



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Mariana Janas Puatto

**Avaliação da elastografia de quantificação de ponto na predição de
fibrose hepática em pacientes com hepatite C**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em
Pesquisa e Desenvolvimento
(Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Faria Silva
Coorientadora: Prof^ª Dr^ª Márcorie de Assis Golim

**Botucatu
2021**

Mariana Janas Puatto

Avaliação da elastografia de quantificação de
ponto na predição de fibrose hepática em
pacientes com hepatite C

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em
Pesquisa e Desenvolvimento
(Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Faria Silva
Coorientadora: Prof^ª Dr^ª Márjorie de Assis Golim

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Puatto, Mariana Janas.

Avaliação da elastografia de quantificação de ponto na
predição de fibrose hepática em pacientes com hepatite C /
Mariana Janas Puatto. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Giovanni Faria Silva
Coorientador: Márjorie de Assis Golim
Capes: 90300009

1. Fígado - Doenças. 2. Hepatite C. 3. Cirrose
hepática. 4. Biópsia. 5. Técnicas de imagem por
elasticidade.

Palavras-chave: Biópsia hepática; Elastografia hepática;
Fibrose hepática; Hepatite C.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Mário e Ana Paula, pelo amor e apoio a mim sempre dados, sem vocês nada seria possível e aos meus irmãos, Francisco e Manuela, minha base.

Agradecimientos

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, pela força e oportunidade de poder estar concluindo mais uma etapa em minha trajetória.

Aos meus pais, Mario e Ana Paula, que sempre acreditarem em mim e me apoiaram em todos momentos, por me darem suporte para não desistir e contribuírem para o meu crescimento pessoal e profissional e amor incondicional. Muito obrigada, amo muito vocês.

Aos meus irmãos, Francisco e Manuela, por todo incentivo, ajuda e companheirismo. Amo vocês.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Giovanni Faria Silva por todo ensinamento e auxílio dado durante a execução do projeto.

À minha coorientadora, Prof^a Dra. Marjorie de Assis Golim, por toda ajuda e orientação, assim como toda atenção e ensinamentos.

À toda equipe do Laboratório de Biotecnologia Aplicada do HCFMB, principalmente a Aline, por toda ajuda, dicas e apoio técnico desde o começo, e a todos que fizeram parte e contribuíram de alguma forma, Lia, Rodrigo, Fran, Guilherme, Larissa, Duda e Raissa.

À todas as minhas amigas, em especial, Bia e meu afilhado Rafael, Jessyca e Fernanda por todos os conselhos, carinho e bons momentos compartilhados.

À equipe do ambulatório de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP e à Vera e Fernanda por toda ajuda.

Aos meus pais e irmãos de fé, por toda compreensão e suporte nas horas em que precisei.

À todos que de alguma maneira contribuíram para o fim dessa etapa. Meu muito obrigada!

RESUMO

PUATTO, M. J. **Avaliação da elastografia de quantificação de ponto na predição de fibrose hepática em pacientes com hepatite C.** 2021. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

A hepatite C é uma doença hepática infecciosa causada pelo vírus da hepatite C (VHC). Estima-se que cerca de 130-150 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas, totalizando cerca de 400 mil óbitos por ano. A progressão natural da doença causa fibrose hepática e seu estadiamento é essencial na decisão do tratamento e acompanhamento dos pacientes. O escore mais utilizado para estadiamento de fibrose é a escala METAVIR (F1, F2, F3, F4). A biópsia hepática é a metodologia padrão-ouro, porém, é um procedimento invasivo sujeito a complicações, dor intensa e sangramento. Métodos não invasivos têm sido propostos, sendo a elastografia de quantificação de ponto uma das alternativas, no entanto, na literatura não há intervalos de referência padronizados para classificação dos resultados de elastografia na escala METAVIR. O presente trabalho trata-se de um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar o desempenho da elastografia hepática, utilizando a técnica ElastPQ (aparelho Affiniti 70® da Philips), comparada à biópsia em pacientes VHC+, com o intuito de estabelecer intervalos de referência correspondentes à classificação do grau de fibrose. Foram incluídos 217 pacientes pelos critérios de inclusão: pacientes VHC+ crônicos, submetidos à biópsia e elastografia hepática pré-tratamento, com intervalo máximo de dois anos entre os exames. Critérios de exclusão: coinfeções VHB e/ou HIV, uso de álcool, paciente renal crônico, com CHC ou doenças relacionadas ao fígado, tratamento realizado entre Bx e ELH e falta de dados. O grau de fibrose obtido nas biópsias foi utilizado como padrão, comparando-se aos valores de rigidez hepática (kPa) obtidos na elastografia. A predição dos intervalos de referência foi feita utilizando o algoritmo J48 em uma abordagem de aprendizado de máquina supervisionado. Foi possível estabelecer intervalos de referência para a classificação do grau de fibrose, onde para F0/F1 ($\leq 4,96$ kPa); F2 ($> 4,96$ a $\leq 9,2$ kPa); F3 ($> 9,2$ a $\leq 12,13$ kPa); F4 ($> 12,13$ kPa). Ao score desenvolvido atribuiu-se o nome ElastScore. Este estudo demonstrou que

ElastPQ é método válido e eficiente na medição de fibrose hepática comparado à biópsia, demonstrando adequado desempenho na distinção dos graus de fibrose. Ademais, o ElastScore apresentou desempenho superior quando comparado à performance dos modelos já existentes e em uso para predição não invasiva da fibrose hepática.

Palavras-chave: Hepatite C, biópsia hepática, elastografia hepática, fibrose hepática.

ABSTRACT

PUATTO, M. J. **Evaluation of point quantification elastography in the prediction of liver fibrosis in patients with hepatitis C.** 2021. Thesis (Master) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

Hepatitis C is an infectious liver disease which is caused by the hepatitis C virus (HCV). It is estimated that about 130-150 million people are infected worldwide and it leads to 400 thousand deaths per year. The natural disease progression causes hepatic fibrosis and its staging is essential when it comes to treatment decision and patients' follow-up. The most commonly used score for fibrosis staging is the METAVIR scoring system (F1, F2, F3, F4). Liver biopsy remains the Gold Standard Methodology even though it is quite an invasive procedure that can cause complications such as severe pain and bleeding. Noninvasive methods have been proposed and point quantification elastography is one of the alternatives but, in literature, there aren't standardized reference intervals for result evaluation of elastography in the METAVIR scoring system. This paper is all about a retrospective study which aims at evaluating the performance of liver elastography by using the ElastPQ technique (device: Phillips' Affiniti 70[®]) when compared to biopsies in HCV+ patients and it also aims at standardizing reference intervals that can correspond to the classification of fibrosis stages. We included 217 patients according to the inclusion criteria: patients with chronic HCV+ who were submitted to biopsy and pretreatment liver elastography, with a maximal time period of two years between the exams. Exclusion criteria: co-infections HBV and/or HIV, alcoholic, chronic renal patient, with HCC or liver-related diseases, treatment performed between Bx and ELH and lack of data. The fibrosis degree that we obtained in the biopsies was used as a standard when compared to the liver stiffness (kPa) values of the elastography. The prediction of reference intervals was carried out with the J48 algorithm in an approach of supervised *Machine Learning*. It was possible to establish reference intervals for the classification of the fibrosis stage, where for F0/F1 ($\leq 4,96$ kPa); F2 ($> 4,96$ a $\leq 9,2$ kPa); F3 ($> 9,2$ a $\leq 12,13$ kPa); F4 ($> 12,13$ kPa). That developed score is called ElastScore. This paper

demonstrated that ElastScore is a valid and efficient method for liver fibrosis staging when it is compared to biopsies and it is also appropriate to distinguish among different degrees of fibrosis. Moreover, ElastScore showed better performance when compared to other existing models that have been used for a noninvasive prediction of liver fibrosis.

Key-words: Hepatitis C, liver biopsy, elastography, liver fibrosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição dos óbitos por causa básica e associada às hepatites virais segundo agente etiológico. Brasil, 2000 a 2016.	17
Figura 2: Taxa de incidência/detecção de hepatites virais segundo agente etiológico e ano de notificação. Brasil, 2007 a 2017.	18
Figura 3: Ilustração de um vírus da hepatite C.	19
Figura 4: Estadiamento da fibrose hepática de acordo com a classificação do score METAVIR correlacionado com imagem microscópica do tecido hepático correspondente.	21
Figura 5: Aparelho de elastografia Philips Affiniti 70.	24
Figura 6: Fluxograma de recrutamento dos pacientes e classificação METAVIR através da biópsia hepática.	32
Figura 7: Escala ElastScore – intervalos de referência (em unidades kPa) sugeridos para p-SWE através do uso de ElastPQ para cada grau de fibrose hepática correspondente na escala METAVIR	37

LISTA DE ABREVIATURAS

APRI	<i>AST to Platelet Ratio Index</i> (Índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas)
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i> (Impulso de força de radiação acústica)
AST	Aspartato aminotransferase
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (Área sob a curva)
Bx	Biópsia Hepática
CHC	Carcinoma hepatocelular
DAA	<i>Direct Acting Antiviral</i> (Drogas de ação direta)
DP	Desvio padrão
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i> (Ensaio de imunoabsorção enzimática)
FIB-4	<i>Fibrosis – 4 Score</i>
HC	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ICC	Coeficiente de Correlação de Interclasse
IFN- α	Interferon-alfa
INR	Relação Internacional Normalizada
kPa	Kilo Pascal
LSN	Limite Superior da Normalidade
m/s	Metro por segundo
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo clínico de diretrizes terapêuticas
P-SWE	<i>Point Shear Wave Elastography</i> (Elastografia de onda de cisalhamento pontual)
RNA	Ácido ribonucleico
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RVS	Resposta virológica sustentada
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade

SWE	<i>Shear Wave Elastography</i> (Elastografia de onda de cisalhamento)
TE	Elastografia Transitória
VHA	Vírus da hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHC+	Positivo para o vírus da hepatite C
VHC-RNA	Ácido ribonucleico da hepatite C

SUMÁRIO

1 – Introdução	16
1.1 Histórico e epidemiologia	16
1.2. O vírus da hepatite C	18
1.3. Tratamento da hepatite C	20
1.4. Estadiamento de fibrose hepática	21
1.4.1. Biópsia Hepática	22
1.4.2. Elastografia Hepática	23
2 - Objetivos	26
2.1 Objetivo Geral	26
2.2 Objetivos Específicos	26
3 – Casuística e Métodos	27
3.1 Sujeitos	27
3.2 Métodos	28
3.2.1 Biópsia Hepática	28
3.2.2 Elastografia de Quantificação de Ponto (ElastPQ)	28
3.2.4 Análise dos dados	30
4 – Resultados	32
5 – Discussão	40
6 – Conclusão	45
7 – Referências	46

1 – INTRODUÇÃO

1.1 Histórico e epidemiologia

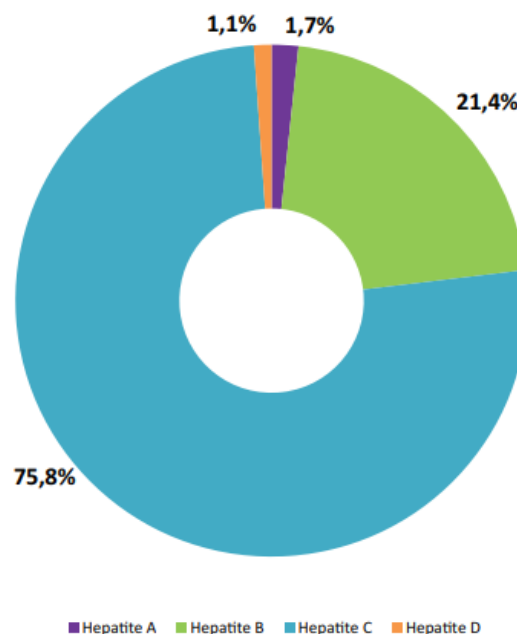
O vírus da hepatite C (VHC) denominado pela primeira vez como agente da hepatite não A e não B. Com o surgimento de testes sorológicos específicos para os vírus da hepatite A (VHA) e hepatite B (VHB), descobriu-se que a maioria dos casos de hepatite associada à transfusão sanguínea não apresentavam marcadores sorológicos para nenhum desses vírus (ALTER et al., 1975; FEINSTONE et al., 1975). Nos anos entre 1974 e 1979 foram avaliadas pessoas transfundidas, onde esse agente foi identificado em 10% dos indivíduos (AACH et al., 1981; BERMAN et al., 1979). Uma condição que mostrou causar danos ao fígado, progredindo para doença hepática crônica, sendo que 20% desenvolveram cirrose hepática (HOOFNAGLE; ALTER, 1985). A partir disso, realizaram inúmeros testes moleculares para a identificação deste novo agente. Choo e colaboradores (1989) caracterizaram a sequência genômica do vírus da hepatite não A e não B, classificando-o em 1989 como um vírus de ácido ribonucleico (RNA), designado de vírus da hepatite C.

As hepatites virais são doenças consideradas problemas de saúde pública mundial. Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo VHC. Na infecção aguda, o VHC apresenta-se assintomático na maioria dos casos. A cronificação da doença ocorre em cerca de 55% a 85% dos infectados (WHO, 2018). A progressão natural da doença causa fibrose hepática, a qual resulta de deposição excessiva de matriz extracelular no fígado em resposta à lesão inflamatória crônica (CASTERA, 2011), predispondo a complicações como cirrose, insuficiência hepática e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) (LIMA et al., 2008), complicações estas que totalizam cerca de 400 mil óbitos por ano (WHO, 2018).

Segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites virais 2018 da Secretaria de Vigilância em Saúde, a hepatite C é responsável pela maior parte dos óbitos por hepatites virais no Brasil, representando a terceira maior causa de transplantes hepáticos. De 1999 a 2017 foram notificados no Brasil 331.855 casos de hepatite C com um dos marcadores (antiHCV ou HCV-RNA) reagente. Foram identificados de

2000 a 2016, pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), 66.196 óbitos por causas básicas e associadas às hepatites A, B, C e D, onde 1,7% foram associados à hepatite A; 21,4% à hepatite B; 75,8% à hepatite C (totalizando 50.179 óbitos) e 1,1% à hepatite D (Figura 1).

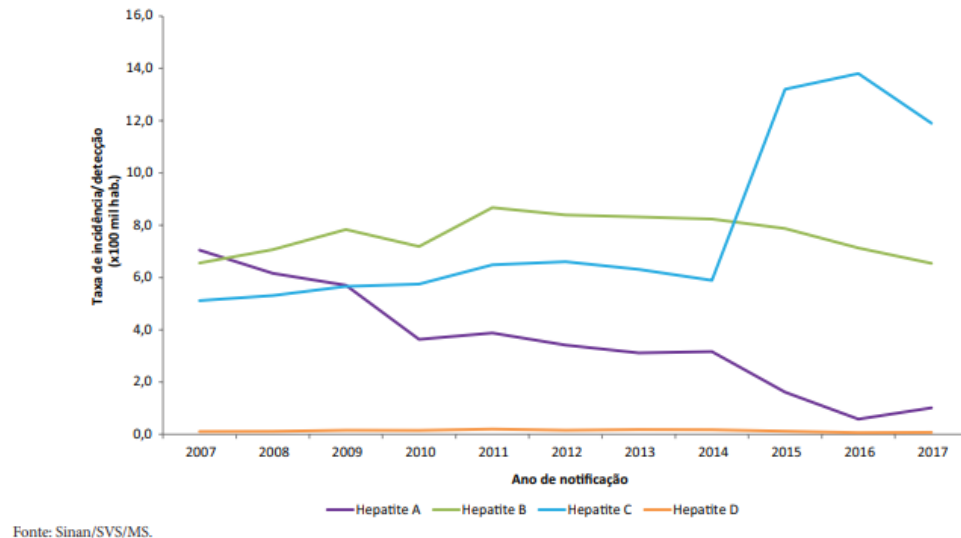
Figura 1: Distribuição dos óbitos por causa básica e associada às hepatites virais segundo agente etiológico. Brasil, 2000 a 2016.



Fonte: Boletim epidemiológico de 2018.

A partir de 2015, houve uma mudança da regra de notificação de casos de hepatite C para fins de vigilância epidemiológica, onde previamente eram notificados com dois marcadores reagentes, passaram a ser notificados com apenas um deles, assim, a taxa de incidência de hepatite C mostrou tendência de aumento. Em 2017, chegou a 11,9 casos por 100.000 habitantes (Figura 2) (BRASIL, 2018c).

Figura 2: Taxa de incidência/detecção de hepatites virais segundo agente etiológico e ano de notificação. Brasil, 2007 a 2017.



Fonte: Boletim epidemiológico de 2018.

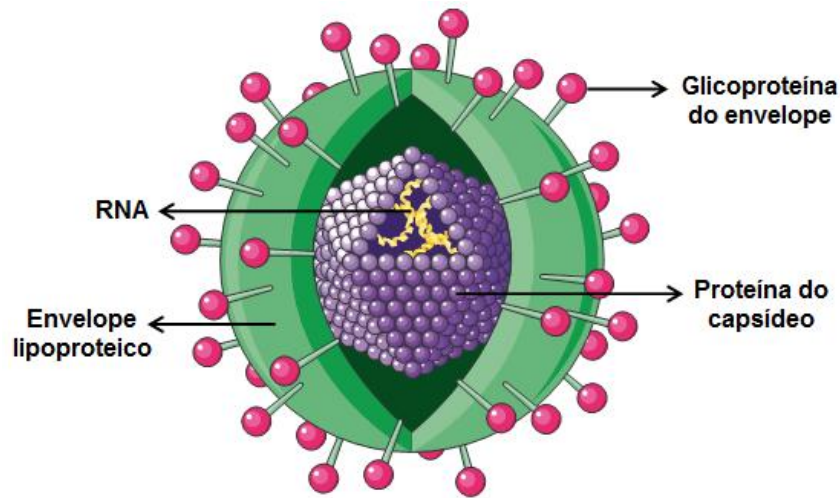
No entanto, segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites virais 2018, a incorporação dos novos tratamentos para a hepatite C pelo Sistema Único de Saúde (SUS), vem modificando o perfil epidemiológico da doença no país, mostrando altos índices de cura.

1.2. O vírus da hepatite C

O VHC é caracterizado por ser um vírus RNA, pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus* de pequeno tamanho, variando de 30 a 80 nm, com uma cadeia de aproximadamente 9.600 nucleotídeos. Uma análise filogenética das sequências genômicas permitiu a caracterização de 8 genótipos distintos (BORGIA et al., 2018), que são subdivididos em 86 subtipos (HEDSKOG et al., 2019), sendo que no Brasil os genótipos mais encontrados são os genótipos 1, 3, seguido respectivamente do genótipo 2 (MESSINA et al., 2015).

O RNA viral é envolvido por um envelope derivado das membranas do hospedeiro, onde estão inseridas as glicoproteínas. O capsídeo proteico é formado por proteínas do core e pelo material genético do vírus (Figura 3) (KAITO et al., 1994).

Figura 3: Ilustração de um vírus da hepatite C.



Fonte: Modificado pelo autor de *Servier Medical Art by Servier*, disponibilizado sob os termos da licença de *Criative Commons Attribution*.

Sua transmissão se dá de duas formas: transmissão parenteral e a não parenteral. A infecção parenteral acomete indivíduos que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993. No Brasil, a partir de 1993, tornou-se obrigatório a realização de testes sorológicos em candidatos a doação de sangue tornando a hepatite pós-transfusional rara, porém, outros meios parenterais continuaram a disseminar a doença, como cirurgias, uso de drogas injetáveis, acidente com agulhas ou outros materiais cortantes/perfurantes contaminados, sendo estas as principais vias de transmissão atualmente. Dentre as formas não parenterais de transmissão, é importante ressaltar a possibilidade da transmissão sexual, embora esta seja pouco efetiva (BRASIL, 2018c; LEMOINE; THURSZ, 2014; STRAUSS, 2001).

O teste sorológico para diagnóstico de hepatite C utilizado desde o início dos anos 90 é um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA, do inglês *Enzyme linked immunosorbent assay*) que detecta anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-VHC) presentes no soro/plasma, que ao passar dos anos e com a melhoria da tecnologia ao longo das diferentes gerações (quatro gerações), adquiriu maior sensibilidade e especificidade (STRAUSS, 2001).

1.3. Tratamento da hepatite C

O objetivo do tratamento da infecção crônica pelo VHC é alcançar a resposta virológica sustentada (RVS), definida pela ausência do ácido ribonucleico da hepatite C (VHC-RNA) na 12^a ou 24^a semana após o término da terapia medicamentosa (BRASIL, 2018a). Porém, uma parte dos pacientes não apresentarão resposta, mantendo a carga viral detectável após o tratamento (BRASIL, 2018b). Esquemas terapêuticos que possuem na sua composição a combinação de Interferon Peguilado (PegIFN) e Ribavirina (RBV) eram tidos como terapia convencional para o tratamento da hepatite C até meados de 2012 (MELLO, 2014), no entanto, apresentavam inúmeros efeitos colaterais e eficácia limitada (HABERSETZER et al., 2011).

O surgimento dos novos medicamentos com drogas de ação direta (DAA, do inglês *direct-acting antiviral*) revolucionou o tratamento da hepatite C, mostrando maior eficácia, segurança e facilidade posológica, bem como menor taxa de efeitos colaterais, possibilitando estratégias mais eficazes no combate à doença, tratamentos de curta duração com RVS superiores a 90% (WHO, 2016). No entanto, estudo demonstrou que mutações podem estar relacionadas à alta resistência do VHC às DAAs com boceprevir, sugerindo que esta possa ser uma das causas de alguns pacientes não alcançarem a RVS (MORAES et al., 2019).

A proposta da Organização mundial da saúde (OMS) na Estratégia do Setor da Saúde Global sobre Hepatites virais de 2016 – 2021 é reduzir as novas infecções pelos vírus hepatotrópicos e a mortalidade associada a elas em 90% e 35,7%, respectivamente, até 2030 (WHO, 2016). O Plano para eliminação da hepatite C no Brasil é uma estratégia do Ministério da Saúde (MS) para fortalecer a gestão e a rede de atenção do SUS com a finalidade de ampliar o acesso à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento da hepatite C, envolvendo as três esferas de governo, para a redução de novas infecções e de mortalidade.

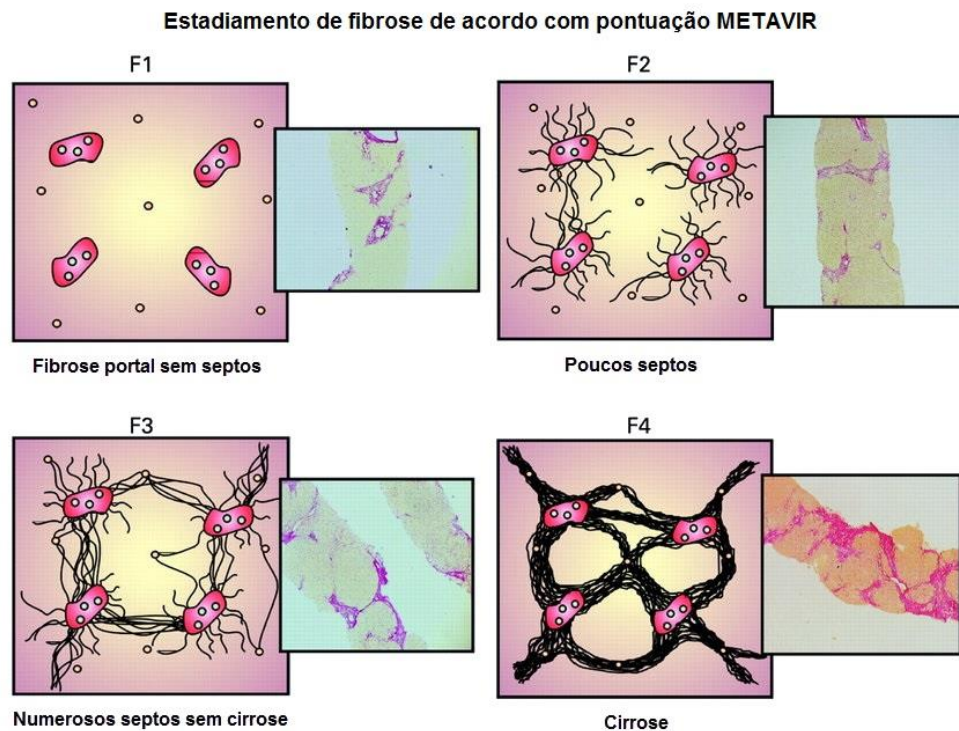
Após a eliminação espontânea do VHC na fase aguda ou após a RVS, o paciente permanece sujeito à reinfecção caso aconteça nova exposição aos fatores de risco (BRASIL, 2018a). Vale ressaltar que pacientes com fibrose avançada/cirrose, embora apresentem após a obtenção de RVS redução significativa dos riscos de complicações

associadas à doença, devem continuar com o acompanhamento médico periódico para monitoramento quanto ao desenvolvimento de CHC (VAN DER MEER et al., 2012).

1.4. Estadiamento de fibrose hepática

Estadiar com precisão o grau de fibrose hepática é extremamente importante para auxiliar na indicação do tratamento e acompanhamento dos pacientes infectados (BARR, 2014). Um dos escores mais utilizados para definir o grau de fibrose hepática é a escala METAVIR (através da biópsia hepática) (BEDOSSA; POYNARD, 1996). Esta escala se baseia em cinco pontos: F0- ausência de fibrose, F1- fibrose portal sem septos, F2- poucos septos, F3- numerosos septos sem cirrose, F4-cirrose (Figura 4) (POYNARD et al., 1997; SHARMA; KHALILI; NGUYEN, 2014).

Figura 4: Estadiamento da fibrose hepática de acordo com a classificação do score METAVIR correlacionado com imagem microscópica do tecido hepático correspondente.



Fonte: Modificada pelo autor de ASSELAH, T. et al., 2009

Segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções (PCDT, 2019), o tratamento da hepatite C está indicado tanto para infecção aguda quanto crônica, independentemente do estadiamento da fibrose hepática. No entanto, o estadiamento do grau de fibrose hepática é uma informação indispensável antes de iniciar o tratamento, a fim de definir o esquema terapêutico adequado. A identificação dos pacientes cirróticos é fundamental para estimar a resposta ao tratamento e definir a frequência do acompanhamento clínico, laboratorial e exames de imagem para avaliar a fibrose.

Muitos esforços têm sido feitos para desenvolver novos métodos diagnósticos não invasivos de avaliação da fibrose hepática, entre eles: marcadores séricos diretos (que refletem modificações na síntese e/ou degradação da matriz extracelular); marcadores séricos indiretos (que refletem alterações funcionais e/ou estruturais do fígado); e exames de imagem com a finalidade de evitar biópsias hepáticas (SCHMILLEVITCH; GORSKI, 2013).

Dentre os principais escores baseados em biomarcadores, destacam-se o índice da razão AST/plaquetas (APRI) e Fibrosis-4 (FIB-4) atualmente utilizados na prática clínica (PCDT, 2019; SORESI, 2014), porém categorizam uma quantidade significativa de pacientes nas classificações intermediárias de fibrose hepática, dada como zona cinza (HOUOT et al., 2016).

1.4.1. Biópsia Hepática

A biópsia hepática é a metodologia mais utilizada na avaliação da fibrose por ser considerada como padrão ouro na classificação dos estágios de fibrose (CASTERA, 2011). No entanto, há controvérsias sobre a sua subjetividade, pois seu resultado pode ser influenciado por diferentes fatores. Uma questão seria a representatividade do material, visto que o fragmento hepático analisado tem um volume extremamente pequeno, aproximadamente 1/50.000 do volume total do órgão, o grau de lesão tecidual pode ser subestimado, tendo em vista que o processo de fibrogênese no parênquima hepático é dinâmico e tem distribuição heterogênea. Além disso, sabe-se que há variação interpretativa entre diferentes observadores de lâminas histológicas, podendo

haver discordância entre patologistas com diferentes níveis de experiência profissional (BARR et al., 2016).

Segundo o Consenso sobre Hepatite C Crônica da Sociedade Brasileira de Hepatologia (2014), devido ao seu caráter invasivo a biópsia apresenta riscos, com taxas de letalidade de 0,03% (principalmente por hemorragias) e morbidades em 1% a 2% dos casos, podendo causar dor intensa mesmo na ausência de complicações. Além disso, existem situações que este exame é contraindicado como em pacientes com lesões hepáticas vasculares, ascite, obesidade mórbida, amiloidose e coagulopatia grave (CONITEC, 2018).

1.4.2. Elastografia Hepática

A elastografia hepática incorporada em aparelhos de ultrassonografia (US) tradicional é baseada no princípio de que a fibrose altera as propriedades viscoelásticas do fígado, tornando-o mais rígido. A aferição desta rigidez utiliza a medida da velocidade de propagação com que uma onda de cisalhamento atravessa o fígado (SILVA et al., 2020).

Os equipamentos para quantificação de fibrose hepática se destacam em dois grupos, conforme a fonte geradora da onda de cisalhamento, sendo um impulso mecânico, pela elastografia transitória (TE) realizada com o sistema FibroScan™ ou um impulso de força de radiação acústica (ARFI, do inglês *acoustic radiation force impulse*). Dentre as técnicas disponíveis de ARFI, a avaliação da velocidade da onda de cisalhamento pode ser feita em um ponto (p-SWE, do inglês *point-shear wave elastography*) ou por meio de várias linhas de ARFI (2D-SWE) (CARNAÚBA JÚNIOR et al, 2020).

A técnica ElastPQ® (p-SWE), realizada pelo aparelho Affiniti 70 da Philips (Figura 5) utilizado no presente estudo, diferentemente da TE, não necessita de estímulo vibratório, tornando a medida mais precisa e com menos variação interobservador e maior reprodutibilidade (PISCAGLIA et al., 2014).

O princípio físico aplicado pelo exame baseia-se na mensuração da rigidez elástica do fígado dada em Kilo Pascal (kPa) e da velocidade de propagação da onda

de cisalhamento emitida pelo transdutor sob o parênquima em metros por segundo (m/s). Quanto mais enrijecido o fígado em função da evolução da fibrose, maior será a velocidade de propagação das ondas. Assim, com base na velocidade de propagação do som, é possível diagnosticar o estágio da fibrose pelo grau de rigidez do tecido hepático. Dessa maneira tecidos hepáticos com menor elasticidade (isto é, maior grau de fibrose) apresentam valores maiores de rigidez elástica (BARR, 2014; FERRAIOLI, 2014; SILVA et al., 2020).

Figura 5: Aparelho de elastografia Philips Affiniti 70.



Fonte: BARR, R. G. et al. 2016.

Para a realização do exame de elastografia, o paciente deve ficar na posição supina ou em decúbito lateral esquerdo, com o braço direito levantado acima da cabeça para aumentar a janela acústica intercostal, e o transdutor é colocado no espaço intercostal. O local escolhido para a medida deve levar em conta a profundidade e a janela acústica mais adequada, preferencialmente no lobo hepático direito, nos segmentos 5 e 8, nos espaços intercostais (SILVA et al., 2020). Para um bom resultado, a medida deve ser realizada enquanto o paciente prende a respiração por alguns segundos, pois uma respiração profunda altera a pressão venosa hepática, podendo alterar o resultado da medida. A literatura sugere que 10 medidas devem ser obtidas, registrando-se a média entre elas. Mais de 60% das medidas devem ser consideradas

adequadas. O exame é semelhante a uma ultrassonografia abdominal total, realizado com o paciente em jejum de cerca de seis horas, não havendo necessidade de outros preparos adicionais (BARR et al., 2016; EASL-ALEH, 2015).

De acordo com o fabricante do equipamento (Philips) em um “*White paper*” por BARR (2016) encontrado na página eletrônica da marca, os intervalos de referência propostos para a técnica ElastPQ (aparelho Philips Affiniti 70) são os seguintes: fibrose clinicamente não significativa, METAVIR $F \leq 2$ ($< 5,7$ kPa) ou fibrose avançada/cirrose, METAVIR F4 e algumas medidas F3 (> 15 kPa).

Ferraioli e colaboradores (2016) realizaram um estudo com 278 pacientes com hepatite C crônica que haviam realizado o exame de elastografia através da técnica do FibroScan™, comparando os resultados com a elastografia realizada com a técnica do ElastPQ e concluíram que a técnica do ElastPQ é confiável e precisa para estadiamento da fibrose hepática.

Tendo em vista a importância do estadiamento do grau de fibrose hepática em pacientes infectados cronicamente pelo vírus C antes, durante e após o término de tratamento, com a finalidade de acompanhar a evolução da doença, faz-se necessário o estudo de métodos não invasivos, com o intuito de simplificar a avaliação do grau de fibrose, tornando um procedimento mais seguro e eficaz. A biópsia hepática é o método padrão-ouro, porém, está sujeita a complicações como dor e sangramento, além do custo e necessidade de patologista experiente para correta interpretação. O principal desafio das avaliações do grau de lesão hepática utilizando métodos não invasivos validados para uso clínico, é obter valores precisos nas escalas correspondentes à classificação METAVIR (F0; F1; F2; F3; F4), pois ainda não existem intervalos de referência padronizados para determinar o estadiamento da fibrose utilizando a técnica ElastPQ dos aparelhos da Philips. Destacando assim, a importância do desenvolvimento de escalas com intervalos de referência bem definidos.

2 - OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o desempenho da elastografia hepática de quantificação de ponto utilizando a tecnologia ElastPQ no equipamento Affiniti 70[®] da Philips na medição de fibrose hepática, comparado com biópsias hepáticas (escore METAVIR) de pacientes infectados pelo vírus da hepatite C.

2.2 Objetivos Específicos

1. Comparar os métodos: elastografia de quantificação de ponto ElastPQ (método mecânico não invasivo) através dos valores obtidos de rigidez hepática (kPa) com a biópsia hepática (método invasivo);
2. Avaliar a capacidade de identificação dos diferentes graus de fibrose pelo ElastPQ – Philips;
3. Determinar intervalos de referência mais precisos utilizando *Machine Learning* e comparar seu desempenho com valores de corte já existentes.

3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Sujeitos

Estudo retrospectivo onde foram incluídos pacientes VHC positivos crônicos, atendidos no ambulatório de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, onde foram classificados segundo o escore METAVIR em F0, F1, F2, F3 ou F4 pela biópsia hepática percutânea e/ou quando pacientes cirróticos, classificados através de avaliação clínica e de exames de imagem. Todos os pacientes avaliados foram submetidos a elastografia hepática pré-tratamento.

Todas as informações necessárias como dados demográficos, histológicos, exames complementares, valores das biópsias e valores de rigidez elástica das elastografias de quantificação de ponto (ElastPQ - Philips), foram coletados através do prontuário eletrônico (SOUL MV) utilizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, e de fichas clínicas de controle do ambulatório contendo cadastro, histórico e características do tratamento dos pacientes analisados.

Foram adotados como critérios de inclusão: pacientes infectados pelo VHC, com RNA-VHC detectável, submetidos à biópsia e elastografia hepática com intervalo de no máximo dois anos entre os exames. Pacientes classificados como cirróticos (F4) através de sinais clínicos e/ou ultrassonografia, sem a necessidade de biópsia para estadiamento, evidenciando características típicas, como: varizes esofágicas, baço aumentado e hipertensão portal.

Os critérios de exclusão foram: coinfeções com o vírus da hepatite B (VHB) e/ou vírus da imunodeficiência humana (HIV), uso frequente de álcool, paciente renal crônico em hemodiálise, pacientes diagnosticados com CHC, submetidos ao transplante hepático ou com outras doenças relacionadas ao fígado, tratamento realizado no intervalo entre os exames de biópsia e elastografia hepática e falta de dados nos prontuários e/ou fichas clínicas dos pacientes.

O presente trabalho obteve parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, local de realização da pesquisa sob o número do parecer: 3.474.232.

3.2 Métodos

3.2.1 Biópsia Hepática

Foram utilizados dados de biópsias hepáticas coletadas no ambulatório de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, por profissionais habilitados, antes do início do tratamento, conforme indicação médica. Os fragmentos da biópsia foram coletados com agulha Tru-Cut e submetidos à coloração hematoxilina-eosina, tricromoMasson, reticulina e analisados e classificados utilizando o sistema METAVIR de classificação:

F0: ausência de fibrose;

F1: fibrose portal sem septos;

F2: poucos septos;

F3: numerosos septos sem cirrose;

F4: cirrose.

(POYNARD et al., 1997; SHARMA; KHALILI; NGUYEN, 2014).

Todas as biópsias foram realizadas pelos profissionais com auxílio do exame de ultrassom para escolha adequada do local, com o paciente na posição decúbito dorsal com o braço direito levantado acima da cabeça. Os fragmentos foram colhidos do lobo hepático direito após aplicação de xilocaína a 2% e anestesia local. Naqueles que optaram por sedação, foi administrado propofol endovenoso.

No preparo anterior ao exame, os pacientes interromperam uso de medicamentos que interferem na coagulação, caso uso. No dia, foram acompanhados por responsável maior de 18 anos e ficaram em jejum por 8 horas.

3.2.2 Elastografia de Quantificação de Ponto (ElastPQ)

Os pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu foram avaliados com o equipamento de elastografia de quantificação de ponto

pela técnica ElastPQ (Affiniti 70® Philips) para classificação do grau de fibrose hepática antes do tratamento.

O princípio físico aplicado pelo exame baseia-se na mensuração da rigidez elástica do fígado dada em Kilo Pascal (kPa) e da velocidade de propagação da onda de cisalhamento emitida pelo transdutor sob o parênquima em metros por segundo (m/s). Quanto mais enrijecido o fígado em função da evolução da fibrose, maior a velocidade de propagação das ondas. Assim, com base na velocidade de propagação do som, é possível diagnosticar o estágio da fibrose pelo grau de rigidez do tecido hepático. Dessa maneira tecidos hepáticos com menor elasticidade (isto é, maior grau de fibrose) apresentam valores maiores de rigidez elástica.

As elastografias foram realizadas com os pacientes na posição em decúbito dorsal, com o braço direito levantado acima da cabeça e o transdutor colocado no espaço intercostal do no lobo hepático direito. Para um melhor resultado, a medida foi realizada enquanto o paciente prende a respiração por alguns segundos. Após 10 medidas adequadas obtidas, o aparelho registra a média entre elas, resultando a rigidez do fígado em unidade kPa. Todos os pacientes estavam em jejum em cerca de 6 horas ou mais.

3.2.3 Cálculo dos índices de APRI e FIB-4

Os testes baseados em biomarcadores APRI e FIB-4 foram calculados através de resultados de exames de acompanhamento clínico disponíveis, contidos nos prontuários eletrônicos dos pacientes:

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST/LSN}}{\text{Plaquetas (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

Fonte: FERENCI et al 2014.

Este escore utiliza testes bioquímicos e hematimétricos na avaliação da fibrose (WAI et al, 2003).

$$\mathbf{FIB - 4} = \frac{Idade (ano) \times AST (U/L)}{Plaquetas (10^9/L) \times \sqrt{ALT(U/L)}}$$

Fonte: FERENCI et al 2014.

Este método não invasivo, descrito em 2006 para avaliação da fibrose hepática, após análise da regressão logística múltipla demonstrou que a idade, o aspartato aminotransferase (AST), a relação internacional normalizada para o tempo de protrombina (INR) e as plaquetas são preditores independentes de fibrose hepática (STERLING et al, 2006).

3.2.4 Análises dos dados

Os pacientes foram analisados e classificados segundo o grau de fibrose hepática definidos na biópsia (método padrão-ouro), e pelo método não invasivo por elastografia de quantificação de ponto do aparelho Affiniti 70[®] da Philips[®], sendo comparada a performance de ambos os métodos.

Foram inferidos intervalos de referência para classificação dos indivíduos na escala METAVIR utilizando o algoritmo de aprendizado de máquina J48 do software Weka. Para inferência dos modelos, os atributos foram considerados os valores de rigidez elástica do fígado dos pacientes determinados pela técnica de elastografia e a classe de cada instância foi considerada a classificação prévia de cada indivíduo na escala METAVIR determinada pela biópsia hepática.

Para comparar o desempenho dos intervalos de referência determinados com valores já existentes, foi realizado levantamento bibliográfico e considerado como mais adequado os intervalos de referência definidos por Ferraioli et al. (2016) por ser trabalho publicado recentemente e por demonstrarem bom desempenho ao estratificar os pacientes nos diferentes graus de fibrose.

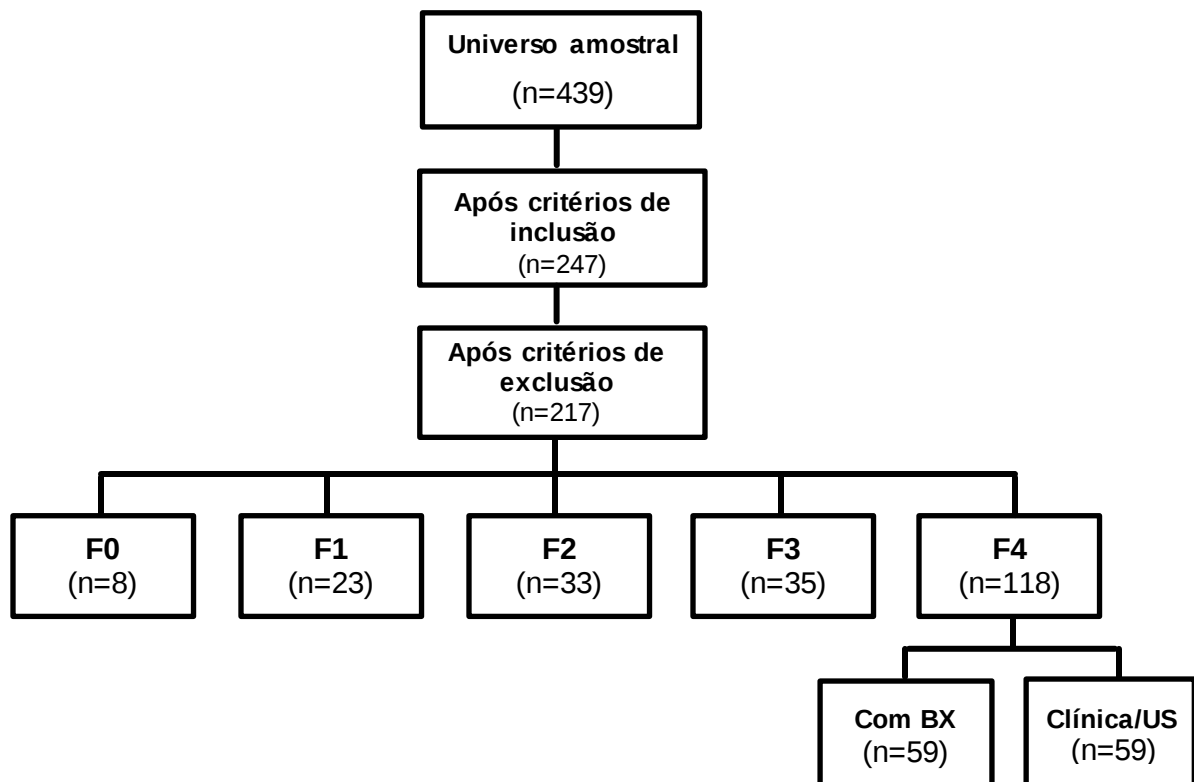
A performance dos modelos de classificação foi avaliada utilizando o pacote PROC do software R através de análises de curva ROC (do inglês *receiver operating characteristic*), com a finalidade de avaliar a capacidade dos modelos de classificar a

fibrose nos diferentes estadios. Foram considerados como modelos com poder preditivo significativo aqueles com área sob a curva (AUC, do inglês *area under the curve*) $\geq 0,75$.

4 – RESULTADOS

Foram avaliados dados pertencentes ao universo amostral composto por 439 pacientes com hepatite C crônica que possuíam biópsia hepática/diagnóstico clínico de cirrose e elastografia de quantificação de ponto (p-SWE) por ElastPQ – Philips®, os quais após aplicação dos critérios de inclusão, permaneceram 247. Após conferência de dados nos prontuários eletrônicos do sistema HC (SOUL MV®) foram excluídos 30 indivíduos, perfazendo um total de 217 pacientes (Figura 6) que permaneceram no estudo.

Figura 6: Fluxograma de recrutamento dos pacientes e classificação METAVIR através da biópsia hepática.



Os 217 pacientes foram estratificados através de biópsia hepática utilizando a escala METAVIR, onde 31 pacientes foram classificados como F0/F1, sem fibrose/fibrose leve (3,69% e 10,60% respectivamente), 33 pacientes (15,20%)

classificados com grau de fibrose moderada (F2), 35 (16,13%) fibrose avançada (F3) e 118 (54,38%) classificados como cirróticos (F4). Dos cirróticos, metade (n=59) foram classificados por biópsia e metade por avaliação clínica e exames de imagem.

O intervalo entre elastografia hepática e biópsia (pacientes com Bx n=158) foi de no máximo 2 anos entre os exames, onde 43 pacientes (27,21%) realizaram os exames (ELH e Bx) no intervalo em até 6 meses, 46 (29,12%) pacientes com intervalo de 6 a 12 meses e 69 (43,67%) com intervalo de 12 a 24 meses.

Do total, 147 (67,74%) eram homens e 70 (32,26%) mulheres, de faixa etária entre 21 a 87 anos, com média de 55 anos ($\pm 11,25$). Em relação a genotipagem, 156 pacientes apresentaram infecção pelo VHC genótipo 1, três pacientes genótipo 2, 54 pacientes genótipo 3, um paciente genótipo 5 e três pacientes não tinham resultado de genotipagem disponível (Tabela 1).

As análises dos dados demográficos demonstraram que 67,74% dos pacientes eram do gênero masculino, e que a 96,32% pertenciam aos genótipos 1 ou 3 (71,89% e 24,88% respectivamente). Quanto a tratamentos anteriores, 56,22% eram pacientes não experimentados e 43,78% já haviam feito tratamentos prévios, mas não obtiveram RVS. Os dados demonstram distribuição homogênea de pacientes experimentados ou não (43,78% e 56,22% respectivamente). Vale ressaltar que os pacientes não respondedores a terapias anteriores que foram incluídos neste trabalho, realizaram novos exames (biópsia e elastografia) antes da nova tentativa terapêutica.

Tabela 1: Distribuição da frequência (absoluta/relativa) dos pacientes de acordo com gênero, idade, genotipagem, grau de fibrose hepática de biópsia classificada na escala METAVIR e tratamento (*naïve* ou anteriormente tratado).

		Frequência absoluta e relativa (n=217)
Gênero	Homens	147 (67,74%)
	Mulheres	70 (32,26%)
Idade (Média ± DP)		55 ± 11,25
Genótipo	1	156 (71,89%)
	2	3 (1,38%)
	3	54 (24,88%)
	5	1 (0,46%)
	sem genotipagem	3 (1,38%)
	F0	8 (3,69%)
Fibrose Hepática	F1	23 (10,60%)
	F2	33 (15,20%)
	F3	35 (16,13%)
	F4	118 (54,38%)
Tratamento	<i>Naïve</i>	122 (56,22%)
	Tratamento anterior	95 (43,78%)

DP: Desvio padrão

Tabela 2: Distribuição da frequência e porcentagem das variáveis (N amostral, idade média e grau de fibrose segundo a biópsia hepática) dos pacientes de acordo com sexo.

Variáveis	Homens frequência (%)	Mulheres frequência (%)
N amostral	147 (67,74%)	70 (32,26%)
Idade (Média ± DP)	53,91 (±10,58)	56,32 (±12,38)
Fibrose hepática		
F0	3 (2,04%)	5 (7,14%)
F1	13 (8,84%)	10 (14,29%)
F2	24 (16,33%)	9 (12,86%)
F3	22 (14,97%)	13 (18,57%)
F4	85 (57,82%)	33 (47,14%)

DP: Desvio padrão

Realizamos levantamento bibliográfico e consideramos os intervalos de referência sugeridos por Ferraioli et al. (2016) como os mais adequados para comparação por serem valores publicados mais recentemente e por apresentarem desempenho relativamente bom em seu estudo ao estratificar os pacientes nos diferentes graus de fibrose. Ferraioli et al. (2016) comparou valores de elastografias (FibroScan *versus* ElastPQ), indicando intervalos de referência descritos na tabela 3, que denominaremos neste estudo como *escore Ferraioli_2016*

Tabela 3: Classificação de fibrose hepática por elastografia de quantificação de ponto ElastPQ - Ferraioli_2016.

Grau de fibrose	Valores de kPa
F0/F1	<6,43
F2	≥6,43
F3	≥9,54
F4	≥11.34

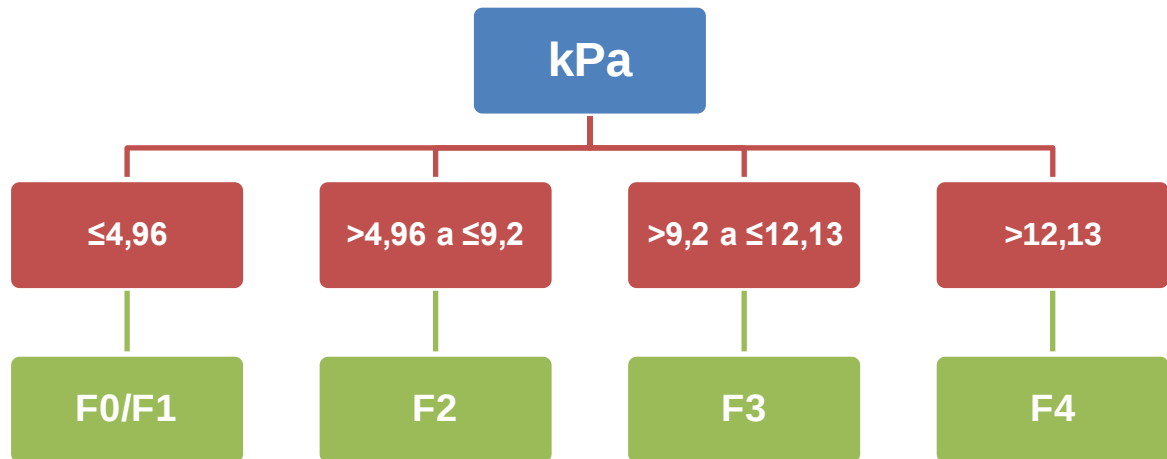
Os pacientes avaliados em nosso trabalho foram reclassificados em F1, F2, F3, F4 utilizando o escore Ferraioli_2016 através dos valores obtidos na elastografia. Posteriormente, realizou-se análise de curva ROC avaliando a capacidade de diferir entre os quatro graus de fibrose, a AUC obtida referente a classificação Ferraioli_2016 teve significância estatística (AUC=0,849).

Ao avaliar a capacidade de distinguir mudança de graus de fibrose próximos, observamos que o modelo Ferraioli_2016 quando aplicado aos nossos pacientes apresentou os seguintes desempenhos: F1-F2 AUC=0,74; F2-F3 AUC=0,75; F3-F4 AUC=0,80.

Sabe-se que a maior dificuldade dos métodos não invasivos de avaliação do grau de fibrose é a capacidade de distinguir entre F1-F2 e F2-F3 (BARR et al., 2016; PARANAGUÁ-VEZOZZO et al., 2017; SILVA et al., 2020), o que também observamos quando aplicamos os intervalos de referência sugeridos por Ferraioli_2016 em nossos pacientes. Diante disso, procuramos avaliar se esta limitação foi inerente à técnica de avaliação por ElastPQ ou ao modelo proposto por Ferraioli et al, 2016.

Para isto, tendo os resultados de elastografia (em unidade kPa) dos pacientes inclusos em nosso estudo (n=217) e por não encontrar na literatura intervalos de referência padronizados para classificar os diferentes graus de fibrose na classificação da escala METAVIR de forma confiável e boa acurácia, realizamos análise de dados utilizando *Machine Learning* (software Weka Algoritmo J48) em uma abordagem de aprendizado de máquina supervisionado. Dessa forma, foi possível gerar um novo modelo denominado **ElastScore**, com intervalos de referência precisos diferenciando cada grau de fibrose (Figura 7).

Figura 7: Escala ElastScore – intervalos de referência (em unidades kPa) sugeridos para p-SWE através do uso de ElastPQ para cada grau de fibrose hepática correspondente na escala METAVIR.



Com a finalidade de avaliar a performance geral do modelo ElastScore, realizamos análises de curva ROC avaliando todos os graus de fibrose obtidos com o padrão-ouro (biópsia), resultando em $AUC_{ElastScore}=0,875$. Estes resultados demonstraram desempenho superior na análise geral do modelo ElastScore frente ao modelo Ferraioli_2016 ($AUC=0,875$ e $0,849$ respectivamente).

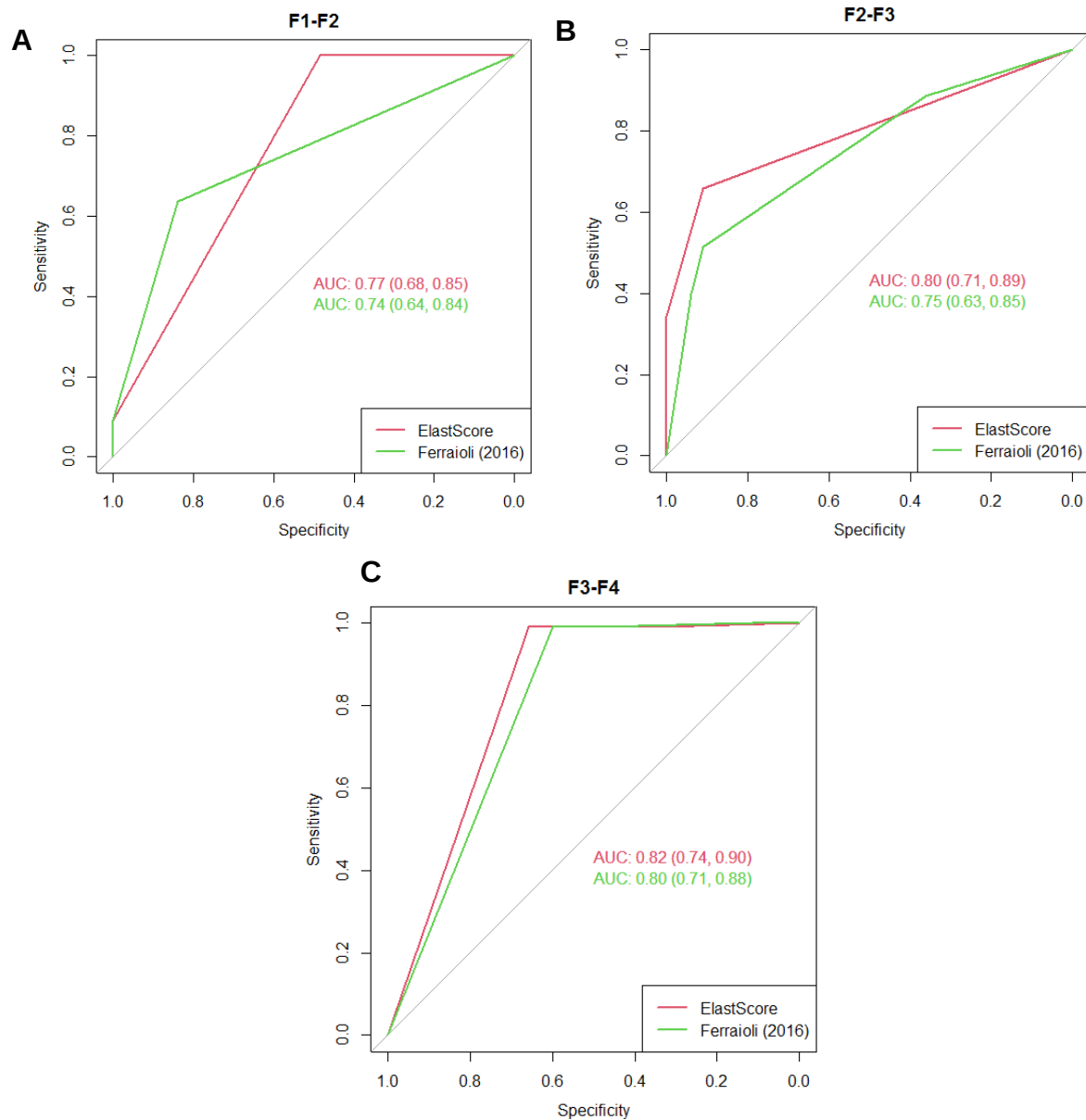
Semelhantemente ao avaliado no modelo Ferraioli_2016, avaliamos a capacidade do ElastScore de diferenciar os graus de fibrose de acordo com a classificação Metavir (Tabela 4).

Tabela 4: Área sob a curva (AUC) para distinção dos diferentes graus de fibrose utilizando os modelos ElastScore e Ferraioli_2016.

Grau de fibrose	AUC	
	ElastScore	Ferraioli_2016
F1-F2	0,77	0,74
F2-F3	0,80	0,75
F3-F4	0,82	0,80

Assim como na análise geral, nosso modelo apresentou melhor performance em diferenciar os graus de fibrose quando comparado a Ferraioli_2016 (Gráfico 1).

Gráfico 1: Análises de Curva ROC comparando desempenho dos modelos de classificação ElastScore (vermelho) e Ferraioli_2016 (verde) em diferenciar os graus de fibrose: **A)** F1 - F2; **B)** F2 - F3; **C)** F3 - F4.



Verificamos os pacientes que tinham dados disponíveis (n=155), e aplicamos os testes baseados em biomarcadores (APRI e FIB-4) recomendados pela EASL. A partir

destes resultados, calculamos os percentuais de acerto dos modelos ElastScore, Ferraioli_2016, APRI e FIB-4 quando comparados ao valor real do grau de fibrose obtido na biópsia hepática dos pacientes em nosso estudo (Tabela 5).

Tabela 5: Análise geral do percentual de acerto entre os diferentes métodos não invasivos (ElastScore, Ferraioli_2016, APRI e FIB-4) de avaliação do grau de fibrose comparados a biópsia.

Método	% de acerto
ElastScore	79,72%
Ferraioli_2016	76,04%
FIB-4	50,32%
APRI	23,23%

Mais uma vez o modelo ElastScore demonstrou melhor desempenho geral na distinção dos graus de fibrose quando comparado às avaliações não invasivas amplamente recomendadas.

5 – DISCUSSÃO

As análises dos dados demográficos (Tabela 1) demonstraram uma população representativa da realidade dos pacientes VHC+ brasileiros, visto que os genótipos 1 e 3 são os mais comumente encontrados no país (CAMPIOTTO et al., 2005).

Silva e colaboradores (2012) relatam que existem fatores que podem influenciar na progressão mais rápida da fibrose na hepatite C crônica, como o gênero masculino, idade no momento da infecção entre outros como, consumo de álcool, co-infecção com HIV e vírus da hepatite B (VHB), diabetes mellitus e obesidade. Diante disso, conseguimos observar em nossos achados, que os pacientes do sexo masculino, não só atingem a maior porcentagem de gênero (67,74%) como também pontuam (57,82%) de pacientes classificados no grau de fibrose F4 caracterizando cirrose no escore METAVIR (Tabela 2).

O principal objetivo da terapia do VHC é alcançar a RVS, definida como níveis indetectáveis de RNA do VHC em 12 a 24 semanas após o término do tratamento (BRASIL, 2018a). No entanto, nem todos os pacientes alcançam o sucesso no tratamento, tendo então, que realizar novas tentativas, como observado em 43,78% (Tabela1) dos nossos pacientes tratados com terapias antigas.

Atualmente o tratamento é indicado para todos os pacientes VHC+ crônicos, independentemente do grau de fibrose, porém sabe-se que o estágio de lesão hepática está associado ao prognóstico e tem impacto na escolha da estratégia terapêutica e no acompanhamento durante e após o tratamento, fazendo desta uma informação de grande importância. Neste contexto, apesar de a biópsia hepática ser o método padrão-ouro, abordagens não invasivas têm sido altamente recomendadas (PARANAGUÁ-VEZOZZO et al., 2017).

O principal desafio das avaliações do grau de lesão hepática utilizando métodos não invasivos validados para uso clínico, é obter valores com boa acurácia nas escalas correspondentes a classificação METAVIR (F0; F1; F2; F3; F4) (PARANAGUÁ-VEZOZZO et al., 2017; EASL, 2018). O estadiamento preciso do grau de fibrose hepática dos pacientes infectados cronicamente pelo VHC antes, durante e após o

término de tratamento é extremamente importante para acompanhar a evolução da doença e a progressão da fibrose principalmente em pacientes cirróticos, monitorando assim a possibilidade de complicações e desenvolvimento de CHC.

A Philips (fabricante do equipamento utilizado no estudo) fornece algumas referências bibliográficas, no entanto, o material informativo disponibilizado pela empresa (página eletrônica), sugere intervalos de referência para o uso do ElastPQ em pacientes com hepatite C classificando-os apenas em fibrose clinicamente não significante METAVIR F $\leq$ 2 (<5,7 kPa) ou fibrose avançada/cirrose, METAVIR F4 e algumas medidas F3 (>15kPa), não sendo possível estratificar os pacientes em todos os graus de fibrose na classificação da escala METAVIR de forma confiável e precisa. Além disso, o manual da empresa cita artigos nas referências do grupo Ferraioli que não foram publicados.

O estudo de Ferraioli et al. (2016) avaliou 278 pacientes comparando resultados de elastografias (FibroScan *versus* ElastPQ) e sugeriu intervalos de referência descritos nos resultados, concluindo de modo geral que a elastografia por ElastPQ é um método válido para avaliação do grau de lesão hepática quando não houver possibilidade de realização da biópsia ou esta for contraindicada, visto que a biópsia é um método invasivo e influenciado por diversos fatores, o que configura limitações e subjetividade.

Entretanto, o mesmo grupo de pesquisa já havia publicado trabalho anterior (Ferraioli et al., 2014) com valores diferentes, o que pode ser fator confundidor para seu uso na prática clínica.

Hosmer e Lemeshow (2000) consideram como uma discriminação aceitável AUC=0,70 a 0,79, enquanto que AUC=0,80 a 0,89 é considerada excelente discriminação. Se considerarmos a AUC com significância estatística acima de 0,75, observamos que o modelo Ferraioli_2016, quando na distinção de F1-F2 e de F2-F3 não apresentou-se significativo (Gráfico 1A e 1B respectivamente). No entanto, a discriminação entre estes grupos foi apenas aceitável.

Todas as análises para ElastScore apresentaram AUC>0,75. No entanto, segundo a classificação de Hosmer e Lemeshow (2000), quando analisada a capacidade de ElastScore distinguir os graus F1-F2 (Gráfico 1A), apesar do modelo ter apresentado melhor performance (AUC=0,77) que Ferraioli_2016 (AUC=0,74), ambos são

considerados como “aceitável”. Porém, ao analisarmos F2-F3 (Gráfico 1B) e F3-F4 (Gráfico 1C), o modelo proposto apresentou-se como de excelente discriminação (AUC=0,80 e =0,82 respectivamente).

A Associação Européia para estudo do fígado (do inglês “*European Association for the Study of the Liver*” - EASL) orienta que métodos não invasivos devem ser utilizados para avaliar o grau de lesão hepática no lugar da biópsia no pré-tratamento, preferencialmente a avaliação da rigidez hepática por elastografia ou métodos que utilizem biomarcadores (EASL, 2018).

Uma série de estudos comparativos foram realizados com intuito de validar a TE considerando biópsia hepática como padrão-ouro, o que permitiram validar TE como uma importante ferramenta de avaliação não invasiva da fibrose hepática em diferentes etiologias (MARCELLIN et al., 2009; WONG et al., 2010; TSOCHATZIS et al.2011; BAVU et al., 2011). No entanto, o número de técnicas elastográficas associadas a tecnologia de ultrassom tem aumentado muito nos últimos anos, criando a necessidade de validar o uso destas novas técnicas (MARE et al., 2017).

Neste contexto, estudo de Sporea et al. (2018) avaliou a correlação de quatro métodos elastográficos por ondas de cisalhamento como a TE (FibroScan), Virtual Touch Quantification (VTQ - Siemens Acuson), ElastPQ (Philips, Affiniti) e 2D-SWE.SSI (Aixplorer, SuperSonic), em coorte de 127 pacientes com doenças hepáticas de diferentes etiologias, com o intuito de comparar seu desempenho na avaliação da fibrose hepática, considerando a TE como valor de referência. Os quatro métodos mostraram boa viabilidade e resultados comparáveis, com uma precisão de cerca de 83% para fibrose significativa ($\geq$ F2) e cerca de 93% para cirrose hepática, aumentando a precisão conforme o aumento da fibrose. Desta forma, os métodos de elastografia foram capazes de avaliar a gravidade da doença hepática, apesar de não distinguirem entre todos os graus de fibrose hepática.

Outro estudo com objetivo de avaliar o desempenho diagnóstico e a reprodutibilidade da elastografia por onda de cisalhamento utilizando a técnica ElastPQ - Philips na determinação da fibrose hepática em pacientes com hepatopatias crônicas e, para diferenciar entre os estágios de fibrose hepática, utilizaram os intervalos de referência de TE, reportando forte correlação entre as duas tecnologias utilizadas (TE e

ElastPQ) e concluíram que ElastPQ tem boa precisão diagnóstica para o estadiamento da fibrose hepática (MARE et al., 2017).

Ma e colaboradores (2014) avaliaram a reprodutibilidade da tecnologia ElastPQ, sendo analisada com a correlação intraclass (ICC) da análise de confiabilidade em pacientes com hepatite B e comparados com hepatectomia parcial do fígado ou biópsia, concluindo que ElastPQ é uma tecnologia não invasiva válida e reprodutível na medição da rigidez do fígado em pacientes com hepatite B crônica. O estágio da fibrose hepática e o grau de atividade necroinflamatória estão associados aos valores de ElastPQ, enquanto a fibrose hepática é o fator dominante que afeta a rigidez hepática medida pelo ElastPQ.

Existem vários biomarcadores em desenvolvimento e alguns já validados. São recomendados os testes *Fibrosis-4* (FIB-4) e o índice de razão aspartato aminotransferase-plaquetas (APRI), que são facilmente calculados com testes de laboratório de rotina, no entanto, a associação europeia destaca a dificuldade na distinção dos graus intermediários de fibrose, recomendando a associação destes biomarcadores com os resultados de elastografia para a obtenção de resultados mais confiáveis (PARANAGUÁ-VEZOZZO et al., 2017; EASL, 2018).

Trabalho avaliando o grau de fibrose hepática de diferentes etiologias através da comparação do desempenho diagnóstico da elastografia hepática de transição (FibroScan), ARFI, APRI e FIB-4 demonstrou que os métodos, ARFI, TE e FIB-4 foram capazes de identificar fibrose avançada (>F2), ao passo que APRI não foi capaz de distinguir F2 de F3. Os autores não relataram em seu trabalho tentativa de distinguir F1 dos demais graus de fibrose, indicando talvez que essa distinção não tenha sido possível, ou não foi objetivo específico do estudo (PARANAGUÁ-VEZOZZO et al., 2017).

Acredita-se que o baixo desempenho do APRI com relação aos demais modelos seja devido a sua composição, visto que utiliza menos variáveis do que o outro modelo baseado em biomarcadores (FIB-4). Já é consenso na literatura que a correta identificação do estágio F2 é a mais difícil de ser distinta, havendo menor precisão dos métodos em classificá-la adequadamente (PARANAGUÁ-VEZOZZO et al., 2017;

BATISTA et al., 2018; EASL, 2018), sendo esses resultados compatíveis com o que observamos em nosso estudo.

Apesar de Ferraioli et al. (2016) já afirmar em seu trabalho que a técnica ElastPQ é confiável e precisa no estadiamento da fibrose hepática, nossos resultados além de corroborarem com seus achados, nos permitiram estipular intervalos de referência mais precisos (ElastScore), através das análises de *Machine Learning*, para serem utilizados em avaliações p-SWE utilizando a técnica ElastPQ. Esse resultado foi possível, pois utilizamos o algoritmo J48 em uma abordagem de aprendizado de máquina supervisionado capaz de detectar padrões e conectar informações, gerando previsões e predições, sendo este o diferencial do presente estudo.

6 - CONCLUSÃO

- A elastografia hepática de quantificação de ponto utilizando a tecnologia ElastPQ no equipamento Affiniti 70[®] da Philips mostrou-se um método válido e eficiente na medição de fibrose hepática tendo como referência os graus de fibrose determinados por biópsia..
- A técnica ElastPQ demonstrou bom desempenho geral na distinção dos graus de fibrose com AUC=0,875.
- Foi possível gerar uma escala denominada ElastScore, com intervalos de referência precisos, diferenciando cada grau de fibrose no score METAVIR. Além disso, ElastScore demonstrou performance superior quando comparada à escala já existente.

7 - REFERÊNCIAS

AACH, R D et al., Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients: the transfusion-transmitted viruses study. **The New England Journal of Medicine**, v. 304, n. 17, p. 989-94, 1981.

ALTER, H. J. et al., Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. **Lancet (London, England)**, v. 2, n. 7940, p. 838 – 841, 1975.

ASSELAH, T. et al., Gene expression and hepatitis C virus infection. **Gut**, v. 58, n. 6, p. 846-858, 2009.

BARR, R. G. White paper: “Noninvasive liver fibrosis assessment: ElastPQ ultrasound shear wave elastography”. **Philips**, January, 2016. Disponível em: <<https://www.philips.com.br/healthcare/resources/landing/ultrasound-article-pages/liver>>.

BARR, R. G. et al., “Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement.” **Ultrasound quarterly**, v. 32, n. 2, p. 94-107, 2016.

BATISTA, A. D. et al., Proton nuclear magnetic resonance-based metabonomic models for non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C: Optimizing the classification of intermediate fibrosis. **World Journal of Hepatology**, v. 10, n. 1, p. 105-115, 2018.

BAVU, E. et al., Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. **Ultrasound in medicine and biology**, v. 37, n. 9, p. 1361-1373, 2011.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, v. 24, p. 289–293, 1996.

BERMAN, M et al., The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis. **Annals of Internal Medicine**, v. 91, p. 1-6, 1979.

BORGIA, S. M. et al., Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 218, n. 11, p. 1722-1729, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria De Vigilância Em Saúde. Departamento de vigilância, prevenção e controle das IST, do HIV/AIDS e das hepatites virais. **Plano para eliminação da hepatite C no Brasil**. Brasília, 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018c.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No SUS – CONITEC. - **Relatório De Recomendações**, Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância, prevenção e controle das IST, do HIV/AIDS e das hepatites virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções**. Brasília, 2019.

BROWN, JR.; ROBERT, S. Recent Advances in Hepatitis C: Highlights from the 2010 AASLD Meeting. **Gastroenterol Hepatol (NY)**, v. 7, n. 1, p. 4-16, 2011.

CAMPIOTTO, S., et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, v. 38, n. 1, 2005.

CARNAÚBA JÚNIOR, D., et al. **Elastografia Hepática: Guia Prático**. 1ª Ed. São Paulo: 2020. 158 p.

CASTERA, L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. **Best practice & research: Clinical Gastroenterology**, v. 25, n. 2, p. 291-303, 2011.

CHOO, Q. L., et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science (New York)**, v. 244, n. 4902, p. 359-362, 1989.

European Association for Study of Liver and Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 1, p. 237-64, 2015.

European Association For The Study Of The Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. 2018. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 2 p. 461-511, 2018.

FEINSTONE, S. M. et al., Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. **The New England Journal of Medicine**, v. 292, n. 15, p. 767 - 770, 1975.

FERENCI, P. et al., Predictive value of FIB-4 and APRI versus METAVIR on sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C patients. **Hepatology international**, v. 8, n. 1, p. 83-9, 2014.

FERRAIOLI, G. et al., Accuracy of the ElastPQ® Technique for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: a “Real Life” Single Center Study. **Journal of Gastrointestin Liver Diseases**, v. 25, n. 3, p. 331-335, 2016.

FERRAIOLI, G. et al., Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. **World Journal Gastroenterol**, v. 20, n.16, p. 4787-4796, 2014.

FERREIRA, P. R. A. et al., Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Disease**, v. 19, n. 4, p. 363-368, 2015.

HABERSETZER, F. et al., A Poxvirus vaccine is safe, induces t-cell responses, and decreases viral load in patients with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, v. 141, n. 3, p. 890-899, 2011.

HEDSKOG, C. et al., Identification of 19 novel hepatitis C virus subtypes-further expanding HCV classification. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. 3, 2019.

HOOFNAGLE, J. H.; ALTER, H. J., Chronic non-A, non-B hepatitis. **Progress in clinical and biological research**, v. 182, p. 63-9, 1985.

HOSMER, D.W. & LEMESHOW, S. Applied logistic regression: Wiley Series in Probability and Statistics, 2nd ed. New York. John Wiley & Sons, 2000, 397p.

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.

KAITO, M. et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. **The Journal of general virology**, v. 75, pt. 7, p. 1755-60, 1994.

LEMOINE, M.; THURSZ, H., 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.

LIMA, L. M. S. T. B. et al., Valor preditivo de marcadores séricos de fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite crônica viral C. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 3, p. 185-191, 2008.

MA, J. et al., Assessment of liver fibrosis with elastography point quantification technique in chronic hepatitis B virus patients: A comparison with liver pathological results. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 29, n. 4, p. 814-819, 2014.

MARCELLIN, P. et al., Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. **Liver International**. v. 29, n. 2, p. 242-247, 2009.

MARE, R. et al., The value of ElastPQ for the evaluation of liver stiffness in patients with B and C chronic hepatopathies. **Ultrasonics**, v. 77, p. 144–151, 2017.

MELLO, C. E. B. Tratamento da hepatite crônica pelo vírus C: novas perspectivas. **JBM**, v. 102, n. 1, p. 23-32, 2014.

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

MORAES, L. N. et al. A novel molecular mechanism to explain mutations of the HCV protease associated with resistance against covalently bound inhibitors. **Virus research**. v. 274, 2019.

PARANAGUÁ-VEZOZZO, D. C. et al., Concordance of non-invasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. **World journal of hepatology**, v. 9, n. 8, p. 436-442, 2017.

PISCAGLIA, F. et al., The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: current status and future perspectives. **European Journal of Radiology**, v. 83, n. 3, p. 450-455, 2014.

POYNARD, T. et al., Natural: History of Liver Fibrosis Progression in Patients With Chronic hepatitis C. **Lancet**, v. 349, n. 9055, p. 825-832, 1997.

SCHMILLEVITCH, J; GORSKI, A. Elastografia ARFI na quantificação dos graus de fibrose hepática. **GED Gastr. Endoscopia Digestiva**, v. 32, n. 1, p. 16-18, 2013.

SCHMILLEVITCH, J. et al., Atualização tecnológica da elastometria do fígado. **GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 35, n. 1, p. 36-39, 2016.

SHARMA, S.; KHALILI, K.; NGUYEN, G. C. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 45, p. 16820-16830, 2014.

SILVA, A. P. DA. **Mutações nos genes não estruturais do vírus da hepatite c associadas à resistência aos novos antivirais**. 2014. Tese (Doutorado em Biologia Parasitária) – Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

SILVA, G. F. et al., Human Platelet Antigen Genotype Is Associated With Progression of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. **Journal of Medical Virology**. v. 84, p. 56–60, 2012.

SILVA, L. C. M. et al., Análise da elastografia por ultrassonografia em pacientes com esteatose hepática. **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 1, p. 47-55, 2020.

Sociedade Brasileira de Hepatologia. **Consenso sobre Hepatite C Crônica da Sociedade Brasileira de Hepatologia**. Brasil, 2014.

SORESI, M. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 48, p. 18131, 2014.

SPOREA I. et al., Comparative study between four ultrasound Shear Waves Elastographic methods for liver fibrosis assessment. **Medical Ultrasonography**, v. 20, n. 3, p. 265-271, 2018.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 1, p. 69-82, 2001.

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.

TSOCHATZIS, E. A. et al., Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. **Journal of Hepatology**, v. 54, n. 4, p. 650-659, 2011.

VAN DER MEER, A. J. et al., Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. **JAMA**, v. 308, n. 24, p. 2584-2593, 2012.

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. 518-26, 2003.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021: Towards Ending Viral Hepatitis. Geneva: WHO, 2016.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. July, 2018.

WONG, V. W. et al., Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 51, n. 2, p. 454-462, 2010.