

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Dissertação será disponibilizado
somente a partir de 31/05/25.



**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

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.