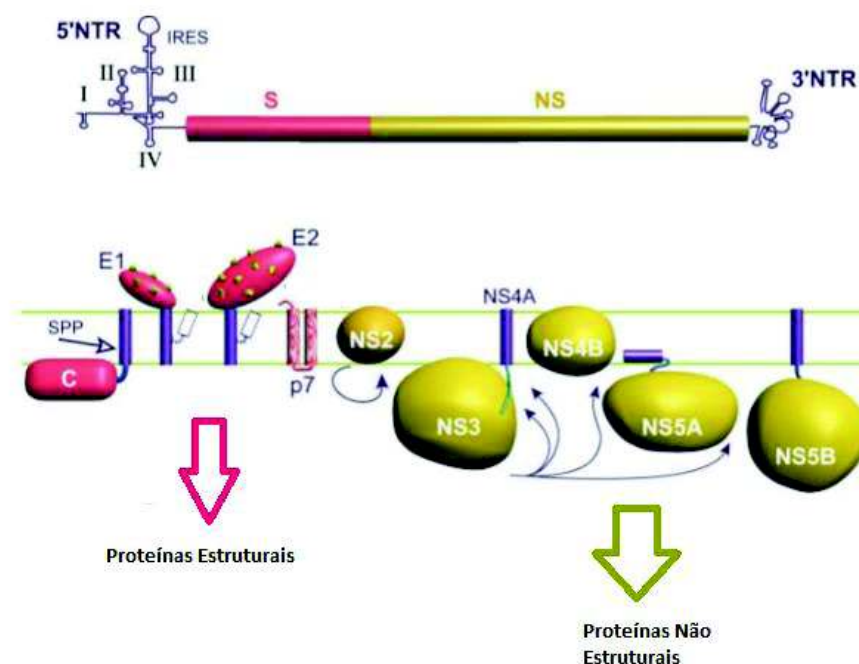


Figura 2: Representação da estrutura e organização do genoma do VHC. Região que representa o sítio de entrada para o ribossomo (IRES) e as regiões não codificantes 5' e 3' e as proteínas estruturais e não estruturais. (Adaptado de Pennin et al., 2014).

3.4 Diagnóstico

O HCV-RNA pode ser detectado na fase aguda da doença a partir de uma a duas semanas após a infecção pelo vírus. Durante a fase aguda, os níveis da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT) aumentam e tendem a ficar até dez vezes maiores que os valores normais (CHEN; MORGEN, 2006; HAJARZADEH et al., 2012).

Após seis meses, a presença dos anticorpos anti-HCV indica infecção crônica e replicação viral, caracterizando-se como o marcador sorológico mais utilizado para detecção da doença, pois tais anticorpos começam a aparecer na oitava semana após a fase aguda e permanecem positivos por toda a vida indicando que o paciente teve contato pelo vírus (CHEVALIES, 2011).

3.4.1 Diagnóstico Sorológico

O ensaio *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) baseia-se na detecção de anticorpos anti-HCV no soro do paciente infectado. A primeira geração do teste foi liberada em 1990 e possuía baixa sensibilidade. O ensaio detectava apenas uma proteína não estrutural do vírus (NS4) com a utilização do antígeno recombinante epítipo c100-3. O teste de segunda geração aumentou a sensibilidade e diminuiu o período de janela imunológica, além de utilizar o epítipo c100-3 foram adicionados antígenos recombinantes da região do core (c22-3) e NS3(c-33-c) (RICHTER, 2002).

Os ensaios de terceira geração são os mais utilizados nos laboratórios, estes testes visam diminuir a janela imunológica da transmissão em aproximadamente dez semanas após a infecção viral e possuem sensibilidade estimada de 98,9%. Utilizam antígenos recombinantes derivados de proteínas do core e de regiões não estruturais (NS3, NS4, e NS5) do genoma do VHC para detecção de anticorpos dirigidos contra antígenos virais (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2006; LI; LO, 2015). Atualmente, estão disponíveis no mercado os testes de quarta geração, que possibilitam a detecção de antígeno e anticorpo do core e anti-NS3 simultaneamente, apresentam alta especificidade (99,8%) e podem detectar a infecção em até 20 dias (MARWAHA; SACHDEV, 2014).

O teste de *immunoblotting* (RIBA) é um teste complementar, realizado quando o teste de ELISA apresenta resultado positivo. Constitui, portanto, um recurso para confirmação de resultados e investigação de falso-positivos, por isso é muito utilizado em bancos de sangue. O RIBA utiliza antígenos recombinantes do VHC que são imobilizados em fita de nitrocelulose (SOUTO et al., 2002; MOTA et al., 2014).

3.4.2 Diagnóstico Molecular

A detecção do RNA viral é utilizada para confirmação do diagnóstico e como auxílio na terapia antiviral, pois consiste na amplificação de regiões específicas do genoma viral. A reação em cadeia de polimerase (PCR) ou testes de transcrição mediada por amplificação (TMA) são testes qualitativos que utilizam o produto da

transcrição reversa (TR). Os testes quantitativos incluem RT-PCR competitiva, PCR em tempo real e ensaio de amplificação de sinal por DNA ramificado (*branched-DNA*) (GUPTA et al., 2014).

O método de RT-PCR apresenta alta especificidade e precisão. Consiste na utilização do RNA do HCV como matriz para a síntese da fita complementar (cDNA) por transcrição reversa. Em seguida, o cDNA é processado a partir de ciclos enzimáticos e amplificado pela ação da DNA polimerase em múltiplas cópias, neste método a fluorescência emitida é proporcional à quantidade de cDNA da amostra inicial (PAWLOTSKY, 2002).

O TMA é um método isotérmico que se baseia na síntese de DNA a partir de RNA, por meio da amplificação das regiões conservadas 5'UTR, utilizando duas enzimas transcriptase reversas e RNA T7 polimerase. O ensaio é uma boa alternativa, visto que apresenta alta sensibilidade (BASTOS et al., 2012).

A genotipagem consiste no sequenciamento de regiões nucleotídicas específicas do genoma do HCV para determinação do genótipo. Neste método, a análise é realizada na região 5'NC por causa do alto grau de conservação que permite distinguir os setes genótipos do vírus. O método mais utilizado é a técnica de RT-PCR, na qual se utilizam sondas fluorescentes marcadas com oligonucleotídeos específicos para cada genótipo (ATHAR et al., 2015).

3.4.3 Biópsia Hepática

A biópsia hepática é considerada método padrão-ouro para avaliar o estadiamento da hepatite crônica, dano tecidual e grau de inflamação (SALUDES et al., 2014). O estadiamento da fibrose hepática pode ser avaliado pelo sistema francês METAVIR, resultando na seguinte classificação: F0 (sem fibrose), F1 (fibrose portal sem septos), F2 (fibrose portal com raros septos), F3 (numerosos septos sem cirrose) e F4 (cirrose hepática) (BEDOSSA; POYNARD, 1996; BRASIL, 2013).

O procedimento é invasivo e consiste na retirada de fragmentos do tecido hepático (OLGA; NIKOLAI, 2003). No entanto, pode apresentar algumas limitações como: erros no local da coleta, tamanho inadequado e discrepâncias na classificação

do fragmento. Há também a possibilidade de algumas complicações como: desconforto durante o procedimento, dor no local e sangramento raro, uma vez que pode ocorrer em 0,8% a 1,7% dos casos. O risco de óbito é baixo, variando de 0% a 0,4% (STEFF et al., 2010; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA; 2014).

3.4.4 Elastografia Hepática

A elastografia é um método não invasivo que permite avaliar a rigidez do fígado, determinando o grau de fibrose hepática. O diagnóstico da fibrose hepática é feito pela medida da velocidade da propagação de ondas de baixa frequência ultrassonográficas que atravessam o fígado (LUPSOR et al., 2012).

O exame avalia com maior precisão a área hepática, em comparação com a biópsia, e seus resultados reproduzem a real situação do parênquima hepático. Este acompanhamento está indicado para os pacientes classificados na escala METAVIR > F3 (BRASIL 2015).

3.4.5 APRI e FIB 4

Na ausência de métodos como a biópsia e a elastografia, utilizam-se os índices APRI e FIB4. São métodos não invasivos que permitem identificar fibrose avançada e determinar o tratamento por meio de exames laboratoriais simples. Possuem boa reprodução, são fáceis de executar e têm baixo custo (BRASIL, 2017). São validados pela OMS e permitem o diagnóstico dos graus de estágio da fibrose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Estes marcadores apresentam maior sensibilidade e confiabilidade quando utilizados juntos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLIGIA; 2014).

AST to platelet ratio index (APRI) é um método simples de elevada acurácia que consiste em relacionar os valores de AST com as plaquetas. Pode ser utilizado para monitorar os pacientes durante e após o tratamento (YILMAZ et al., 2011). A interpretação do grau de fibrose está relacionada a valores numéricos: valores $\leq 0,5$

(baixo corte) indicam que as chances de fibrose são reduzidas e valores $\geq 1,5$ (alto corte) indicam fibrose significativa (WAI et al., 2003).

Fibrosis 4 (FIB 4) avalia o grau de fibrose hepática. O teste foi desenvolvido inicialmente para ser utilizado em pacientes coinfectados pelo HIV e VHC, sendo posteriormente aceito para avaliar hepatite C (STERLING et al., 2006). 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 (PICHARD et al., 2007).

Esses marcadores possuem alta aplicabilidade (95%), contudo podem não ser suficientemente específicos nos casos indeterminados, não conseguindo distinguir o grau de fibrose. Nesses casos é necessária a realização da biópsia como método complementar (EASL, 2015).

3.5 Tratamento

O tratamento tem por finalidades melhorar a qualidade de vida, diminuir a incidência de cirrose e reduzir a transmissão do vírus. A erradicação do vírus após o tratamento é constatada com HCV-RNA indetectável na 12^a ou na 24^a semana, caracterizando a Resposta Viroológica Sustentada (RVS) (EASL, 2015).

O primeiro medicamento utilizado no tratamento foi o Interferon (IFN) monoterápico cuja taxa de RVS variava de 15% a 20%. Até 2011, o tratamento padrão para hepatite C era a combinação do Interferon-alfa peguilado (PegIFN- α) com a Ribavirina (RBV) durante 24 a 48 semanas. Essa combinação de tratamento oferecia RVS em níveis de 40% a 50% nos pacientes tratados que haviam sido infectados pelo genótipo 1 e de até 80% nos pacientes que haviam sido infectados pelos genótipos 2 e 3 (PAWLOTSKY, 2009; AGHEMO; DE FRANCESCO, 2013).

Em 2011, dois inibidores de protease (IPs) Boceprevir (BOC) e Telaprevir (TVR) foram aprovados para o tratamento da infecção pelo HVC do genótipo 1. O

tratamento era indicado para pacientes que apresentavam fibrose hepática avançada F3 e F4 ou APRI >1,5, ou FIB 4 > 3,25. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Esses fármacos pertencem à primeira geração dos antivirais de ação direta (DAAS) e têm como alvo a serina protease NS3-4A. Quando administrados juntos com PEG-IFN α /RBV em pacientes virgens de tratamento, apresentam taxa elevada na resposta (65% - 70%), comparada à terapia dupla PEG-IFN α /RBV (EASL, 2015).

Em julho de 2015, o Ministério da Saúde lançou a atualização do “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeccções” (PCDT), o tratamento passou a ser disponibilizado para os pacientes com biópsia hepática que apresentavam resultados METAVIR F2 há mais de 3 anos, por meio do qual descontinuou o uso dos IPs de primeira geração e incorporou ao tratamento os novos DAAs de segunda geração: Simeprevir (inibidor de protease), Sofosbuvir (análogo nucleotídeo que inibe a polimerase) e Daclatasvir (inibidor NS5A). Esses novos medicamentos, sem a combinação com IFN, possuem menores efeitos adversos, facilidade posológica, tratamento por um período de tempo menor (12 a 24 semanas) e permitem o tratamento de pacientes coinfectados com HIV (BRASIL, 2015).

Em 2017, foi disponibilizado para tratamento a associação dos fármacos 3D Ombitasvir (inibidor de NS5A), Dasabuvir (inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B), Veruprevir (inibidor de protease NS3/4A) e Ritonavir (potencializador farmacocinético) (BRASIL,2017).

Recentemente em 2018, foi lançada a nova atualização do PCDT que permite o tratamento de todos os pacientes com infecção pelo VHC independentemente do estadiamento de fibrose hepática. Novos medicamentos estão disponíveis para o tratamento como: associação do ledipasvir (LED) (inibidor do complexo enzimático NS5A) com Sofosbuvir (SOF) e associação do Elbasvir (EBR) (inibidor do complexo enzimático NS5A) com Grazoprevir (GZR) (inibidor da protease NS3/4A) (BRASIL,2018).

4. Materiais e métodos

4.1. Tipo, localização e período do estudo

Trata-se de estudo descritivo transversal, conduzido entre março de 2016 a dezembro de 2017, no Município de Aparecida de Goiânia, Estado de Goiás, localizada no Centro-Oeste do Brasil, cuja população é de 542.090 habitantes (BRASIL, 2015).

Os pacientes participantes da pesquisa são atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Ambulatório de DST/AIDS e Hepatites Virais localizado na Vigilância Epidemiológica onde é feito o acompanhamento e diagnósticos dessas doenças infecciosas.

4.2. População do estudo e Coleta de dados

Os dados foram coletados após revisão de prontuário dos pacientes portadores de hepatite C que já finalizaram tratamento atendidos no Ambulatório de DST/AIDS e Hepatites Virais da Vigilância Epidemiológica de Aparecida de Goiânia.

O estudo foi realizado no período de março de 2016 a dezembro de 2017, foram identificados e selecionados 45 pacientes que preencheram os critérios de inclusão para o estudo (**Figura 3**).

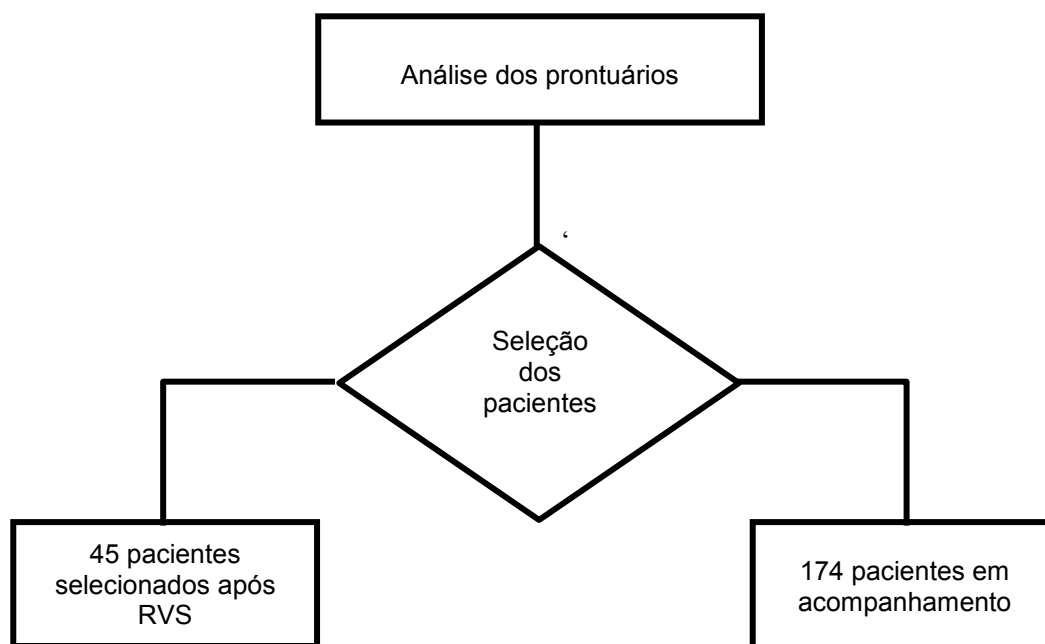


Figura 3. Fluxograma para seleção dos pacientes

4.3. Variáveis analisadas

As variáveis foram coletadas no pré-tratamento e 12 semanas após tratamento dos pacientes que tiveram resposta virológica sustentada (RVS).

Foram consideradas as variáveis: gênero, idade e genótipo.

Para avaliar e descrever o grau de fibrose hepática e sua melhora, foram usados os índices APRI e FIB-4. Para o cálculo desses índices foram considerados os resultados da Aspartato Aminotransferase (AST), Alanina Aminotransferase (ALT) e o número de plaquetas.

O APRI e FIB-4 foram calculados a partir das fórmulas, respectivamente:

APRI: $(AST [x \text{ Limite Superior da Normalidade}] / \text{Plaquetas } [109/L] \times 100$

FIB4: $(\text{Idade } [\text{anos}] \times AST [U/L] / (\text{Plaquetas } [109/L] \times \sqrt{ALT [U/L]}))$. (Williams & Hoofnagle, 1988; Sterling et al. 2006).

O grau de fibrose foi classificado conforme critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde e orientado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C (PCDT) em:

a) APRI: ausência ou fibrose leve $\leq 0,5$ e fibrose avançada $\geq 1,5$.

b) FIB 4: ausência ou fibrose leve $< 1,45$ e fibrose avançada $> 3,25$

Os pacientes que apresentaram resultados para APRI entre 0,5 a 1,5 e para FIB-4 entre 1,45 a 3,25 foram classificados como indeterminados.

Os pacientes foram classificados de acordo com a média de idade, sendo separados em dois grupos para análise < 55 anos e > 55 anos.

3.3. Os critérios de inclusão:

- Pacientes de ambos os sexos igual ou maior que 18 anos que já finalizaram tratamento para hepatite C com mais de 3 meses e apresentam resultado de HCV RNA negativo;
- Pacientes com dados laboratoriais pré e pós tratamento para cálculo do APRI e FIB-4.

3.4. Os critérios de exclusão:

- Pacientes que não apresentavam todas as variáveis analisadas completas;
- Pacientes virgens de tratamento ou que apresentam HCV RNA negativo.

4.4. Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, com o registro CAE: 62925516.3.0000.0037 e aprovado pelo secretário de saúde de Aparecida de Goiânia. Seguiu-se as regras sobre aspectos éticos da pesquisa em assuntos humanos contidos na Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e seus complementos (BRASIL, 2012).

4.5 Análise Estatística

A análise e tabulação dos resultados foram feitos utilizando o pacote estatístico SPSS Statistics. Os resultados foram apresentados sob a forma de tabela descritas em percentagens. Na análise das variáveis foi utilizado o teste estatístico

qui-quadrado (χ^2) para avaliar a correlação entre as variáveis: gênero, idade e genótipo a melhora no grau de fibrose.

5 Resultados

Os resultados deste estudo estão apresentados na forma de artigo que será encaminhado para revista *Arquivos Brasileiros de Gastroenterologia*.

Aplicação dos métodos APRI e FIB-4 para o estadiamento de fibrose hepática pré e pós tratamento em pacientes com diagnóstico de hepatite C.

Marina B. Braz Albuquerque, José Rodrigues do Carmo Filho.

Resumo

O uso da biópsia hepática para avaliar o estadiamento do grau de fibrose continua sendo padrão-ouro, contudo pode apresentar alguns riscos durante o procedimento, além de elevado custo. Diante disso, a OMS sugeriu o uso dos índices APRI e FIB-4 para avaliar a fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite C crônica, visto que os exames têm baixo custo e podem substituir a biópsia hepática.

Objetivos: Avaliar o grau de fibrose hepática pelos métodos APRI e FIB 4 antes e após tratamento de hepatite C. **Métodos:** Trata-se de estudo descritivo transversal, realizado por meio da revisão de prontuários médicos de pacientes atendidos em Aparecida de Goiânia no Ambulatório de DST/AIDS e Hepatites Virais no período de março de 2016 a dezembro de 2017. O grau de fibrose foi assim definido conforme PCDT 2015: fibrose significativa com valores de APRI $>1,5$ e FIB-4 $>3,25$; ausência de fibrose com APRI $\leq 0,5$ e FIB-4 $\leq 1,5$. Os pacientes que não se enquadravam na classificação foram definidos como indeterminados. Foi realizada a correlação entre a melhora da fibrose e as variáveis: gênero, idade e genótipo. **Resultados:** Foram selecionados para o estudo 45 pacientes atendidos na unidade, dos quais 23 (51,1%) eram do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi de 57,13 anos. A infecção pelo genótipo 1a foi mais prevalente, $n= 19$ (42,2%). Dos 45 pacientes, 28 estavam inseridos nas classificações entre fibrose ausente e avançada pelo APRI antes do tratamento e 17 foram definidos como indeterminados. No FIB-4, 26 pacientes foram classificados entre ausência e fibrose avançada e 19 foram definidos como indeterminados. Após o tratamento, 25 pacientes foram classificados pelo APRI

e 20 pelo FIB-4. Apenas o índice FIB-4 mostrou correlação significativa ($p < 0,05$) entre idade e melhora na fibrose. **Conclusões:** Ambos os testes podem ser utilizados para verificar o estadiamento da fibrose hepática e auxiliar na prática diária, porém alguns resultados podem estar na zona indeterminada. Neste caso é necessária a realização de testes complementares para definir melhor o grau de fibrose.

Palavras-chaves: hepatite C vírus; hepatite Crônica; fibrose hepática

Introdução

A doença hepática causada pelo vírus da hepatite C (VHC) é um dos principais problemas de saúde pública mundial. Em 2015, dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicaram que as hepatites virais foram responsáveis por 1,34 milhão de mortes, das quais 402.000 foram atribuídas ao VHC. A prevalência global de pessoas vivendo com infecção pelo vírus foi de 71 milhões (1).

A fase aguda da hepatite C tem duração de seis meses podendo ser subclínica ou assintomática. A infecção crônica ocorre em até 80% dos casos, pois 20% dos indivíduos podem resolver a doença na fase aguda (2,3). A evolução da doença é lenta, 10% a 20% dos portadores poderão desenvolver cirrose hepática e, dentre esses, 1% a 5%, anualmente, poderão progredir para carcinoma hepatocelular (CHC) (4,5).

A doença acomete o parênquima hepático e está associada a diversos graus de inflamação. A fibrose hepática ocorre após um processo de regeneração, em resposta ao acúmulo de proteínas na matriz celular em consequência dos danos ocorridos no tecido hepático (6). A identificação do grau de fibrose hepática é necessária para o início do tratamento e avaliação de sua eficácia (7).

Atualmente a biópsia hepática é considerada padrão-ouro para o diagnóstico da fibrose na hepatite crônica C (HCC), porém é um procedimento invasivo que pode apresentar algumas limitações (8). Em razão das complicações desse procedimento, os testes não invasivos APRI e FIB4 são cada vez mais utilizados, permitindo identificar fibrose avançada e determinar o tratamento por meio de exames laboratoriais simples (9).

Objetivos

Avaliar o grau de fibrose hepática pelos métodos APRI e FIB 4 antes e após o tratamento da hepatite C.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo descritivo e transversal realizado no Ambulatório de DST/AIDS e Hepatites Virais localizado na Vigilância Epidemiológica em Aparecida de Goiânia.

Os dados coletados para o estudo partiram da revisão de prontuários médicos de atendimentos realizados no período de março de 2016 a dezembro de 2017.

Foram selecionados 45 pacientes, nos quais foi avaliado e descrito o grau de fibrose hepática pelos métodos não invasivos (APRI e FIB4) antes e após o tratamento.

Os dados demográficos avaliados e descritos no trabalho foram: gênero, idade e genótipo.

Os pacientes foram classificados de acordo com a média de idade, sendo separados em dois grupos para análise < 55 anos e > 55 anos.

Para avaliar e descrever o grau de fibrose hepática dos pacientes e sua consequente melhora, foram calculados os índices APRI e FIB-4. Estes índices utilizam em sua fórmula as variáveis laboratoriais: Aspartato Aminotransferase (AST), Alanina Aminotransferase (ALT) e o número de plaquetas.

Os cálculos dos modelos de marcadores não invasivos avaliados foram realizados com base na seguinte fórmula:

- **APRI: $(AST [x \text{ Limite Superior da Normalidade}] / \text{Plaquetas } [109/L] \times 100$**
- **FIB4: $(\text{Idade } [anos] \times AST [U/L] / (\text{Plaquetas } [109/L] \times \sqrt{ALT [U/L]}))$. (11).**

O grau de fibrose foi classificado conforme critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde e orientado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C (PCDT) (10) em:

- a) APRI: ausência ou fibrose leve $\leq 0,5$ e fibrose avançada $\geq 1,5$.
- b) FIB 4: ausência ou fibrose leve $< 1,45$ e fibrose avançada $> 3,25$

Os pacientes que apresentaram resultados de APRI entre 0,5 e 1,5 e de FIB-4 entre 1,45 e 3,25 foram classificados como indeterminados.

Para a análise e a tabulação dos resultados, foi utilizado o pacote estatístico SPSS Statistics. Os resultados foram apresentados sob a forma de tabela, descritos em percentagens. Na análise das variáveis, foi utilizado o teste estatístico qui-quadrado (χ^2) para avaliar a correlação entre as variáveis: gênero, idade, genótipo e melhora no grau de fibrose.

Resultados

Um total de 45 pacientes portadores da hepatite C foi atendido no Ambulatório de DST/AIDS e Hepatites Virais no Município de Aparecida de Goiânia-GO no período de março de 2016 a dezembro de 2017.

Dentre os 45 pacientes, 23 (51,1%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 57,13 anos, variando entre 35 e 87 anos. A infecção pelo genótipo 1a foi mais prevalente (42,2%), seguida pelo genótipo 1b (35,6%) (**Tabela 01**).

Os pacientes foram classificados com relação à presença ou ausência de fibrose, segundo critérios propostos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C (PCDT). Dos 45 pacientes, apenas 28 (62,2%) estavam inseridos na classificação pelo APRI antes do tratamento: 5 (11,1%) com classificação de ausência de fibrose, 23 (51,1%) com fibrose significativa ou avançada e 17 (37,8%) não se enquadravam nos critérios de classificação, permanecendo como indeterminados ou não classificados. Após o tratamento, 25 (55,6%) pacientes apresentaram ausência de fibrose, 1 (2,2%) apresentou fibrose avançada e 19 (42,2%) se mostraram indeterminados (**Tabela 01**).

Com base no índice FIB-4, 26 (57,8%) pacientes foram classificados antes do tratamento: 4 (8,9%) com ausência de fibrose, 22 (48,9%) com fibrose significativa e 19 (42,2%) considerados indeterminados. Após o tratamento, 20 (44,4%) pacientes se enquadraram na classificação, sendo 9 (20%) com ausência de fibrose, 11 (24,4%) com fibrose significativa e 25 (55,6%) como indeterminados (**Tabela 01**).

Tabela 1. Características clínicas da população estudada

Variáveis	Média	Mínimo Máximo	DP	IC 95%
Idade	57,13	35 - 87	10,818	8,010 – 13,046
	n (%)			IC 95%
Classificação				
Fibrose Apri Pré				
Ausente	05 (11,1)			2,2 – 22,2
Significativa/Avançada	23 (51,1)			35,6 – 66,6
Indeterminado	17 (37,8)			24,4 – 53,3
Classificação				
Fibrose Apri Pós				
Ausente	25 (55,6)			42,2 – 68,9
Significativa/Avançada	01 (2,2)			0,0 – 6,7
Indeterminado	19 (42,2)			28,9 – 55,6
Classificação				
Fibrose Fib4 Pré				
Ausente	04 (8,9)			2,2 – 17,8
Significativa/Avançada	22 (48,9)			33,3 – 64,4
Indeterminado	19 (42,2)			28,9 – 57,8
Classificação				
Fibrose Fib4 Pós				
Ausente	09 (20,0)			8,9 – 31,1
Significativa/Avançada	11 (24,4)			11,1 – 35,6
Indeterminado	25 (55,6)			42,2 – 68,9
Gênero				
Masculino	23 (51,1)			35,6 – 66,7
Feminino	22 (48,9)			33,3 – 64,4
Genótipo				
1a	19 (42,2)			28,9 – 55,6
1b	16 (35,6)			22,2 – 48,9
2	01 (2,2)			0,0 – 6,7
3	09 (20,0)			8,9 – 31,1

As médias dos valores de APRI e FIB-4 antes do tratamento foram: $1,94 \pm 1,75$ IC (0,98-2,41) e $4,27 \pm 3,07$ IC (1,19-4,35). Após o tratamento, houve redução significativa na média dos valores ($p=0,001$) de APRI: $0,56 \pm 0,36$ e FIB-4, $2,60 \pm 1,76$ (Tabela 2, Figura 4).

Tabela 2. Média dos valores APRI e FIB-4 antes e após tratamento

Variáveis	Média	Mínimo Máximo	DP	IC 95%	p
Apri Pré	1,9411	0,29- 9,18	1,75837	0,98037 – 2,41935	0,001
Apri Pós	0,5602	0,12 – 1,80	0,36265	0,24687 – 0,46374	
Fib4 Pré	4,2711	0,93 – 17,38	3,07903	1,92849 – 4,35009	0,001
Fib4 Pós	2,6023	0,65 – 8,15	1,76819	1,12538 – 2,24950	

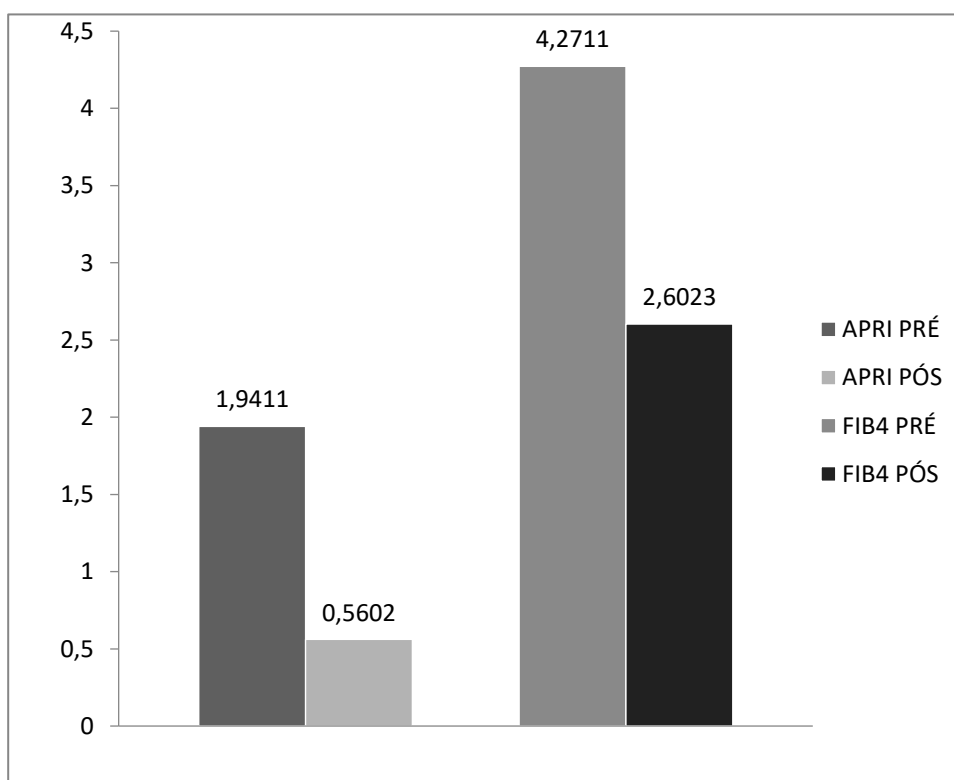


Figura 4. Gráfico médias de APRI e FIB-4 antes e após tratamento

A análise estatística foi realizada apenas com os pacientes que se encontravam na classificação proposta para verificar se havia correlação significativa das variáveis gênero, idade e genótipo com melhora na fibrose. Pacientes indeterminados não foram analisados.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados como significantes. Neste caso, apenas o método FIB-4 indicou correlação significativa entre idade e melhora no grau de fibrose antes ($p=0,030$) e após o tratamento ($p=0,006$). O método APRI não apresentou correlação significativa com a idade antes ($p=0,393$) e após o tratamento ($p=0,345$) (**Tabela 3**).

Tabela. 3 Relação entre diferentes graus de fibrose e idade

	Idade		ORbruta (IC95%)	P
	≤ 55 Anos N (%)	> 55 Anos N (%)		
Apri Pré				
Ausência	03(25,0)	02 (12,5)	1	0.393
Avançada	09(75,0)	14 (87,5)	2.333 (0,372 – 12,000)	
Apri Pós				
Ausência	13 (92,9)	12 (100,0)	1	0,345
Avançada	01(7,1)	0 (0,0)	0,929 (0,746 – 0,947)	
Fib4 Pré				
Ausência	04(30,8)	0 (0,0)	1	0,030
Avançada	09(69,2)	13 (100,0)	0,0692 (0,429 – 0,923)	
Fib4 Pós				
Ausência	08 (72,7)	01 (11,1)	1	0,006
Avançada	03 (27,3)	08 (88,9)	21,333 (2,737 – 80,000)	

*A correlação entre as variáveis foi realizada apenas com os pacientes que se encontravam na classificação APRI: $\leq 0,5$ e $\geq 1,5$. FIB 4: $< 1,45$ e $> 3,25$.

Os gêneros e o genótipo não mostraram correlação significativa com o grau de fibrose (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4. Relação entre diferentes graus de fibrose e gênero

	Gênero		ORbruta (IC95%)	P
	Masculino N (%)	Feminino N (%)		
Apri Pré				
Ausência	01 (08,3)	04 (25,0)	1	0,254
Avançada	11 (91,7)	12 (75,0)	0,273 (0,103 – 2,750)	
Apri Pós				
Ausência	12 (92,3)	13 (100,0)	1	0,308
Avançada	01 (07,7)	0 (0,0)	0,923 (0,727 – 0,941)	
Fib4 Pré				
Ausência	02 (18,2)	02 (13,3)	1	0,735
Avançada	09 (81,9)	13 (86,7)	1,444 (0,227 - 9,512)	
Fib4 Pós				
Ausência	05 (41,7)	04 (50,0)	1	0,714
Avançada	07 (04,4)	04 (50,0)	0,714 (0,080 – 4,571)	

*A correlação entre as variáveis foi realizada apenas com os pacientes que se encontravam na classificação APRI: $\leq 0,5$ e $\geq 1,5$. FIB 4: $< 1,45$ e $> 3,25$.

Tabela 5. Relação entre diferentes graus de fibrose e genótipo

	GENÓTIPO				p
	1A N (%)	1B N (%)	2 N (%)	3 N (%)	
Apri Pré					
Ausência	02 (40,0)	02 (40,0)	0 (0,0)	01 (20,0)	0,941
Avançada	07 (30,4)	09 (39,1)	01 (4,3)	06 (26,1)	
Apri Pós					
Ausência	11 (44,4)	09 (36,0)	01 (4,0)	04 (16,0)	0,645
Avançada	0 (0,0)	01 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Fib4 Pré					
Ausência	02 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	02 (50,0)	0,320
Avançada	06 (27,3)	10 (45,5)	01 (4,5)	05 (22,7)	
Fib4 Pós					
Ausência	05 (55,6)	02 (22,2)	-	02 (22,2)	0,313
Avançada	03 (27,3)	06 (54,5)	-	02 (18,2)	

*A correlação entre as variáveis foi realizada apenas com os pacientes que se encontravam na classificação APRI: $\leq 0,5$ e $\geq 1,5$. FIB 4: $< 1,45$ e $> 3,25$.

Discussão

A biópsia hepática continua sendo exame padrão-ouro para avaliar o grau de fibrose, porém não é isenta de riscos e apresenta algumas limitações (6). Os métodos não invasivos, como APRI e FIB-4, são muito utilizados na prática clínica, sobretudo por não exigirem tecnologias sofisticadas.

As principais vantagens práticas do uso desses marcadores não invasivos para estadiar o grau de fibrose são: alta aplicabilidade e reprodutibilidade entre laboratórios (>95%). Constituem uma ferramenta rápida, segura e de fácil acesso. Não são patenteados e podem ser utilizados no monitoramento da resposta ao tratamento e na avaliação da redução no grau da fibrose após o tratamento (11).

Neste estudo, 42,2% dos pacientes apresentavam infecção pelo genótipo 1a e 35,6% pelo genótipo 1b do VHC. No Brasil, o genótipo circulante com maior prevalência é dos subtipos 1a e 1b, seguido dos genótipos 3 e 2 (12). A média de idade foi de 57,13 anos, variando entre 35 e 87 anos. Por se tratar de uma doença com fase aguda assintomática e progressão lenta, as manifestações clínicas associadas à fibrose hepática, em estágio avançado, só irão se evidenciar em indivíduos adultos (4,7).

Os 45 pacientes foram classificados com relação à presença ou ausência de fibrose segundo os critérios propostos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C (PCDT) (10). Entretanto, antes do tratamento, 37,8% dos pacientes foram classificados como indeterminados pelo APRI e 42,2% pelo FIB-4. Após o tratamento 42,2% foram classificados pelo APRI e 55,6% pelo FIB-4 aumentando o número de pacientes na classificação como indeterminado.

Esse fato pode ocorrer devido à alta sensibilidade dos testes. Tanto APRI quanto FIB-4 apresentam dois pontos de corte, um alto e um baixo, resultados entre esses pontos de corte são classificados como indeterminados.

O ponto de corte alto é utilizado para confirmar a presença de fibrose avançada ou significativa (alta especificidade e menos resultados falso-positivos), garantindo que a maioria dos pacientes encontrados acima desse ponto, de fato, possuía 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 (13).

Entretanto, alguns resultados poderão estar em um estágio indeterminado ou não classificado, conhecido como “zona cinza” como ocorrido neste estudo. Sendo necessário nestes casos, a realização de métodos alternativos como biópsia hepática ou elastografia hepática para confirmação do resultado evitando resultados falsos-positivos (14,15).

A média dos valores de APRI, antes do tratamento, foi de 1,94 e de FIB-4, 4,27. Após o tratamento, foi observada uma redução significativa $p=0,001$ na média dos valores na população estudada para 0,56 e 2,60, respectivamente, o que demonstra que esses pacientes apresentaram melhora na fibrose após o tratamento (16).

Neste estudo, apenas FIB-4 indicou correlação significativa entre a idade e a melhora no grau de fibrose antes ($p=0,030$) e após o tratamento ($p=0,006$). Os pacientes com idade maior que 55 anos apresentaram maior progressão de fibrose significativa pelo índice FIB-4. Resultado semelhante foi demonstrado em outro estudo, no qual, em pacientes com idade avançada, a correlação foi significativa ($p<0,001$) com a progressão da fibrose e FIB-4 mostrou melhor desempenho com sensibilidade de 74% para fibrose avançada, quando comparado com APRI (17).

O método FIB-4 utiliza em sua fórmula mais parâmetros que auxiliam na avaliação da doença hepática como: AST, ALT, contagem de plaquetas e idade, o que o torna mais específico. Isso pode explicar o fato de apenas o FIB-4 apresentar correlação significativa com a idade neste trabalho (18).

Os valores de FIB-4 podem variar com a idade, o sexo e o genótipo; neste estudo, porém, genótipo e sexo não tiveram correlações significativas com progressão e melhora na fibrose hepática, como já foi demonstrado (19).

O FIB-4 pode apresentar maior especificidade e, em alguns casos, prever com maior precisão o grau de fibrose em comparação com o APRI (20,21). Na análise da progressão da fibrose hepática em tempo real pelo índice do FIB-4, foi demonstrada a redução deste índice quando houve a redução da fibrose, no entanto, o aumento do FIB-4 ocorreu quando a fibrose aumentou com a progressão da fibrose (22).

Neste estudo, não foram avaliadas a sensibilidade e a especificidade dos métodos, entretanto Vallet-Pichard et al. (2007) demonstraram que a sensibilidade e a especificidade foram, respectivamente, 74,3% e 80,1% para ponto de corte $<1,45$. Para valores de ponto de corte $> 3,25$, a sensibilidade foi de 37,6% e a especificidade de 98,2% (23). Em estudo comparativo dos métodos FIB 4 e Fibroscan, em uma população de 182 indivíduos, demonstrou-se que o FIB-4 apresentou 88% de especificidade, mostrando ser um bom preditor para fibrose hepática juntamente com o Fibroscan (24). O método é melhor para detecção de fibrose avançada em comparação com outros métodos não invasivos (21). O índice APRI apresenta melhor desempenho para detecção de fibrose significativa ($>F3$), visto que às vezes não consegue distinguir os casos F1/F2, não sendo possível fazer a classificação do grau de fibrose (25).

Alguns fatores, como uso de bebidas alcoólicas, idade, gênero, coinfeção pelo HIV e outras 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. Por isso, é importante que esses testes sejam realizados juntos para melhor acurácia (26,27).

Ambos os testes podem ser utilizados para verificar a presença ou ausência de fibrose hepática e, assim, definir o início do tratamento (15,28). Segundo recomendações do “Protocolo Clínico de Diretrizes e Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções” (PCDT) recomenda-se, para melhor acurácia do diagnóstico, a associação de APRI e/ou FIB-4 com elastografia, sendo a biópsia hepática realizada excepcionalmente quando houver dúvida no diagnóstico. (BRASIL 2018).

Constituem uma alternativa confiável e reprodutível podendo reduzir em até 63% o número de biópsias hepáticas através do índice FIB-4 e em 47% através do APRI. Esses achados sugerem que o FIB-4 pode ser mais útil na prática diária (29).

6. Conclusão

Este estudo permitiu concluir que os métodos APRI e FIB-4 são alternativas eficazes, de baixo custo que podem ser utilizadas na prática clínica para confirmar ou excluir a presença de fibrose hepática avançada ou significativa. Entretanto, ambos os métodos possuem algumas limitações como a presença de resultados indeterminados. Nesses casos, são necessários testes complementares para melhor classificação, como a elastografia e a biópsia, devendo esta ser realizada apenas quando necessária.

Contribuições dos autores

Todos os autores envolvidos na construção do estudo, coleta de dados supervisão e redação do primeiro rascunho do manuscrito, bem como apresentação do manuscrito.

Aprovação ética e consentimento para participar

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/GO), Brasil, com o registro de número do CAAE 62925516.3.0000.0037.

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION Global Hepatitis Report, 2017, Geneva. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. Acesso em: 18 de março de 2018.
2. GREBELY, J. et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2014; 59:109–120.
3. RAGONNET, R. et al. Estimating the time to diagnosis and the chance of spontaneous clearance during acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Open Forum Infectious Diseases* 2017.
4. WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2014;61:58-68.
5. ZARE, F et al. Economic burden of hepatitis C virus infection in different stages of disease: A report from Southern Iran. *Hepatitis monthly* 2016;16.
6. STEFF, L. B. et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 201;8:10: 877-883.
7. ZHOU, WC; ZHANG, QB; QIAO, L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2014;20:7312.
8. OLGA, O.; NIKOLAI, D. Invasive and non-invasive monitoring of hepatitis C virus-induced liver fibrosis: alternatives or complements?. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2003;4:195-209.
9. MENDENI, M et al. Evaluation of liver fibrosis: concordance analysis between noninvasive scores (APRI and FIB-4) evolution and predictors in a cohort of HIV-infected patients without hepatitis C and B infection. *Clinical Infectious Diseases*

2011;52:1164-1173.

10. 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.

11. EASL, ASSOCIAÇÃO EUROPEIA PARA O ESTUDO DO FÍGADO. Recomendações da para o tratamento da hepatite C de 2015. *Journal of Hepatology* 2015;63:199-236.

12. 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 Sao Paulo* 2014;56:517–524.

13. WORLD HEALTH ORGANIZATION Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. World Health Organization, 2016.

14. ABDOLLAHI, M; POURI, A; GHOJAZADEH, M; ESTAKHRI, R; SOMI, M. Non-invasive serum fibrosis markers: A study in chronic hepatitis. *BiolImpacts* 2015;5:17.

15. 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* 2017;9;8:436.

16 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* 2017; 37: 369-376.

17. CORDIE, A. et al. Comparing the efficiency of Fib-4, Egy-score, APRI and GUCI in liver fibrosis staging in Egyptians with chronic hepatitis C. *Journal of medical virology*, 2018.

18. STERLING, R K. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection, *Hepatology* 2006;43, 1317-1325.
19. LU, M et al. Serum biomarkers indicate long-term reduction in liver fibrosis in patients with sustained virological response to treatment for HCV infection. **Clinical Gastroenterology and Hepatology** 2016;14:1044-1055.
20. GÖKCAN, H et al. The predictive value of noninvasive serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk Journal Gastroenterology* 2016;27: 156-64.
21. 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 of the Formosan Medical Association* 2015;114:923-928.
22. TAMAKI, N. et al. Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis* 2013;20:72-76.
23. VALLET-PICHARD, A et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*, 2007;46(1): 32-36, 2007.
24. 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* 2016;17:78-83
25. 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*,2017: 72(9): 516-525.

26. LIU, CH et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in hemodialysis chronic hepatitis C patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011;6:1057-1065.
27. KHAN, S. T.; McGUINTY, M.; CORSI, D.J.; COOPER, C. L. et al. Liver enzyme normalization predicts success of Hepatitis C oral direct-acting antiviral treatment. *Clinical & Investigative Medicine*, 2017;40(2):73-80.
28. GOUNDER, P. P. et al. Does Incorporating Change in APRI or FIB-4 Indices Over Time Improve the Accuracy of a Single Index for Identifying Liver Fibrosis in Persons With Chronic Hepatitis C Virus Infection?. *Journal of clinical gastroenterology* 2018;52:60-66.
29. AMORIM, T. G. et al. Validation and comparison of simple noninvasive models for the prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Annals of Hepatology* 2012;11: 855-861.

7. Referências

ABDOLLAHI, M. et al. Non-invasive serum fibrosis markers: A study in chronic hepatitis. **BiolImpacts**, v. 5, n. 1, p. 17, 2015.

AGHEMO, A; DE FRANCESCO, R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. **Hepatology**, v. 58, n.1, p. 428-438, 2013.

AMARAL, I. S. A. et al. Análise do teste APRI como marcador não- invasivo de fibrose hepática após tratamento de pacientes com hepatite C crônica. **Revista Paraense de Medicina**, v. 23, n. 4, 2009.

AMORIM, T. G. et al. Validation and comparison of simple noninvasive models for the prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis C. **Annals of Hepatology**, v. 11, n. 6, p. 855-861, 2012.

ATHAR, M. A. et al. Rapid detection of HCV genotyping 1a, 1b, 2a, 3a, 3b and 6a in a single reaction using two-melting temperature codes by a real-time PCR-based assay. **Journal of Virological Methods**, v. 222, p. 85-90, 2015.

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, n. 3, p. 369-376, 2017.

BARBOSA, A. et al. Prevalence of hepatitis C Virus infection among hemophiliacs in Central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.97, n. 5, p. 643-644, 2002.

BARR, P. J. et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 88, n. 6, p. 2451–2455, 1991.

BASTOS, D. O. et al. Transcription-Mediated Amplification (TMA) for the assessment of viremia in hemodialysis patients with hepatitis C. **Journal of Medical Virology**, v. 84, n. 4, p. 596–600, 2012.

BEDOSSA, P; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v.24, n.2, p. 289-293, 1996.

BLANCH, S. et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015 : a modelling study. **The Lancet Gastroenterology e Hepatology**, v. 2, n. 3, p. 161–176, 2017.

BOTELHO, S. M. et al. Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients in Central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.103, n. 5, p. 472-476, 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Disponível: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
Acesso 14 de dezembro de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Brasília, Brasil; 2017.

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.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Boletim Epidemiológico—Hepatites Virais, 2016a Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Boletim Epidemiológico- Hepatites Virais, Ministério da Saúde. Ano V, nº0 1, Brasília, Brasil, 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Protocolo Clínico e Diretrizes Norma e materias técnicos, Brasília, Brasil, julho,2011.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Brasília, Brasil; 2013.

BRUGGMANN, P. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. **Journal of Viral Hepatitis**, 21(s1): 5–33, 2014.

CARNEIRO, M. A. S. Decline of hepatitis C infection in hemodialysis patients in Central Brazil: a ten years of surveillance. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 4, p. 345-349, 2005.

CASTERA, L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. **Gastroenterology**, v. 142, n. 6, p. 1293-1302. e4, 2012.

CEPEDA, J. A. et al. Serum fibrosis markers for the diagnosis of liver disease among people with chronic hepatitis C in Chennai, India. In: Open Forum Infectious Diseases. **Oxford University Press**, 2016.

CHAN, D. P. C. et al. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 49, n. 6, p. 47–58, 2016.

CHEN, S. L.; MORGAN, T. R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. **International Journal of Medical Sciences**, v.3, n. 2, p 27, 2006.

CHEVALIEZ, S. Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n.2, p. 116-121, 2011.

CHEVALIEZ, S.; PAWLOTSKY, J. M. Hepatitis C Virus Serologic and Virologic Tests and Clinical Diagnosis of HCV- Related Liver Disease. **International Journal of Medical Sciences**, v. 3, n. 2, p. 35–40, 2006.

CORDIE, A. et al. Comparing the efficiency of Fib-4, Egy-score, APRI and GUCI in liver fibrosis staging in Egyptians with chronic hepatitis C. **Journal of medical virology**, 2018.

EASL, ASSOCIAÇÃO EUROPEIA PARA O ESTUDO DO FÍGADO. Recomendações da para o tratamento da hepatite C de 2015. **Journal of Hepatology**, v. 63, p. 199-236, 2015.

EASL, ASSOCIAÇÃO EUROPEIA PARA O ESTUDO DO FÍGADO. Recomendações e orientação clínica da EASL-ALEH: Testes não invasivos para avaliação da gravidade da doença hepática e do progresso. **Journal of Hepatology**, v. 63, p 237-264, 2015.

FEINSTONE, S.M. et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. **New England Journal of Medicine**, v. 92, n.15, p. 67:770, 1975.

FERREIRA, A. et al. Hepatites Virais A, B e C em crianças e adolescentes. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n.2, p. 46–60, 2014.

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 Sao Paulo**, v. 56, n.6, p. 517–524, 2014.

GAO, J.; JU, C. Research progress on the direct antiviral drugs for hepatitis C virus. **Bioscience Trends**, v.11, n.1,p. 41–45, 2017.

GARDENAL, R.V.C. et al. Hepatite C e gestação: Análise de fatores associados à transmissão vertical. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.44, n.1,p.43–47, 2011.

GÖKCAN, H et al. The predictive value of noninvasive serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. **Turk Journal Gastroenterology**, v. 27, n. 2, p. 156-64, 2016.

GOUNDER, P. P. et al. Does Incorporating Change in APRI or FIB-4 Indices Over Time Improve the Accuracy of a Single Index for Identifying Liver Fibrosis in Persons With Chronic Hepatitis C Virus Infection? **Journal of clinical gastroenterology**, v. 52, n. 1, p. 60-66, 2018.

GOWER, E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection Journal of Hepatology Update : Hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v.44, n.61, p.S45–S57,2014.

GREBELY, J. et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v. 59, n.1 p. 109–120, 2014.

GUPTA, E.; BAJPAI, M.; CHOUDHARY, A. Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. **Asian Journal of Transfusion Science**, v.8, n.1, p.19, 2014.

HAJARIZADEH, B.; GREBELY, J.; DORE, G. J. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: a systematic review. **Journal of hepatology** v.57, n.6, p.1349-1360, 2012.

HANUS, J.S. et al. Incidence of hepatitis C in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.48, n.6, p. 665–673, 2015.

HATZAKIS, A. et al. The state of hepatitis B and C in Europe: Report from the hepatitis B and C summit conference. **Journal of Viral Hepatitis**, v.18, s1,p.1–16, 2011.

HOUOT, M. et al. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 43, n. 1, p. 16-29, 2016.

ICTV- INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES: Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Acesso em: 16 de janeiro de 2018.

JAFARI, S. et al. International Journal of Infectious Diseases Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C : a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v.14, n.11, p. e928–e940, 2010.

KHAIRY, M et al. Non-invasive prediction of hepatic fibrosis in patients with chronic HCV based on the routine pre-treatment workup. **Hepatitis monthly**, v. 12, n. 11, 2012.

KHAN, S. et al. Liver enzyme normalization predicts success of Hepatitis C oral direct-acting antiviral treatment. **Clinical & Investigative Medicine**, v. 40, n. 2, p. 73-80, 2017.

LAMPE, E. et al. Genetic diversity of HCV in Brazil. **Antiviral Therapy**, v. 18, n. 3 Pt B. p. 435–444, 2013.

LEMOINE, M.; THURSZ, M. Hepatitis C, A global issue: Access to care and new therapeutic and preventive approaches in resource-constrained areas. **Seminars in Liver Disease**, v. 34, n.1, p:89–97, 2014.

LI, H. C.; LO, S. Y. Hepatitis C virus : Virology , diagnosis and treatment. **World Journal hepatology**, v. 7, n.10, p. 1377–1389, 2015.

LIM, 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, n. 3, p. 726-736, 2011.

LIU, CH et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in hemodialysis chronic hepatitis C patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 5, p. 1057-1065, 2011.

LU, M et al. Serum biomarkers indicate long-term reduction in liver fibrosis in patients with sustained virological response to treatment for HCV infection. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 7, p. 1044-1055. e3, 2016.

LUPSOR, M. et al. Non-Invasive evaluation of liver steatosis, fibrosis and cirrhosis in hepatitis C virus infected patients using unidimensional transient Elastography (Fibroscan®). In: Liver Biopsy-Indications, Procedures, Results, 2012.

MARINHO, T. A. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among recyclable waste collectors in Central-West Brazil. **Memorias Inst Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 4, p. 519–522, 2013.

MARTIM, J. et al. Accuracy of ultrasound and noninvasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 60, n. 6, p. 1841-1847, 2015.

MARWAHA, N.; SACHDEV, S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 11, p. 2948–2954, 2014.

MENDENI, M et al. Evaluation of liver fibrosis: concordance analysis between noninvasive scores (APRI and FIB-4) evolution and predictors in a cohort of HIV-infected patients without hepatitis C and B infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 9 , p. 1164-1173, 2011.

MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, n .1, p. 77–87, 2015.

MORAIS-DE-JESUS, M. et al. Hepatitis C virus infection as a traumatic experience. **Plos One**, v. 9, n. 10, p. e110529, 2014.

MOTA, F. et al. Indeterminate RIBA results were associated with the absence of hepatitis C virus RNA (HCV-RNA) in blood donors. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 1, p. 12–17, 2014.

OLGA, O.; NIKOLAI, D. Invasive and non-invasive monitoring of hepatitis C virus-induced liver fibrosis: alternatives or complements?. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 4, n .3, p. 195-209, 2003.

PAWLOTSKY, J.M. Therapeutic implications of hepatitis C virus resistance to antiviral drugs. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 2, n .4, p. 205-219, 2009.

PAWLOTSKY, J.M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. **Hepatology**, v .36, n S1,p . 65–73, 2002.

PENNIN, F. Structural biology of hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 39, n.1, p. 5–19, 2004.

PETRUZZIELLO, A. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An update of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 34, p. 7824, 2016.

PICHARD V, A. et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. **Hepatology**, v. 46, n. 1, p. 32-36, 2007.

POYNARD, T. et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Journal of hepatology**, v. 34, n. 5, p. 730-739, 2001.

POZZETTO, B.; MEMMI, M.; Garraud, O.; Roblin, X.; Berthelot, P. Health care-associated hepatitis C virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v .20, n.46, p.17265–17278, 2014.

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, n. 9, p. 516-525, 2017.

RAGONNET, R. et al. Estimating the time to diagnosis and the chance of spontaneous clearance during acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected individuals. **Open Forum Infectious Diseases**, 2017.

RICHTER, S. S. Laboratory Assays for Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 12, p. 4407–4412, 2002.

ROINGEARD, P. et al. Hepatitis C virus ultrastructure and morphogenesis. **Biology of the Cell**, v. 96, n. 2, p.103–108, 2004.

ROMERO-LO, C. et al. The folding of the hepatitis C virus internal ribosome entry site depends on the 30 end of the viral genome. **Nucleic Acids Research Advance**, v. 40, n. 22, p. 11697-11713, 2012.

SADEGHI, F. et al. Prevalence of hepatitis C Virus genotypes among patients in countries of the Eastern Mediterranean Regional Office of WHO (EMRO): A Systematic Review and Meta-Analysis. **Hepatitis Monthly**, v. 16, n. 4, 2016.

SALAZAR-VIZCAYA, L. et al. Hepatitis C virus transmission among human immunodeficiency virus-infected mom who have sex with men: Modeling the effect of behavioral and tratment interventions. **Hepatology**, v. 64, n. 6, p. 1856–1869, 2016.

SALUDES, V.; GONZÁLES, V.; PLANAS, R., MATAS, L.; AUSIA, V.; MARTRÓ, E. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n .13, p. 3431–3442, 2014.

SEEFF, L. B. et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 8, n. 10, p. 877-883, 2010.

SHI, G. et al. Involvement of the 3' untranslated region in encapsidation of the hepatitis C Virus. **Plos Pathogens**,v. 12, n. 2, p. e1005441, 2016.

SMITH, D. B. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, v. 59, n. 1, p. 318–327, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Consenso sobre Hepatite C Crônica da Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2014.

SOUTO, F. J. D. et al. Immunoblot as a supplemental test to detect antibodies to hepatitis C virus in blood donors. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 1, p. 69–71, 2002.

STERLING, R. K. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. **Hepatology**, v. 43, n. 6, p. 1317–1325, 2006.

TAMAKI, N. et al. Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C. **Journal of viral hepatitis**, v. 20, n. 1, p. 72–76, 2013.

THOMAS, D. L. et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. **Nature**, v. 461, n. 7265, p. 798–801, 2009.

VALLET-PICHARD, A. et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. **Hepatology**, v. 46, n. 1, p. 32–36, 2007.

VENTURA, G. T.; DA COSTA, E. C. B.; CAPACCIA, A. M.; MOHANA-BORGES, R. pH-Dependent Conformational Changes in the HCV NS3 Protein Modulate Its ATPase and Helicase Activities. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. e115941, 2014.

WAI, C. T. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 38, n. 2, p. 518–526, 2003.

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 of the Formosan Medical Association**, v. 114, n. 10, p. 923–928, 2015.

WEI, L.; LOK, A. S. F. Impact of new hepatitis c treatments in different regions of the world. **Gastroenterology**, v. 146, n. 5, p. 1145–1150, 2014.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 61, n .1, p. S58–S68, 2014.

WILLIAMS AL, HOOFNAGLE JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. **Gastroenterology** 1988;95:734-9.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Global Hepatitis Report, 2017, Geneva. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. Acesso em: 18 de março de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. World Health Organization, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. Guideline for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection, abril 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. Jogos de ferramentas para segurança das injeções e procedimentos correlatados, 2010.

YILMAZ, Y et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease: APRI in chronic liver disease. **Hepatitis Monthly**, v. 11, n. 2, p. 103, 2011.

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, n. 2, p. 78-83, 2016

ZARE, F et al. Economic burden of hepatitis C virus infection in different stages of disease: A report from Southern Iran. **Hepatitis monthly**, v. 16, n. 4, 2016.

ZHOU, WC; ZHANG, QB; QIAO, L. Pathogenesis of liver cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 20, n .23, p. 7312, 2014.