



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Avaliação da concordância entre três métodos não-invasivos (APRI, FIB-4 e Elastografia) para diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com hepatites virais e esquistossomose mansônica

Marco Antonio de Jesus Nascimento

Aracaju/SE

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Avaliação da concordância entre três métodos não-invasivos (APRI, FIB-4 e Elastografia) para diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com hepatites virais e esquistossomose mansônica

Marco Antonio de Jesus Nascimento

Aracaju/SE

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Avaliação da concordância entre três métodos não-invasivos (APRI, FIB-4 e Elastografia) para diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com hepatites virais e esquistossomose mansônica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina como requisito parcial para a obtenção do título de graduação no curso de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Aluno: Marco Antonio de Jesus Nascimento

Orientador: Dr. Maurício Soares Pacheco

Aracaju/SE

2017

Avaliação da concordância entre três métodos não-invasivos (APRI, FIB-4 e Elastografia) para diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com hepatites virais e esquistossomose mansônica

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Autor: Marco Antonio de Jesus Nascimento

Orientador: Dr. Mauricio Soares Pacheco

Avaliação da concordância entre três métodos não-invasivos (APRI, FIB-4 e Elastografia) para diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com hepatites virais e esquistossomose mansônica

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: ___ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, sem o qual eu não conseguiria ter chegado aonde estou hoje.

A minha família que sempre me apoiou em todos os momentos e não mediram esforços para me fazer feliz

Aos meus amigos por sempre estarem comigo em todos os momentos, me apoiando quando necessário

A todos os professores que contribuíram para o meu aprendizado, em especial ao Prof. Mauricio Soares Pacheco que teve papel essencial na minha formação acadêmica e na elaboração deste trabalho.

*"Suba o primeiro degrau com fé.
Não é necessário que você veja toda a escada.
Apenas dê o primeiro passo."
(Martin Luther King)*

RESUMO

As hepatites virais e a esquistossomose mansônica são doenças ainda muito prevalentes. A quantificação do grau de fibrose hepática além de fator prognóstico, é também indicação para o tratamento nestas patologias. Diante disso, o objetivo desse estudo foi avaliar a concordância entre três métodos não-invasivos para classificação de fibrose hepática em pacientes com hepatites virais e esquistossomose mansônica. A amostra foi composta por: 31 pacientes com hepatite crônica por VHB, 45 por VHC e 17 com EM. Foram analisados os prontuários para coleta de dados referentes ao sexo, Índice de Massa Corpórea (IMC) e aos exames laboratoriais para análise de marcadores bioquímicos. Realizou-se avaliação da fibrose hepática através dos métodos APRI, FIB-4 e Fibroscan (Kpa) e posterior análise de correlação pelo teste de Spearman (r). Houve predomínio do sexo masculino (64,4%) entre os pacientes com VHC e com VHB (61,3%). Paciente VHC positivos apresentaram também maior média de idade (54,8 anos) e níveis elevados de AST e ALT. Foi observada correlação positiva entre APRI e FIB-4 nos pacientes de todos os grupos; correlação positiva entre APRI e Fibroscan nos pacientes com VHC e hepatopatias em conjunto; e correlação positiva entre FIB-4 e Fibroscan nos pacientes com VHC, EM e hepatopatias em conjunto. Os dados desse estudo sugerem, portanto, que apesar dos métodos não-invasivos apresentarem alta correlação para análise da fibrose em pacientes portadores de hepatite C, são necessários estudos adicionais para que eles possam ser aplicados com segurança em outras hepatopatias fibrosantes.

Palavras-chave: Hepatopatias; Fibrose; Hepatite; Esquistossomose; Elastografia;

ABSTRACT

Viral hepatitis and mansonic schistosomiasis are still very prevalent. The quantification of the degree of hepatic fibrosis in addition to a prognostic factor is an indication for the treatment of these pathologies. Given this, the aim of this study was to evaluate the correlation between three non-invasive methods for classification of hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis and schistosomiasis. The sample was composed by: 31 patients with chronic hepatitis with HBV, 45 with HCV and 17 with schistosomiasis. Medical records were analyzed for collection of data related to sex, body mass index (BMI) and laboratory tests for analysis of biochemical markers. The evaluation was carried out through the hepatic fibrosis methods APRI, FIB-4 and Fibroscan (Kpa) and later correlation analysis by Spearman test (r). There was a predominance of males (64.4%) among patients with HCV and HBV (61.3%). HCV positive patients also presented highest average age (54.8 years) and high levels of AST and ALT. Positive correlation was observed between APRI and FIB-4 in patients of all groups; positive correlation between APRI and Fibroscan in patients with HCV and liver diseases together; and positive correlation between FIB-4 and Fibroscan in patients with HCV, schistosomiasis and liver diseases together. The data from this study suggest that although non-invasive methods present high correlation for fibrosis analysis in patients with hepatitis C, additional studies are needed in order to increase the security of those methods in other fibrosing hepatopathies

Keywords: Liver Diseases; Fibrosis; Hepatitis; Schistosomiasis; Elastography

LISTA DE SIGLAS

ALP- Alkaline phosphatase level

ALT- Alanina aminotransferase

Anti-HBc- Anticorpo contra antígenos do nucleocapsídeo (core) do HBV

Anti-HBe- Anticorpo contra proteína do nucleocapsídeo viral do HBV

Anti-HCV- Anticorpo contra o vírus HCV

APRI- AST to Platelet Ratio Index

AST- Aspartato aminotransferase

AUC- Área under the curve

AUROC- Área Under an ROC Curve

CHC- Carcinoma Hepatocelular

DNA- Deoxyribonucleic acid

EM- Esquistossomose mansônica

FIB-4- The Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis

HBeAg- Proteína do nucleocapsídeo viral do HBV, produzida durante a replicação viral ativa

HBsAg- Antígeno de Superfície do vírus B

HBV/ VHB- Vírus Hepatite B

HCV/ VHC- Vírus Hepatite C

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

HU- Hospital Universitário

IGF- Fator de crescimento semelhantes à insulina

IL-6- Interleucina 6

IMC/BMI- Índice de massa corporal

INR- International Normalized Ratio

IQR- Variação Interquartil

OMS- Organização Mundial de Saúde

PCR- Reação de Cadeia de Polimerase

PDGF- Platelet- derived growth factor

RNA- Ribonucleic acid

TGF- β 1- Transforming growth fator β 1

Th1- Linfócito T tipo 1

Th2- Linfócito T tipo 2

TNF- α - Fator de necrose tumoral α

UFS- Universidade Federal de Sergipe

WHO- World Health Organization

γ - GT- Gama GT

LISTA DE TABELAS

Table 1- Demographic and clinical data of patients with liver diseases (HBV, HCV, and schistosomiasis), Aracaju/SE.....	48
--	----

LISTA DE FIGURAS

- Figure 1-** Serum levels of liver transaminases according to the sex of patients with liver diseases (HBV, HCV, and schistosomiasis). A) AST in female; B) AST in male; C) ALT in female; D) ALT in male. Statistical differences among the groups presenting normal distribution were evaluated by Unpaired t test. Non-parametric data were analyzed by Mann-Whitney test..49
- Figure 2-** Correlation charts APRI x FIB-4 using the Spearman test (r). Patients carrying Hepatitis B (A). Hepatitis C (B). Schistosomiasis (C). All patients with liver diseases (D).....50
- Figure 3-** Correlation charts APRI x Kpa using the Spearman test (r). Patients with Hepatitis B (A). Hepatitis C (B). Schistosomiasis (C). All patients with liver disease (D).....51
- Figure 4-** Correlation charts Kpa and FIB-4 using the Spearman test (r). Patients with Hepatitis B (A). Hepatitis C (B). Schistosomiasis (C). All patients with liver disease (D)52
- Figure 5-** Correlation charts γ -GT and Kpa using the Spearman test (r). Patients with Hepatitis B (A). Hepatitis C (B). Schistosomiasis (C). All patients with liver disease (D).....53

SUMÁRIO

I-	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
1.	ESQUISTOSSOMOSE.....	16
1.1	CICLO EVOLUTIVO.....	16
1.2	DIAGNÓSTICO.....	17
1.2.1-	Métodos Diretos.....	17
1.2.2-	Métodos Indiretos.....	17
1.2.3-	Ultrassonografia.....	17
1.3	QUADRO CLÍNICO.....	17
1.3.1-	Agudo.....	17
1.3.2-	Forma hepatoesplênica.....	18
1.4	TRATAMENTO.....	18
2.	HEPATITE B.....	18
2.1	TRANSMISSÃO.....	19
2.2	DIAGNÓSTICO.....	19
2.2.1-	Fluxograma utilizando testes rápidos.....	20
2.2.2-	Fluxograma diagnóstico laboratorial.....	20
2.2.3-	Fluxograma hepatite oculta.....	20
2.2.4-	Fluxograma para menores de dezoito meses.....	20
3.	HEPATITE C.....	21
3.1	TRANSMISSÃO.....	21
3.2	DIAGNÓSTICO.....	22
3.2.1-	Fluxograma de triagem da hepatite C a partir de testes rápidos.....	22
3.2.2-	Fluxograma de diagnóstico da hepatite C.....	22
3.2.3-	Fluxograma para o diagnóstico em menores de dezoito meses.....	22
4.	FIBROSE.....	23
4.1	BIÓPSIA HEPÁTICA.....	23
4.1.1-	Escore Metavir.....	24
4.1.2-	Escore Ishak.....	24
5.	SCORE APRI.....	24
6.	SCORE FIB-4.....	26
7.	ELASTOGRAFIA HEPÁTICA (FIBROSCAN)	27
8.	REFERÊNCIAS.....	29
II-	NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	34

III- ARTIGO CIENTÍFICO.....	36
ABSTRACT.....	36
INTRODUCTION.....	38
MATERIALS AND METHODS.....	39
RESULTS.....	41
DISCUSSION.....	42
ACKNOWLEDGMENTS.....	44
CONFLICTS OF INTEREST.....	44
REFERENCES.....	45
TABLES AND FIGURES.....	48

I-REVISÃO DE LITERATURA TCC

1 Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença causada pelo *Schistosoma mansoni* e endêmica no Brasil, com as maiores prevalências encontradas no Nordeste e Sudeste do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). É uma comorbidade com transmissão ativa no país, e que não foi possível a redução para menos de 5% de prevalência (SILVA; DOMINGUES, 2011). De acordo com a OMS, esta infecção já foi relatada em 78 países, havendo em 2015 pelo menos 218 milhões de pessoas com a necessidade de tratamento preventivo (WHO, 2016). No Brasil, estimam-se entre 3 a 4 milhões de infectados com mais de 20 milhões em risco (MARTINS ET AL, 2010). No estado de Sergipe, seguindo a tendência do Brasil, houve uma diminuição da incidência da transmissão, entretanto ela ainda ocorre principalmente na Mata Atlântica e na costa, sendo os municípios de Santa Rosa de Lima, São Cristóvão e Ilha das Flores, os mais afetados (SANTOS et al., 2016)

1.1 Ciclo evolutivo

O *Schistosoma mansoni* é um verme do grupo dos platelmintos, sendo a única espécie desse gênero descrita no Brasil. O ciclo evolutivo consiste em fase sexuada e fase assexuada. A primeira ocorre no plexo venoso mesentérico do hospedeiro definitivo (ser humano), com a produção de ovos que após 07 dias apresentarão miracídios maduros em seu interior. Os ovos são eliminados por meio das fezes do hospedeiro infectado. Ao ocorrer o contato dos ovos infectados com a água ocorre a liberação do miracídio, o qual pode sobreviver por até 24 horas a depender das condições de temperatura, luminosidade e nível de oxigenação da água. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SOUZA et al, 2011)

A fase assexuada do ciclo ocorre após a penetração do miracídio no hospedeiro intermediário no caramujo do gênero *Biomphalaria*. Neste, o miracídio se transforma em esporocistos primários, secundários e 4 a 7 semanas depois, em cercárias, as quais são responsáveis por parasitar o ser humano, reiniciando o ciclo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SOUZA et al, 2011)

1.2 Diagnóstico

1.2.1) Métodos Diretos

Os métodos diretos incluem os exames de fezes e a biópsia retal. Existem dois tipos principais de exames de fezes que são o Kato-Katz, o qual é um método quantitativo que avalia o número de ovos por grama de fezes estimando assim a carga parasitária, e o Hoffman, método qualitativo com sensibilidade entre 75-80% (LOPES, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; VITORINO et al, 2012). A biópsia retal é menos utilizada, consistindo na retirada de fragmentos da mucosa retal, entretanto o resultado negativo não exclui o diagnóstico (LOPES, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

1.2.2) Métodos Indiretos

Consistem na intradermoreação, na reação de imunofluorescência indireta e no Elisa, e a positividade deles não indica a presença de infecção ativa. Não podem ser utilizados para controle da cura da doença. (LOPES, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; VITORINO et al, 2012)

1.2.3) Ultrassonografia

É um dos exames mais utilizados por ser não- invasivo, ter ampla disponibilidade e relação custo-benefício. É possível a identificação do grau de fibrose periporta, das alterações do parênquima hepático e do baço e a avaliação da hipertensão portal. Apresenta importância diagnóstica principalmente na forma hepatoesplênica. (LOPES, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; VITORINO et al, 2012).

1.3 Quadro clínico

1.3.1) Agudo

O quadro agudo da esquistossomose pode iniciar de maneira assintomática ou com o aparecimento de micropápulas eritematosas e pruriginosas caracterizando a chamada dermatite cercariana (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SOUZA et al, 2011)

Três a quatro semanas após a infecção, pode aparecer a Febre de Katayama que se caracteriza por cursar com dores musculares, mal-estar, tosse seca, prostração, dentre outros sintomas também inespecíficos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A fase aguda é caracterizada inicialmente pela resposta Th1 e eosinifília. Após 40 a 60 dias, com o início da ovoposição, passa-se a predominar a resposta Th2 (GRENFELL et al, 2013).

1.3.2) Forma hepatoesplênica

O desenvolvimento da forma hepatoesplênica deve-se a múltiplos fatores como a etnia, comorbidades, volume da infecção, estado nutricional, uso crônico de álcool e drogas, estado imunológico do hospedeiro e uso de terapêutica específica. (SOUZA et al, 2011)

Ela pode ser dividida em descompensada ou compensada. A primeira forma é caracterizada por fibrose perivascular, esplenomegalia significativa, anemia, desnutrição circulação colateral e hiperesplenismo. A segunda, diferentemente da anterior, pode ser assintomática, porém com hepatoesplenomegalia, ou apresentar diarreia, dispepsia ou flatulência. (LOPES, 2009)

1.4 Tratamento

O tratamento da esquistossomose pode ser feito com o uso de dois medicamentos. O mais indicado atualmente é o praziquantel (WHO, 2006) na dose de 50 mg/Kg para adultos e 60 mg/kg para crianças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; VITORINO et al, 2012). Outra droga que pode ser utilizada é o oxamniquina na dose de 15 mg/kg em adultos e 20 mg/kg para menores de 15 anos (LOPES, 2009).

Em pacientes que apresentem a fase aguda grave, o tratamento deve ser feito com corticoide em dose imunossupressora (1 mg/kg/dia) e 24 a 48 horas depois associado ao praziquantel ou ao oxamniquina. Pode-se realizar a repetição do tratamento com as drogas específicas para esquistossomose em caso de não haver sucesso na primeira tentativa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

2.0) Hepatite B

A hepatite B é causada pelo HBV, um vírus de DNA da família hepadnaviridae com período de incubação de 30-150 dias (MACEDO et al, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). É uma infecção que afeta/afetou 2 bilhões de pessoas, sendo 240 milhões de portadores crônicos (WHO, 2015) e 780 mil óbitos ao ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). No Brasil, foram notificados 196.701 casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016), sendo aproximadamente 17 mil novos casos são notificados por ano, sendo a prevalência maior em populações de locais

com menor complexidade urbana e em pessoas que usam drogas, profissionais do sexo, pessoas privadas de liberdade e moradores de rua (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O HBV pode causar hepatite aguda, mas também pode cronicar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). O risco de cronificação depende da idade na qual o paciente é infectado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Em adultos espera-se que 90% evoluam para a cura espontânea (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016), e apenas 2 a 7% evoluam para a forma crônica (MACEDO et al, 2014). Na transmissão perinatal, entretanto, o risco de cronificação é de 90%, diminuindo para 20-60% quando a infecção ocorre dos seis meses aos cinco anos (WHO, 2015). A hepatite B pode levar os pacientes a desenvolverem cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) em 20-25% dos casos crônicos, sendo que em 30 a 50% dos casos de CHC por HBV ocorrem sem o desenvolvimento de cirrose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Uma situação especial consiste na Hepatite B oculta que é definida como a infecção em que o marcador HBsAg está negativo no soro, mas é possível detectar o HBV-DNA ou no fígado ou no sangue. O anti-HBc pode ou não estar positivo no soro (BAGHBANIAN et al, 2016). Esta doença constitui não só um fator de risco para o próprio indivíduo, pois pode ocorrer reativação se submetido a imunossupressão, mas também para receptores de transfusão sanguínea em locais que somente utilizem o HBsAg como marcador (BAGHBANIAN et al, 2016; WHO, 2015). Os indivíduos em maior risco consistem nos usuários de drogas injetáveis, portadores do HCV, hemodialisados e indivíduos vivendo em áreas endêmicas para a infecção pelo HBV que apresentarem o HBsAg não reagente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

2.1) Transmissão

A transmissão é por via parenteral, podendo ocorrer por via percutânea ou por exposição de mucosas a sangue e a vários líquidos corporais como sêmen, saliva, secreção menstrual e vaginal (WHO, 2015). A transmissão por via sexual desprotegida é a mais comum, mas também pode ocorrer por compartilhamento de agulhas, seringas, material de manicure, lâmina de barbear, tatuagens, procedimentos odontológicos, cirúrgicos e transmissão vertical (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

2.2) Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite B pode ser realizado a partir de testes sorológicos que detectarão dois antígenos (HBsAg e HBeAg) e três anticorpos (anti-HBc total, anti-Hbc IgM e

anti-Hbe), ou também com a utilização de testes para quantificação da carga viral (LOPES, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

2.2.1) Fluxograma utilizando testes rápidos

Esse fluxograma consiste na utilização inicialmente de testes rápidos para o diagnóstico do HBsAg a partir da coleta de sangue por punção digital. Caso o teste seja válido, e o resultado seja positivo, o paciente será encaminhado para o serviço de saúde para confirmação a partir de testes laboratoriais. Apresenta como vantagens poder ser utilizado independentemente da idade e do estado imunológico do paciente, e como desvantagens os fatos de não conseguir o diagnóstico de hepatite oculta e de cepas virais com mutação no HBsAg (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

2.2.2) Fluxograma diagnóstico laboratorial

Neste fluxograma realizar-se-á inicialmente um imunoenensaio para a detecção do HBsAg, sendo este o teste de triagem. Os resultados positivos serão submetidos a um segundo imunoenensaio com o objetivo da detecção do Anti-Hbc (IgM/IgG), como teste confirmatório. Em caso de concordância de ambos, o diagnóstico está indicado. Em caso de discordância, é realizado um teste de quantificação da carga viral, cujo resultado será o definitivo. Apresenta como vantagem a capacidade de detecção da hepatite viral B tanto aguda quanto crônica. As desvantagens consistem em não poder ser utilizado em menores de 18 meses, assim como não conseguir diagnosticar cepas virais com mutação no HBsAg e hepatite oculta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

2.2.3) Fluxograma Hepatite Oculta

O fluxograma para o diagnóstico consiste na utilização de um teste molecular de alta sensibilidade com capacidade de detectar pelo menos 100 UI/ml (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

2.2.4) Fluxograma para menores de 18 meses

A indicação de se utilizar esse fluxograma depende da presença do HBsAg positivo na mãe da criança. Consiste de duas etapas, sendo inicialmente um imunoenensaio para detecção do HBsAg, que servirá como triagem. Caso positivo, partir-se-á a quantificação da carga viral que será a definidora do diagnóstico. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

3) Hepatite C

A hepatite C é uma doença causada pelo vírus da hepatite C (HCV), um vírus de RNA da família Flaviviridae (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Essa infecção afeta mundialmente mais de 185 milhões de pessoas, com 350 mil mortes por ano, com o leste e o sul da Ásia a região com a maior quantidade de doentes (WHO, 2014). No Brasil, de 1999 até 2015 foram confirmados 152.712 casos, com predomínio no sexo masculino (58,8%) e na faixa etária dos 45 aos 54 anos (29,6%), ocorrendo 42.383 óbitos no período de 2000 a 2014 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A infecção pelo HCV raramente será aguda sintomática, ocorrendo a cronificação em 60-70% dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Nos pacientes com infecção crônica, definida pela duração da viremia maior que seis meses, a evolução é progressiva, apresentando um risco de cirrose de 15-30% em 20 anos e de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular de 2-4% por ano nos já considerados cirróticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; WHO, 2014). Fatores como adquirir a doença com menos de 40 anos, consumo alcoólico superior a 50 g/dia, esteatose hepática, duração da infecção e sobrecarga de ferro indicam um pior prognóstico (MACEDO, 2014). Pacientes imunossuprimidos e apresentando coinfeção com o vírus da hepatite B ou com HIV também estão sujeitos a uma pior evolução (WHO, 2014), sendo este último um grupo de risco importante, pois a prevalência de HCV em pacientes HIV positivos é significativamente maior do que na população geral (TIZZOT et al, 2014)

3.1) Transmissão

A transmissão da Hepatite C pode ocorrer por via sexual, entretanto a principal maneira é a partir da via parenteral, podendo ocorrer por meio do uso de drogas injetáveis, intranasais ou por pipada no uso de crack, por tatuagens e aplicação de piercings, por transfusão sanguínea, hemodiálise, compartilhamento de lâmina de barbear, escovas de dentes e materiais de manicure (MACEDO et al, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; WHO, 2014). Há transmissão vertical, e o risco é de 4-8% se a mãe estiver infectada, elevando-se a 17-25% se houver coinfeção com HIV (WHO, 2014), ocorrendo no momento do parto ou logo após o mesmo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010) e apresentando como fatores de risco o elevado nível de HCV no soro materno, parto prolongado ou ruptura prematura de membranas (MACEDO et al, 2014).

3.2) Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite C é baseado na pesquisa de anticorpos contra o HCV por imunoensaio e na quantificação do RNA viral por PCR. A presença do Anti-HCV positivo pode ser detectada com sensibilidade de 95% a partir da oitava semana de infecção, entretanto o seu achado indica somente contato prévio, não sendo possível determinar se a infecção é atual ou se evoluiu para cura (LOPES, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A quantificação do RNA viral é o exame padrão-ouro para o diagnóstico da infecção, sendo positivo desde a primeira semana e é indicado quando se deseja confirmar o diagnóstico de hepatite C, para caracterização da transmissão vertical, em casos de acidentes com materiais biológicos e com o propósito de se avaliar o tratamento (LOPES, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

3.2.1) Fluxograma de triagem da hepatite C a partir de testes rápidos

Esse fluxograma consiste na utilização inicialmente de testes rápidos para o diagnóstico do Anti-HCV a partir da coleta de sangue por punção digital. Caso o teste seja válido, e o resultado seja positivo, o paciente será encaminhado para o serviço de saúde para confirmação a partir de testes laboratoriais. Apresenta como vantagem poder ser utilizado como método de triagem do paciente, e como desvantagem o fato de não poder ser utilizado em menores de 18 meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

3.2.2) Fluxograma de diagnóstico da hepatite C

Neste fluxograma realizar-se-á inicialmente um imunoensaio para a detecção do Anti-HCV, sendo este o teste de triagem. Os resultados positivos serão submetidos a quantificação da carga viral, como teste confirmatório. Em caso de concordância de ambos, o diagnóstico de hepatite C está indicado. Caso ocorra de o indivíduo apresentar o Anti-HCV positivo, entretanto a quantificação da carga viral negativa, é indicado a repetição do último teste após três e seis meses para a confirmação do diagnóstico. Apresenta como vantagem a capacidade de detecção da hepatite viral C tanto aguda quanto crônica. As desvantagens consistem em não poder ser utilizado em menores de 18 meses, assim como não conseguir diagnosticar pacientes no período da janela imunológica ou imunossuprimidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

3.2.3) Fluxograma para o diagnóstico em menores de 18 meses.

Este fluxograma deve ser empregado para filhos de mães portadoras de HCV. Devido a criança poder apresentar anticorpos maternos, é indicado a realização da quantificação da carga

viral. Caso obtenha-se resultado negativo, repetir-se-á o exame com três e seis meses de vida. O resultado positivo, entretanto, indica infecção ativa pelo HCV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

4) Fibrose

A fibrose hepática consiste em uma resposta cicatricial a agressão crônica do fígado (SILVA, 2010). O processo de agressão, apoptose e morte celular leva a ativação das células de Kupffer, estas são as principais responsáveis pela liberação de citocinas, dentre as quais destacam-se IGF, PDGF, IL-6, TGF-B1 e TNF- α que ativarão as células estreladas hepáticas responsáveis pela liberação da matriz extracelular (BATALLER et al., 2005). Com a progressão da fibrose, pode ser encontrado seis vezes mais matriz extracelular do que o normal, composta de colágeno (I, III e IV), fibronectina, undulina, elastina, laminina, hialuronano e proteoglicanos levando progressivamente a disfunção hepática, hipertensão porta, cirrose e as complicações decorrentes dessas patologias (BATALLER et al, 2005; JESUS; SOUSA; BARCELOS, 2014). A determinação do grau de fibrose é importante porque permite muitas decisões clínicas, como estimar o prognóstico, a decisão terapêutica e a vigilância do carcinoma hepatocelular (YAKOUB et al., 2015). Novos estudos sugerem que ela pode ser reversível (ANDRADE, 2005; CHANG et al, 2010), aumentando a importância de não somente diagnosticar e estagiar o grau, mas também monitorizá-la ao longo do tempo (PAPASTERGIOU, TSOCHATZIS, BURROUGHS, 2012)

4.1) Biópsia hepática

A biópsia hepática ainda é considerada o método padrão-ouro para o diagnóstico da fibrose hepática (MENDES et al., 2016). É um procedimento que pode ser realizado a partir de uma punção percutânea, por via transjugular ou laparoscópica (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008), sendo que a amostra ideal retirada deve ser cilíndrica, não fragmentada, contendo 10-20 espaços portas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Entretanto é um método invasivo, caro, de difícil execução (SEBASTIANI, ALBERTI, 2006) e cujo resultado está sujeito a erro de amostra e variação interobservador (BEDOSSA; CARRAT, 2009). Apresenta 0,3-0,6% de risco geral de complicações (MENDES et al., 2016), com dor e hipotensão sendo os sintomas mais comuns (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008), mas pode apresentar complicações mais sérias como sangramento variando de 0,05-5,3% e uma taxa de mortalidade pelo procedimento menor que 0,15% (SCHIAVON; NARCISO-SCHIAVON; CARVALHO-FILHO, 2014). Para que seja realizada, é necessário que a doença hepática esteja compensada, a contagem de plaquetas esteja

maior que 60.000/mm³ e a atividade de protrombina >50%, sendo contraindicações absolutas ao procedimento percutâneo a presença de coagulopatia grave, infecção no parênquima hepático e obstrução biliar extra-hepática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A avaliação da fibrose na amostra é realizada utilizando-se escores que determinam o quanto o processo está evoluindo para a cirrose.

4.1.1) Escore Metavir

Esse escore é um dos mais utilizados para estagiar o nível de fibrose encontrada na amostra da biópsia hepática. Neste, a fibrose é representada pela letra F e graduada de zero a quatro: F0- ausência de fibrose; F1- fibrose portal sem septos; F2- fibrose se estendendo além do espaço porta com poucos septos portal-portal, portal-centro ou centro-centro; F3- numerosos septos se estendendo além do espaço porta; F4- fibrose difusa com numerosos septos e formação de nódulos de regeneração- cirrose. A atividade necro-inflamatória é representada pela letra A e graduada de zero a três: A0- sem atividade; A1- atividade suave; A2- atividade moderada; A3- atividade severa. (BEDOSSA, POYNARD, 1996; MENDES et al., 2016)

4.1.2) Escore Ishak

Consiste em um outro escore de classificação da fibrose na amostra da biópsia hepática. É dividido em estágios do zero ao seis: 0- sem fibrose; 1- expansão fibrosa de algumas áreas portais, com ou sem pequenos septos fibrosos; 2- expansão fibrosa da maioria das áreas portais, com ou sem pequenos septos fibrosos; 3- expansão fibrosa da maioria das áreas portais com pontes ocasionais portal-portal; 4- expansão fibrosa da área portal com pontes marcantes (portal-portal, assim como portal para o centro); 5- pontes marcantes (portal-portal e portal-centro) com nódulos ocasionais (cirrose incompleta); 6- cirrose, provável ou definida. (EVERHART et al, 2009; ISHAK et al, 1995)

5.0) Escore APRI

Este escore utiliza teste bioquímicos e hematimétricos na avaliação da fibrose. É um método não invasivo descrito originalmente em 2003 por Wai et al após analisar 270 pacientes portadores de hepatite C e concluir que contagem de plaquetas, ALP e AST são preditores independentes de fibrose significativa, enquanto contagem de plaquetas, ALP, AST, células brancas e AST/ALT são preditores independentes de cirrose. A fórmula elaborada a partir desse projeto foi $APRI = \left[\frac{\text{Valor AST} / \text{limite superior da normalidade do AST}}{\text{contagem de}} \right]$

plaquetas $\{10^9/L\}$, obtendo um resultado na curva ROC de 0,88 e 0,94 na determinação de fibrose significativa e cirrose hepática, respectivamente. (WAI et al, 2003)

Esse escore já foi devidamente validado para pacientes portadores de hepatite C, apresentando como valor de corte 1,05, uma especificidade de 90%, uma sensibilidade de 85,9%, um valor preditivo positivo de 86,9%, um valor preditivo negativo de 89,7% e acurácia de 88,5% quando considerado análise para fibrose avançada (F3 e F4), com uma queda quando incluídos paciente F2 (VIANA et al, 2009). Esses resultados são similares aos obtidos por Castera et al (2005), o qual demonstrou uma AUROC de .78 para F2, .84 para F3 e .83 para F4, e a conclusão obtida por Amaral et al (2007) que demonstrou uma melhor performance para confirmar fibrose significativa (valor preditivo positivo de 90%) e excluir cirrose (valor preditivo negativo de 95%) (AMARAL et al, 2007). Entretanto, em metanálise foi encontrado que utilizando o valor de 0,7, a sensibilidade é de 77%, a especificidade de 72%, valor preditivo positivo de 70% e valor preditivo negativo de 79%, concluindo que o APRI apresenta utilidade moderada para o diagnóstico de fibrose, mas se mantém como a primeira opção em regiões com pouco poder financeiro (LIN et al, 2011). É um método que também se demonstrou útil em pacientes em hemodiálise e coinfectados com HIV (SCHIAVON; NARCISO-SCHIAVON; CARVALHO-FILHO, 2014), e que pode servir para indicação do tratamento dos portadores de hepatite C, o qual pode ser efetuado a partir do $APRI > 1,5$. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; WHO, 2014)

Na hepatite B, esse escore também pode ser utilizado para distinguir os diferentes estágios de fibrose, sendo útil para diferenciar fibrose avançada (F1 e F2) de fibrose extensa (F3 e F4) com um AUROC de 0,721, pior, entretanto, do que para hepatite C (MA, JIANG, GONG, 2013). Shin et al (2007), em um estudo com 264 pacientes demonstrou que se utilizado o valor de 1,4 como referência para fibrose significativa, o valor preditivo positivo é de 84%, enquanto que admitindo o $APRI < 0,5$ o valor preditivo negativo foi de 91,3% para excluir fibrose significativa e utilizando $APRI \geq 0,5$ a sensibilidade foi de 97% e o valor preditivo negativo de 91% para fibrose significativa (SHIN et al, 2007). Ucar et al (2013), utilizando 0,535 como valor de referência, encontrou sensibilidade de 73,2%, especificidade de 59,4%, valor preditivo positivo de 69,8% e valor preditivo negativo de 63,3%, concluindo que o APRI apresenta um valor diagnóstico melhor em pacientes com fibrose significativa do que em pacientes sem ou com pouca fibrose (UCAR et al, 2013). Ding et al (2015) demonstrou que é possível utilizá-lo para diferenciar entre estágio compensado e descompensado de cirrose

hepática com uma AUROC de 0,795, entretanto que não foi possível diferenciar a infecção crônica pelo vírus da hepatite B de cirrose hepática. (DING et al, 2015)

O APRI pode ser usado para ajudar a definir o grau de envolvimento hepático na esquistossomose. Lambertucci, Silva e Antunes (2007) em um estudo com 47 pacientes da forma hepatoesplênica e 13 da forma hepatointestinal encontrou que os valores do APRI que se relacionam, respectivamente, com ausência, leve, moderada e alto grau de fibrose são 0.34 ± 0.22 , 1.38 ± 0.51 , 1.74 ± 1.33 e 1.96 ± 0.94 (LAMBERTUCCI; SILVA; ANTUNES, 2007). Domingues, Medeiros e Lopes (2011), em um estudo com 122 pacientes, relatam que utilizando 0,349 como valor de corte, obtém-se uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 83,3% para o diagnóstico de fibrose (DOMINGUES; MEDEIROS; LOPES, 2011)

6) Escore FIB-4

O FIB-4 é um método não invasivo descrito inicialmente por Sterling et al (2006) para avaliação da fibrose hepática em pacientes portadores da coinfeção HIV/HCV após a análise da regressão logística múltipla que demonstrou que a idade, o AST, o INR e as plaquetas são preditores independentes de fibrose hepática. Este escore é calculado pela fórmula: $FIB-4 = [\{ idade (anos) \times AST (U/L) \} / contagem \text{ de plaquetas } (10^9/L) \times \{ ALT (U/L) \}^{1/2}]$ (STERLING et al, 2006). Utilizando o limite de corte de $<1,45$, foi obtido um valor preditivo negativo de 90% para fibrose não avançada, enquanto que ao se considerar valores $>3,25$, obteve-se uma especificidade de 97% e um valor preditivo positivo de 65% para fibrose avançada, sendo que pelo menos 70% dos pacientes analisados poderiam ter evitado a biópsia com uma acurácia de 86%. (STERLING et al, 2006)

Esse método foi prontamente referendado no mesmo ano por Vallet-Pichard, Mallet e Poi (2006) em 848 pacientes portadores de hepatite C, utilizando-se os mesmos valores de corte, obtendo um valor preditivo negativo de 95,2% para excluir fibrose extensa (F3 e F4), com a sensibilidade de 80,4% se $<1,45$ e um valor preditivo positivo de 81,2% e especificidade de 98,3% se $>3,25$ (VALLET-PICHARD; MALLET; POI, 2006). Em revisão sistemática de literatura realizada em 2013, foi obtido como resultado para fibrose (F2 até F4), utilizando um valor $>1,45$, uma sensibilidade de 0,64, uma especificidade de 0,68 e um AUROC de 0,74; entretanto para o diagnóstico de cirrose (F4), adotando-se o valor $> 1,45$, a sensibilidade é de 0,90, a especificidade é de 0,58 (torna-se 0,92 ao adotar $>3,25$) e o AUROC é de 0,87. (CHOU; WASSON, 2013). Esse método tem múltiplas funcionalidades, podendo ser utilizado para a indicação de tratamento (indicado se resultado $>3,25$) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015), para

o prognóstico (AUROC de 0,75) (VERGNIOL et al, 2011) e, para prever a resposta virológica rápida e sustentada ao tratamento com peginterferon alfa-2a (40 kd)/ribavirina se utilizado o valor $\leq 0,38$, sendo melhor nesse quesito do que a escala Metavir (FERENCI et al, 2014).

O uso do FIB-4 já foi estudado também em pacientes portadores de hepatite B. Estudo realizado em 2013 em 1168 pacientes demonstrou que ele pode distinguir cada estágio da fibrose, com uma AUROC de 0,789 para distinguir fibrose significativa (classificada no trabalho como S1 e S2) de fibrose extensa (S3 e S4) e, adotando-se os valores de corte 1,433-1,858, obteve-se a sensibilidade de 94,01, especificidade de 45,88, valor preditivo positivo de 67,34 e valor preditivo negativo de 86,57. (MA; JIANG; DONG, 2013). Ding et al (2015) em estudo publicado em 2015 mostrou que com a utilização do FIB-4 é possível distinguir pacientes portadores de hepatite B crônica com e sem cirrose hepática com uma AUC de 0,885, sensibilidade de 0,760, especificidade de 0,881, valor preditivo positivo de 0,39, valor preditivo negativo de 0,98 e acurácia de 0,71, sendo também possível diferenciar se os pacientes cirróticos estão compensados ou não, com uma AUC de 0,820, sensibilidade de 0,814, especificidade de 0,770, valor preditivo positivo de 0,41, valor preditivo negativo de 0,98 e acurácia de 0,82 (DING et al, 2015)

7) Elastografia hepática (Fibroscan)

A elastografia hepática transitória por Fibroscan é um método não invasivo, indolor, reprodutível, sem contraindicações, que utiliza ondas elásticas (50 Hz) e ultrassons de baixa frequência para medir a elasticidade tissular hepática (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014). É realizado a avaliação do parênquima hepático a 25-65 mm da pele, com um volume de 1x2 cm, equivalendo a 1/500 do volume hepático na intersecção entre a linha axilar média e uma linha transversal e paralela aos rebordos costais, ao nível do processo xifoide, obtendo-se um resultado em kilopascal (kPa) que será proporcionalmente maior dependendo do grau de fibrose. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014). O resultado do exame constará de informações que definirão o grau de fibrose (apresentado em kilopascal-kPa), o número de medições válidas, a taxa de sucesso (consiste na divisão entre o número de medições válidas e o número total realizadas e é recomendada ficar acima de 60%) e o intervalo interquartil (chamado IQR, o qual reflete a variabilidade das medidas e não deve ser maior que 20-30%) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE

HEPATOLOGIA, 2014). Entretanto esse método apresenta algumas limitações que podem reduzir sua eficiência, dentre as quais destacam-se a obesidade, valor da circunferência abdominal, distância entre a pele e a cápsula hepática, experiência do operador, ascite e o $IMC > 28$ ou < 19 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014; BONDER, AFDHAL, 2014).

O uso da elastografia na hepatite C já foi vastamente estudado, fazendo parte atualmente de screening diagnósticos (BONDER; AFDHAL, 2013), sendo o valor de corte de 7,1 kPa o mais validado para encontrarmos fibrose significativa ($\geq F2$) e 12,5 kPa o para reconhecer cirrose hepática, sendo que um valor $\geq 14,6$ apresenta um valor preditivo positivo de 90% (SCHIAVON; NARCISO-SCHIAVON; CARVALHO-FILHO, 2014). É possível estimar o prognóstico em 5 anos melhor do que a biópsia hepática, mostrando um decréscimo de sobrevivência com um aumento da fibrose (96% em paciente com $< 9,5$ kPa e 47% em > 40 kPa) (VERGNIOL et al, 2011). Friedrich-rust et al (2008) em metanálise demonstrou a utilidade desse método para diagnosticar a cirrose hepática, com um AUROC ajustada de 0,99, concluindo que a elastografia pode ser usada com segurança na prática clínica para confirmar a cirrose, não necessitando mais do uso da biópsia para esse fim, entretanto para o diagnóstico de pacientes com fibrose $F \geq 2$, ela não pode ser utilizada sozinha, pois a AUROC foi de 0,85 (FRIEDRICH-RUST et al, 2008). A sociedade brasileira de hepatologia utiliza como classificação da fibrose o valor de 7,1 para F0F1, 7,1-8,7 para F1F2, 8,7-9,5 para F3, 12,5-14,5 para F3F4 e $> 14,5$ para F4 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2012), sendo recomendado o tratamento dos pacientes com valor $\geq 9,5$ kPa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

Em pacientes portadores de hepatite B, a elastografia hepática também se mostrou útil para diferenciar a fibrose de um portador crônico de um paciente cirrótico apresentando um AUC de 0,866, com sensibilidade e especificidade de 0,793, um valor preditivo positivo de 0,34 e um valor preditivo negativo de 0,96, não sendo, entretanto, boa para diferenciar pacientes cirróticos compensados de descompensados (devido a presença de ascite), apresentando um AUC de 0,627, sensibilidade de 0,627, especificidade de 0,639, valor preditivo positivo de 0,31 e valor preditivo negativo de 0,89 (DING et al, 2015). A sociedade brasileira de hepatologia utiliza como classificação da fibrose o valor de 7,2 para F0F1, 7,2-8,1 para F2, 8,1-10,5 para F2F3, 10,5-11,0 para F3, 11,0-18,2 para F3F4 e $> 18,2$ para F4 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2012). Entretanto, na hepatite B, o valor das transaminases pode ser um fator que dificulte a avaliação do grau de fibrose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE

HEPATOLOGIA, 2014), havendo fluxograma de interpretação dependendo do grau de elevação (SCHIAVON; NARCISO-SCHIAVON; CARVALHO-FILHO, 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014; WONG, 2013). Para pacientes com ALT normal, existe a separação entre $\leq 6,0$ kPa, para os quais a sensibilidade para excluir fibrose avançada é 93%; $>6,0 - 9,0$ kPa, que consiste na chamada zona cinza para os quais existe indicação de biópsia hepática; e os $>9,0$ cuja especificidade é de 100% para fibrose avançada e para os quais o tratamento está indicado (SCHIAVON; NARCISO-SCHIAVON; CARVALHO-FILHO, 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014; WONG, 2013). Caso o paciente apresente elevação da ALT entre uma e cinco vezes o valor normal, mantém-se a separação em três estágios, mas modifica-se os valores, sendo $\leq 7,5$ kPa e agora com uma sensibilidade de 92% para exclusão de fibrose avançada; $>7,5- 12,5$ kPa a zona cinza; e os $>12,5$ kPa cuja especificidade é de 98% para fibrose avançada (SCHIAVON; NARCISO-SCHIAVON; CARVALHO-FILHO, 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014; WONG, 2013).

8) Referências bibliográficas

1. AMARAL, Ivanete do Socorro Abraçado et al. EVALUATION OF APRI TEST AS A LIVER FIBROSIS MARKER. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21, n. 4, p.7-13, dez. 2007
2. ANDRADE, Zilton A. Regressão da fibrose hepática. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 38(6):514-520. Novembro-dezembro, 2005.
3. BAGHBANIAN, Mahmud et al. PREVALENCE OF OCCULT HEPATITIS B INFECTION IN IRANIAN CANCER PATIENTS BEFORE CHEMOTHERAPY TREATMENT. **Arquivos de Gastroenterologia**, [s.l.], v. 53, n. 3, p.175-179, set. 2016. FapUNIFESP (SciELO).
4. BATALLER, Ramón et al. Liver fibrosis. **Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 115, n. 2, p.209-218, 1 fev. 2005. American Society for Clinical Investigation.
5. BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology** 1996; 24: 289–293,
6. BEDOSSA, Pierre; CARRAT, Fabrice. Liver biopsy: The best, not the gold standard. **Journal Of Hepatology**, [s.l.], v. 50, n. 1, p.1-3, jan. 2009. Elsevier BV.
7. BONDER, Alan; AFDHAL, Nezam H.. Biopsy No More; Changing the Screening and Diagnostic Algorithm for Hepatitis C. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.309-310, mar. 2013. Elsevier BV.

8. BONDER, Alan; AFDHAL, Nezam. Utilization of FibroScan in Clinical Practice. **Current Gastroenterology Reports**, [s.l.], v. 16, n. 2, 23 jan. 2014. Springer Nature.
9. CASTÉRA, Laurent et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 128, n. 2, p.343-350, fev. 2005. Elsevier BV.
10. CHANG, Ting-tsung et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. **Hepatology**, [s.l.], v. 52, n. 3, p.886-893, 1 jun. 2010. Wiley-Blackwell.
11. CHOU, Roger; WASSON, Ngoc. Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. **Annals Of Internal Medicine**, S, v. 158, n. 11, p.807-820, jun. 2013.
12. DING, Deping et al. FibroScan, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase ratio (AAR), aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), fibrosis index based on the 4 factor (FIB-4), and their combinations in the assessment of liver fibrosis in patients with hepatitis B. **Int J Clin Exp Med**, v. 8, n. 11, p.20876-20882, nov. 2015
13. DOMINGUES, Ana Lúcia Coutinho; MEDEIROS, Tibério Batista de; LOPES, Edmundo Pessoa de Almeida. Ultrasound versus biological markers in the evaluation of periportal fibrosis in human *Schistosoma mansoni*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 7, p.802-807, nov. 2011
14. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. **Journal Of Hepatology**, v. 67, p.370-398, 2017.
15. EVERHART, James E. et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: Findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. **Hepatology**, [s.l.], v. 51, n. 2, p.585-594, 14 set. 2009. Wiley-Blackwell.
16. FERENCI, Peter et al. Predictive value of FIB-4 and APRI versus METAVIR on sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C patients. **Hepatology International**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.83-93, 22 nov. 2013. Springer Nature.
17. FRIEDRICH–RUST, Mireen et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 134, n. 4, p.960-974, abr. 2008. Elsevier BV.
18. GRENFELL, Rafaella Fortini Queiroz et al. Acute schistosomiasis diagnosis: a new tool for the diagnosis of schistosomiasis in a group of travelers recently infected in a new focus of *Schistosoma mansoni*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 46, n. 2, p.208-213, abr. 2013. FapUNIFESP (SciELO).
19. ISHAK, Kamal et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. **Journal Of Hepatology**, [s.l.], v. 22, n. 6, p.696-699, jun. 1995. Elsevier BV.

20. JESUS, Gisleide Cardoso de; SOUSA, Helio Henrique Barros Arruda de; BARCELOS, Rejane da Silva Sena. PRINCIPAIS PATOLOGIAS E BIOMARCADORES DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS. **Estudos**, Goiania, v. 41, n. 3, p.525-537, jun./set. 2014.
21. LAMBERTUCCI, José Roberto; SILVA, Luciana Cristina dos Santos; ANTUNES, Carlos Maurício. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index and blood platelet count are good markers for fibrosis evaluation in schistosomiasis mansoni. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 40, n. 5, p.599-599, set./out. 2007
22. LIN, Zhong-hua et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. **Hepatology**, [s.l.], v. 53, n. 3, p.726-736, 11 fev. 2011. Wiley-Blackwell.
23. LOPES, Antonio Carlos. **Tratado de Clínica Médica**. 2. ed. Sao Paulo: Roca, 2009. 3 v.
24. MA, Jing; JIANG, Yongfang; GONG, Guozhong. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. **European Journal Of Gastroenterology & Hepatology**, [s.l.], v. 25, n. 4, p.428-434, abr. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
25. MACEDO, Ticiana Fernandes de Sousa et al. HEPATITES VIRAIS – UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, Ipatinga, v. 5, n. 1, p.55-58, dez./fev. 2014.
26. MARTINS, Rubens Nascimento et al. Correlação entre esplenomegalia e plaquetopenia na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. **Abcd Arq Bras Cir Dig**, São Paulo, v. 23, n. 4, p.254-258, out. 2010.
27. MENDES, L.c. et al. Transient elastography and APRI score: looking at false positives and false negatives. Diagnostic performance and association to fibrosis staging in chronic hepatitis C. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, [s.l.], v. 49, n. 9, ago. 2016. FapUNIFESP (SciELO)
28. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim epidemiológico hepatites virais. Brasília, DF, 2016
29. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças infecciosas e parasitárias: Guia de bolso. Brasília, DF, 2010
30. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais. Brasília, DF, 2015
31. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêutica para hepatite B e coinfeções. Brasília, DF, 2016.
32. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêutica para hepatite C e coinfeções. Brasília, DF, 2015

33. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigilância da esquistossomose mansônica: diretrizes técnicas. Brasília, DF, 2014
34. PAPASTERGIOU, Vasilios; TSOCHATZIS, Emmanuel; BURROUGHS, Andrew K. Non-invasive assessment of liver fibrosis. **Annals Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 25, n. 2, p.218-231, 2012
35. SANTOS, Márcio Bezerra et al. Spatial analysis of viral hepatitis and schistosomiasis coinfection in an endemic area in Northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 50, n. 3, p.383-387, jun. 2017. FapUNIFESP (SciELO).
36. SCHIAVON, Leonardo de Lucca; NARCISO-SCHIAVON, Janaína Luz; CARVALHO-FILHO, Roberto José de. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. **World Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 20, n. 11, p.2854-2866, mar. 2014. Baishideng Publishing Group Inc.
37. SCHUPPAN, Detlef; AFDHAL, Nezam H. Liver cirrhosis. **The Lancet**, [s.l.], v. 371, n. 9615, p.838-851, mar. 2008. Elsevier BV.
38. SEBASTIANI, Giada; ALBERTI, Alfredo. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. **World Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 12, n. 23, p.3682-3694, jun. 2006. Baishideng Publishing Group Inc.
39. SHIN, W.g. et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. **Digestive And Liver Disease**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.267-274, abr. 2008. Elsevier BV.
40. SILVA, Ivonete S. Sousa e. Cirrose hepática. **Cadernos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 67, n. 4, p.111-120, abr. 2010.
41. SILVA, Paula Carolina Valença; DOMINGUES, Ana Lúcia Coutinho. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no Estado de Pernambuco, Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 20, n. 3, p.327-336, set. 2011. Instituto Evandro Chagas.
42. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Elastografia hepática transitória. **Atha Comunicação e Editora**, 2012
43. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Monotemático de métodos não invasivos para avaliação de fibrose. 2014
44. SOUZA, Felipe Pereira Carlos de et al. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Rev Bras Clin Med**, São Paulo, v. 9, n. 4, p.300-307, jul./ago. 2011
45. STERLING, Richard K. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. **Hepatology**, [s.l.], v. 43, n. 6, p.1317-1325, 2006. Wiley-Blackwell.

46. TIZZOT, Maria Regina et al. Seroprevalence of HCV markers among HIV infected patients from Curitiba and metropolitan region. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 62, n. 1, p.65-71, fev. 2016. FapUNIFESP (SciELO).
47. UCAR, Fatma et al. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. **European Journal Of Gastroenterology & Hepatology**, [s.l.], v. 25, n. 9, p.1076-1081, set. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
48. VALLET-PICHARD, Anaïs; MALLET, Vincent; POL, Stanislas. FIB-4: A simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. **Hepatology**, [s.l.], v. 44, n. 3, p.769-769, 2006. Wiley-Blackwell.
49. VERGNIOL, Julien et al. Noninvasive Tests for Fibrosis and Liver Stiffness Predict 5-Year Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 140, n. 7, p.1970-1979, jun. 2011. Elsevier BV.
50. VIANA, Mônica Salum Valverde Borsoi et al. Use of AST platelet ratio index (APRI Score) as an alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic hepatitis C. **Annals Of Hepatology**, v. 8, n. 1, p.26-31, jan./mar. 2009.
51. VITORINO, Rodrigo Roger et al. Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. **Rev Bras Clin Med**, São Paulo, v. 10, n. 1, p.39-45, jan./fev. 2012.
52. WAI, C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, [s.l.], v. 38, n. 2, p.518-526, ago. 2003. Wiley-Blackwell.
53. WONG, Grace Lai-hung. Transient Elastography (Fibroscan): A new Look of liver fibrosis and beyond. **Euroasian Journal Of Hepato- Gastroenterology**, v. 3, n. 1, p.70-77, jan./jun. 2013.
54. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, Suíça, 2015
55. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva, Suíça, 2014
56. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Preventive chemotherapy in human helminthiasis. Geneva, Suíça, 2006
57. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Schistosomiasis and soiltransmitted helminthiasis: number of people treated in 2015. Geneva, Suíça, 2016
58. YAKOUB, Rafie et al. Noninvasive biomarkers FibroTest and ActiTest versus liver biopsy in chronic hepatitis C patients: the Middle East experience. **Annals Of Gastroenterology**, Doha, v. 28, n. 2, p.265-270, abr./jun. 2015.

II- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Scope and policy

The *Journal of Tropical Pathology* aims to spread knowledge in the field of transmissible disease agents and vectors in living beings and their public health consequences. In order to do so, this journal accepts original articles, communications (notes), case reports, updates and reviews, both in human, animal or plant, on topics of interest to the Tropical Pathology and Public Health areas written in English.

This is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles, or use them for any other lawful purpose, without asking prior permission from the publisher or the author. There are no article processing charges.

Manuscripts are peer-reviewed and are published only if they are accepted. The views expressed are the sole responsibility of the author and do not reflect the opinion of the Editorial Board. Authors should disclose any conflict of financial, personal or other relationships with people or organizations that could inappropriately influence the manuscript or be understood as such. In order to avoid malpractice and following international recommendations on plagiarism, articles may be submitted to the plagiarism editor for verification.

The manuscript submission must be accompanied by a letter signed by all authors stating their full name and email address, confirming that the manuscript or part of it has not been published or is under consideration for publication elsewhere (check model of letter and copyright transfer agreement). Please submit, with the manuscript, the names and e-mail addresses of 3 potential referees. Note that the Editors retain the sole right to decide whether or not the suggested reviewers will be consulted.

Research involving humans or animals require a prior approval from the corresponding Ethics Committee.

Copyright

This journal is under Creative Commons (CC) license. Copyright of the articles get transferred to *Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology* once the article has been accepted for publication. The author should send a signed letter to the Editor of the Journal of Tropical Pathology agreeing to transfer copyright in all media and formats. Also by sending the above mentioned letter the author reassigns the rights of co-publishing, or translation, if considered necessary in future, to the publisher (check model of letter and copyright transfer agreement).

Manuscript preparation

Manuscripts should be sent to the *Journal of Tropical Pathology* at the site: <http://www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp> or by e-mail: revpatoltrop@yahoo.com.br.

The manuscript should be prepared using Microsoft Word software version 2003 or later, Times New Roman, size 12, space 1.5 throughout the text and margins with at least 3cm. The word limit is 4,500 with up to 6 insertions (figures and tables).

Original articles should have the following structure:

a) title b) author (s) (up to 8 authors, maximum), c) e-mail of the corresponding author; d) scientific affiliation (department, institute, college, university, country), and e) financing organ (if any); f) abstract (with a maximum of 250 words); g) key words (three to five); h) introduction and objectives; i) material and methods, j) results; k) discussion and conclusions

l) acknowledgments, m) references n) figures and tables with their captions.

Citations: If the author's name is part of a sentence use the following format: a) with one author Dubey (2003), b) with two authors: Borges & Mendes (2002) and more than two authors: Borges et al. (2007). Footnotes should be avoided.

References should be presented in alphabetical order, numbered in ascending order, with input by the last name (s) of author (s). When more than one work by the same author cited, the citation should follow the chronological order of publication. References examples

a) article: Wilson M, Bryan RT, Fried JA, Ware DA, Schantz PM, Pilcher JB, Tsang VCW. Clinical evaluation of the cysticercosis enzyme-linked immunoelectrotransfer blot in patients with neurocysticercosis. *J Infect Dis* 164: 1007-1009, 1991.

b) journal article from the Internet: Figueredo RM, Leite C. The practical of precaution/ isolation from the medical diagnosis in infectious disease unit. *Rev Eletr Enf* 8: 358-362, 2006. Available at: http://www.fen.ufg.br/revista/revista8_3/v8n3a06.htm. Accessed at 01/12/2010.

c) book: Smith PG, Morrow RH. *Field Trials of Health Interventions in Developing Countries: A Toolkit*. OPAS. Washington, 1998.

d) book chapter: Prata A R. Mansonic Schistosomiasis. In: Veronesi R. *Infectious and Parasitic Diseases*. Guanabara-Koogan. Rio de Janeiro, 1991.

References should conform to the requirements used for manuscripts in biomedical journals (Consult: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). The titles of the journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. Consult: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals&TabCmd=Limits>.

Other types of manuscripts other than original articles such as communications (notes), case reports and updates should not necessarily follow the structure described above. Please consult similar article type previously published in the *Journal of Tropical Pathology*.

The illustrations should be sent in a separate file and must meet the quality standards necessary to allow a good reproduction. Digital images, JPEG format, should be approximately 300 dpi resolution, 11 cm wide and should be designated as figure (Figure 1, Figure 2 ...) in the text. Tables should be executed on the same software used in the preparation of the text. The color photographs will only be available in the online version of the Journal. The print version of the photographs will be in black and white. However if the authors opt for the colored version of the photographs also in the print version the extra costs of the colour offsets reproduction will be of the author's responsibility.

Acceptance of the manuscript

The manuscripts will be accepted after compliance with all stages of processing. All manuscripts will be submitted to qualified peer reviewers.

Address of the *Revista de Patologia Tropical*: Av. Esperança, s/n, Câmpus Samambaia 74690-900 – Goiânia – Goiás – Brasil

III- ARTIGO ORIGINAL

Evaluation of the correlation between three non-invasive methods (APRI, FIB-4 and Elastography) for diagnosis of liver fibrosis in patients with Viral Hepatitis and Schistosomiasis mansoni

Marco Antonio de Jesus Nascimento¹; Gilmar Palomares Filho²; Marcel Lima Andrade²; André Augusto de Vasconcelos Ouro Reis²; Tereza Virgínia Silva Bezerra do Nascimento³; Márcio Bezerra Santos⁴; Maurício Soares Pacheco⁵.

1. Undergraduate in Medicine, Department of Medicine, Federal University of Sergipe.
2. Graduate in Medicine, Department of Medicine, Federal University of Sergipe
3. Hepatologist Physician of University Hospital, Federal University of Sergipe.
4. PhD Student in Health Sciences, Assistant Professor of Health Campus Antônio Garcia Filho, Federal University of Sergipe.
5. PhD in Medicine, Federal University of São Paulo. Hepatologist Physician of the University Hospital, Federal University of Sergipe.

Corresponding Address: Marco Antonio de Jesus Nascimento. Rua Américo Curvelo, 591, Grageru. Aracaju-Sergipe-Brasil.

Mobile: (79) 99995-9598

E-mail: marquinho.car@hotmail.com

Abstract

Viral hepatitis and mansonic schistosomiasis are still very prevalent. The quantification of the degree of hepatic fibrosis in addition to a prognostic factor is an indication for the treatment of these pathologies. Given this, the aim of this study was to evaluate the correlation between three non-invasive methods for classification of hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis and schistosomiasis. The sample was composed by: 31 patients with chronic hepatitis with HBV, 45 with HCV and 17 with schistosomiasis. Medical records were analyzed for collection of data related to sex, body mass index (BMI) and laboratory tests for analysis of biochemical markers.

The evaluation was carried out through the hepatic fibrosis methods APRI, FIB-4 and Fibroscan (Kpa) and later correlation analysis by Spearman test (r). There was a predominance of males (64.4%) among patients with HCV and HBV (61.3%). HCV positive patients also presented highest average age (54.8 years) and high levels of AST and ALT. Positive correlation was observed between APRI and FIB-4 in patients of all groups; positive correlation between APRI and Fibroscan in patients with HCV and liver diseases together; and positive correlation between FIB-4 and Fibroscan in patients with HCV, schistosomiasis and liver diseases together. The data from this study suggest that although non-invasive methods present high correlation for fibrosis analysis in patients with hepatitis C, additional studies are needed in order to increase the security of those methods in other fibrosing hepatopathies

Keywords: Liver Diseases; Fibrosis; Hepatitis; Schistosomiasis; Elastography;

Introduction and Objectives

Viral hepatitis is a major public health problem in Brazil and in the world. According to WHO, there are more than 2 billion people who have already been infected with hepatitis B and more than 185 million are carriers of hepatitis C (WHO, 2014, WHO, 2015). In Brazil, between 1999 and 2015, 196.701 cases of hepatitis B and 152.712 cases of hepatitis C were reported (Secretária de Vigilância em saúde, 2016). All these individuals are not only prone to presenting complications, but also to higher mortality (Ministério da Saúde, 2016, WHO, 2014, WHO, 2015).

Schistosomiasis mansoni (schistosomiasis) is a serious parasitic disease, waterborne and with chronic evolution, it is caused by *Schistosoma mansoni*. Occurs in 78 countries, with 249 million estimate of infected people and 700 million in hazardous areas (WHO, 2014). In Brazil, data indicate a prevalence of 8 million people with the disease (GVE/ MS, 2009; Sarvel et al., 2011). In an endemic region, the most frequently found is the intestinal-tract-type (more than 90% of cases), while the hepatosplenic-type constitutes the most aggravating form of the disease, being associated with splenomegaly, hepatic fibrosis and portal hypertension, found in 4% to 10% of schistosomal patients (Morais et al., 2010; Silva & Domingues, 2011, WHO, 2014).

Viral hepatitis and schistosomiasis can occur with hepatic fibrosis, and quantification of this fibrosis is important for prognosis and treatment (Ministério da Saúde, 2015; Vergniol et al, 2011). Liver biopsy is still considered the gold standard for the quantification of fibrosis (Bedossa & Carrat, 2009). However, it is an invasive method which is subject to complications (0,3-0,6% of cases) and failures in the representativeness of the sample (Mendes et al., 2016; Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2014). The use of non-invasive methods, such as biochemical scores APRI and FIB-4 and imaging (Elastography), may be useful not only for the complementation of the diagnosis (Bedossa & Carrat, 2009; Bonder & Afdhal, 2013; Schiavon Et al., 2014), but also to replace hepatic biopsy in assessing the degree of fibrosis (Friedrich-Rust et al, 2008).

Transient elastography by Fibroscan is a new, non-invasive, easily reproducible method that uses elastic waves and low frequency ultrasound to measure hepatic tissue elasticity (Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2012; Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2014), with the advantage of evaluating a larger hepatic volume than liver biopsy (1/500 vs 1/50000) (Schiavon et al, 2014; Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2012). Friedrich-rust et al (2008),

in metanalysis, demonstrated the usefulness of this method to diagnose hepatic cirrhosis with an adjusted AUROC of 0.99, concluding that the elastography can be safely used in clinical practice to confirm cirrhosis, not requiring the use of the biopsy for this purpose, however for the diagnosis of patients with intermediate degrees of fibrosis ($F \geq 2$ and $F < 4$), it can not be used alone, since the AUROC was 0.85 (Friedrich-Rust et al, 2008). In addition, this method has some limitations that may reduce its efficiency, such as obesity, abdominal circumference, distance between skin and hepatic capsule, operator experience, ascites, and BMI > 28 or < 19 (Bonder & Afdhal, 2014, Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2012; Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2014).

The non-invasive methods can be used together in algorithms to increase the accuracy of the diagnosis (Bedossa & Carrat, 2009; Bonder & Afdhal, 2013; Schiavon et al., 2014), being able to overcome the specific limitation of each method, such as when analyzed low degree of fibrosis (F0, F1 and F2) (Arena et al., 2008; Castera, 2011). In this context, the objective of this study was to evaluate the correlation between three non-invasive methods (APRI, FIB-4 and Elastography) for diagnosis of liver fibrosis in patients with viral hepatitis and schistosomiasis.

Material and Methods

Patients and data collection

An epidemiological study was carried out of cross type, in which 93 patients seen in Hepatology outpatient of the University Hospital of the Federal University of Sergipe (HU-UFS) were assessed and which had been submitted to the liver stiffness by transient elastography (fibrosan) in the year 2015. The sample was composed by: 31 patients with chronic hepatitis by HBV, 45 by HCV and 17 with schistosomiasis.

In addition an analysis was made of each chart for data collection related to sex, body mass index (BMI) and laboratory tests (aspartate aminotransferase--AST, alanine aminotransferase--ALT, the number of platelets, γ -GT, albumin and alkaline phosphatase) carried out in the laboratory of clinical analyses of University Hospital (HU-UFS). The exclusion criteria were the presence of Hepatitis B co-infection with Hepatitis C or the presence of HIV coinfection

Assessment of hepatic fibrosis by APRI and FIB-4 methods

The known laboratory tests to measure degree of hepatic fibrosis: APRI and FIB-4 were calculated according to the formulas taken from the original publications, and are as follows:

The values for APRI were calculated through the formula: $[(AST / AST \text{ normalcy top limit}) / (\text{number of platelets } (10^9/L))] \times 100$. In this calculation, the numerator corresponds to the ratio of the value of the AST (U/L) and the reference value of the AST (it was used the reference value of the HU/UFS- 38 that is). The denominator refers to the quantity of platelets ($10^9/L$) of the patient. The end result of the equation is multiplied by 100. The value found is classified, according to the Metavir parameters: F0 ≤ 0.22 ; F1 0.22-0.39; F2 0.39-0.88; F3 0.88-2.48; F4 ≥ 2.48 (Rockey et al., 2009). The APRI is one of the simplest scores used to diagnose liver fibrosis and cirrhosis with an acceptable accuracy. The value of the upper limit of normal for all calculations were 38.

For the calculation of the FIB-4 it was used the combination of four variables: AST, ALT, age and number of platelets. These variables were applied to the formula: $FIB-4 = [\text{age (years)} \times AST (IU/L)] / [\text{number of platelets } (10^9/L) \times \sqrt{ALT (IU/L)}]$, in which the numerator corresponds to the multiplication between the patient's age (in years) and the value of the AST (U/L) and the denominator at the multiplication between the value of platelets ($10^9/L$) and the square root of ALT (U/L). The value found is classified, according to the Metavir parameters: F0 ≤ 0.38 ; F1 $>0.38 - 0.68$; F2 $>0.68 - 1.4$; F3 $>1.4 - 3.2$; F4 >3.2 (Rockey et al., 2009).

Liver stiffness measurement by Fibroscan (Kpa)

Liver stiffness of each patient was measured by Fibroscan, in 2015. This Ultrasound method evaluated liver right lobe rigidity through the intercostal spaces at a depth of 25-45 mm of skin with the patient lying supine with the right arm in maximum abduction. The transducer was covered with gel to reduce resistance and the elasticity value was obtained from the average of liver 10 analyses. The results were expressed in kilopascals (Kpa).

Statistical analysis

The analysis of the demographic and clinical data of the patients was done by Chi-square test for equality. Levels of biochemical markers were analyzed and compared among the different groups. Average, median, minimum and maximum value and standard deviation of the groups were calculated through the test of Column statistics. D'agostino and Pearson tests were applied to analyze the normal distribution of data. Statistical differences between the groups were determined by using Mann-Whitney tests. The correlation analysis between the

methods were undertaken by Spearman test. All analyses were performed by software Graph Pad Prism Version 6.0. The differences between the groups were considered statistically significant when the value $p < 0.05$.

Ethical considerations

The research project has been approved by the Research Ethics Committee of the University Hospital (HU) of the Federal University of Sergipe/UFS, with the approval number 1711796 and CAAE number 58538116900005546.

Results

Demographic and Clinical Data of the patients

No statistical difference was observed when compared the percentage by sex between the groups of patients with liver diseases. However, it is worth noting that there was a predominance of males (64.4%) between the patient with HCV and HBV (61.3%) (Table 1). HCV positive patients showed also higher average age (54.8 years, $*p = 0.004$) compared to the other groups (HBV and EM). No statistical difference was observed when compared to the average BMI between analyzed groups.

Data of biochemical markers in patients with liver diseases

HCV positive patients showed elevated levels of AST, averaging above the range of normality in the female group (average \pm standard deviation) (66.1 ± 53.1 U/l) when compared with HBV positive patients (28.5 ± 9.2 U/l and $*p = 0.03$) and patients with schistosomiasis (34.8 ± 22.4 U/l) (Figure 1A). Similar data were also observed among male patients with HCV that showed high levels of AST (55 ± 37.4 U/l and $*p = 0.007$) when compared to a patient with HBV (29.5 ± 9.6 U/l) and schistosomiasis (36.3 ± 11.4 U/l) (Figure 1B).

Similar results were also observed in ALT levels between the study groups. Female patients with HCV presented ALT values above the normal range (80.2 ± 85.5 U/l). However no statistical difference was observed when compared to the other groups (HBV and schistosomiasis) (Figure 1C). Male patients with HCV also presented ALT values above the normal range (78.1 ± 63.9 U/l) and higher than the patients HBV (37.1 ± 22.8 U/l and $*p = 0.009$) and schistosomiasis (36.5 ± 11.7 U/l) (Figure 1D).

Analysis of the correlation between the methods (APRI, FIB-4 and Fibroscan-Kpa)

Correlation analysis was performed, by Spearman test (r), to check the level of agreement among the three noninvasive methods for classification of the degree of hepatic fibrosis among patients of the three study groups. Positive and significant correlation was observed between the methods of APRI and FIB-4 in patients of all groups examined: HBV (Spearman $r = 0.44$ and $*p = 0.03$), HCV (Spearman $r = 0.79$ and $*p < 0.0001$), EM (Spearman $r = 0.87$ and $*p < 0,0001$) and when analyzed all liver diseases in conjunction (Spearman $r = 0.85$ and $*p < 0,0001$) (Figure 2A-D).

Positive and significant correlation was observed between the methods APRI and Fibroscan (Kpa) in patients with HCV (Spearman $r = 0.67$ and $*p < 0.0001$) and when analyzed all liver diseases in conjunction (Spearman $r = 0.62$ and $*p < 0.0001$) (Figure 3B and D). Significant correlation was not observed in patients with HBV and schistosomiasis (Figure 3A and C).

In the analysis of correlation between FIB-4 methods and Fibroscan (Kpa) positive correlation was observed between the groups of patients with HCV (Spearman $r = 0.50$ and $*p = 0.003$), with EM (Spearman $r = 0.70$ and $*p = 0.01$) and when the liver diseases in conjunction (Spearman $r = 0.63$ and $*p < 0.0001$) (Figure 4B-D).

Since the enzyme γ -GT can be high even in small levels of subclinical liver dysfunction (Pratt, 2016), it was conducted analysis of correlation between serum levels of γ -GT and the values of Kpa. No correlation was observed between the patients with HBV (figure 5A). However, there was a significant positive correlation with other pathologies: HCV (Spearman $r = 0.47$ and $*p = 0.007$) and schistosomiasis (Spearman $r = 0.68$ and $*p = 0.003$) and when analyzed all liver diseases in conjunction (Spearman $r = 0.48$ and $*p = 0.0002$). (Figure 5B-D)

Discussion and conclusions

There was a strong correlation between the scores APRI and FIB-4 in all groups, regardless the liver disease studied. What can be easily explained by the fact of these scores share the same biochemical parameters, diverging only in relation to ALT and the age that are part of the calculation of the FIB-4, and which are not necessary for calculation of APRI. The differences between gender, mean age and BMI seem to have influenced this result.

Our study showed a correlation between the results of hepatic transient elastography, APRI and FIB-4 in patients with chronic hepatitis C. This result corroborates the literature data

that demonstrate that these three methods alone present sufficient accuracy for the quantification of fibrosis in these patients (Chou & Wasson, 2013; Friedrich- Rust et al, 2008; Lin et al, 2011). However, the concomitant use of two or more methods may improve the outcome of fibrosis quantification, as demonstrated by Castera et al (2005).

In examining the patients with schistosomiasis, it was observed concordance between the results of the Elastography and the FIB-4. There was a tendency of correlation between Elastography and APRI. However, we reviewed a sample of small size, new studies are needed with a larger sample for more accurate conclusions.

It was also observed association between the results of Elastography and levels of gamma glutamyl transferase Range (gamma-GT) in the group of patients with chronic hepatitis C. Everhart & Wright (2013) reported that the activity of gamma-GT in the beginning was associated with the degree of fibrosis and presence of cirrhosis and predicted fibrosis progression, despite the change in fibrosis score is not associated with change in value of gamma-GT. Another study have showed that initial readings of high gamma-GT are an independent predictor of occurrence of hepatocellular carcinoma, particularly in patients with cirrhosis (Huang et al., 2014). The existence of this correlation could mean that the joint assessment of these two parameters is useful to help in making decisions about treatment and prognosis of the disease.

We also see correlation between the results of Elastography and gamma-GT in schistosomal patients. In the literature, works on this topic are scarce and we would need a sample size larger to set if this correlation can be used clinically.

In patients with hepatitis B, no correlation was found between biochemical scores and elastography. This result may have occurred due to the influence of the value of transaminases as a complicating factor in the analysis of the degree of liver fibrosis, with changes in the sensitivity and specificity values of the elastography depending on the degree of transaminases' elevation. (Schiavon et al, 2014; Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2014; Wong, 2013).

Transient hepatic elastography by Fibroscan is a non-invasive, painless, reproducible method without contraindications (Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2012; Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2014), which showed a good correlation with the other noninvasive methods in patients with hepatitis C, being an addition to clinical practice. In patients with hepatitis B, non-correlation means that further studies are needed to determine when to apply it correctly. The data regarding schistosomiasis patients showed us that there was correlation among those methods. However, we agreed that is required the follow-up study and a large

casuistic to most accurate analysis. Although non-invasive methods present high correlation for fibrosis analysis in patients with hepatitis C, additional studies are needed in order to increase the security of those methods in other fibrosing hepatopathies

Acknowledgments

The authors would like to thank to the Hepatology Service of the Hospital Universitário – Universidade Federal de Sergipe and Brazilian Society of Hepatology for providing the Fibroscan machine for the fibrosis diagnostic by elastography.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- 1) Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepat* 2008; 57:1288–1293.
- 2) Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard. *J Hepat* 2009; 50(1):1-3.
- 3) Bonder A, Afdhal N. Utilization of Fibroscan in clinical practice. *Gastro Rep* 2014; 16(2): 372.
- 4) Bonder A, Afdhal NH. Biopsy no more: Changing the Screening and Diagnostic Algorithm for Hepatitis C. *Clin Gastro Hepat* 2013; 11(3): 309–310.
- 5) Castera L, Vergniol J, Foucher J, Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastro* 2005; 128(2): 343-350.
- 6) Castera, L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepat Int* 2011; 5(2): 625–634.
- 7) Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):807-20.
- 8) Everhart JE, Wright EC. Association of γ -glutamyl transferase (GGT) activity with treatment and clinical outcomes in chronic hepatitis C (HCV). *Hepat* 2013; 57(5): 1725–1733.
- 9) Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008 Apr;134(4):960-74
- 10) GVE/MS. Guia de Vigilância Epidemiológica/Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 7th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- 11) Huang CF, Yeh ML, Tsai PC, Hsieh MH, Yang HL, Hsieh MY, et al. Baseline gamma-glutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication. *J Hepat* 2014; 61(1):67-74.

- 12) Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):726-36.
- 13) Mendes LC, Ferreira PA, Miotto N, Zanaga L, Gonçalves E, Lazarini MS et al. Transient elastography and APRI score: looking at false positives and false negatives. Diagnostic performance and association to fibrosis staging in chronic hepatitis C. *Braz J Med Biol Res*. 2016 Aug 1;49(9):e5432.
- 14) Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico hepatites virais. Brasília, DF, 2016
- 15) Ministério da Saúde. Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais. Brasília, DF, 2015
- 16) Morais CNL, Carvalho BM, Melo WG, Melo FL, Lopes EPA, Domingues ALC et al. Correlation of biological serum markers with the degree of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in hepatitis C and schistosomiasis patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105(4): 460-466.
- 17) Pratt DS. Liver chemistry and function tests. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.
- 18) Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepat* 2009; 49(3):1017-1044.
- 19) Sarvel AK, Oliveira AA, Silva AR, Lima ACL, Katz N. Evaluation of a 25-year-program for the control of Schistosomiasis Mansonii in an endemic area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(3):e990 1–6.
- 20) Schiavon LL, Schiavon JLN, Filho RJC. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *W J Gastro* 2014; 20(11): 2854–2866.
- 21) Silva OCV, Domingues, A.L.C. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no Estado de Pernambuco, Brasil. *Epidemiol Serv Saúde* 2011; 20(3): 327-336.
- 22) Sociedade Brasileira de Hepatologia. Elastografia hepática transitória. Atha Comunicação e Editora, 2012
- 23) Sociedade Brasileira de Hepatologia. Monotemático de métodos não invasivos para avaliação de fibrose. 2014
- 24) Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, Bail BL, Merrouche W, et al. Noninvasive Tests for Fibrosis and Liver Stiffness Predict 5-Year Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *J Gastro* 2011; 140:(7) 1970–1979e3.

- 25) Wong GLH, Transient Elastography (Fibroscan): A new Look of liver fibrosis and beyond. Euroasian Journal Of Hepato-Gastroenterology, January-June 2013; 3(1): 70-77
- 26) WHO- World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, Suíça, 2015
- 27) WHO- World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva, Suíça, 2014
- 28) WHO – World Health Organization. Schistosomiasis. February, 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factcheets/fs115/en/index.html>.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Demographic and clinical data of patients with liver diseases (HBV, HCV, and schistosomiasis), Aracaju/SE.

Variables	HBV (n = 31)	HCV (n= 45)	Schistosomiasis (n = 17)	* p < 0.05
Gender				
Male n (%)	19 (61.3%)	29 (64.4%)	08 (47.1%)	0.45
Female n (%)	12 (38.7%)	16 (35.6%)	09 (52.9%)	
Age (mean)	44.61	54.8	48.56	
±SD	±13.25	±10.24	±18.71	*0.004
Minimum – Maximum	22 – 74	32 - 79	16 – 84	
BMI (mean)	25.43	24.38	25.1	
±SD	±3.05	±3.88	±4.21	0.53
Minimum – Maximum	20.3 – 30.1	15.2 – 34.7	16.9 – 32	

SD = Standard Deviation; BMI = Body Mass Index.

Figure 1. Serum levels of liver transaminases according to the sex of patients with liver diseases (HBV, HCV, and schistosomiasis). A) AST in female; B) AST in male; C) ALT in female; D) ALT in male. Statistical differences among the groups presenting normal distribution were evaluated by Unpaired t test. Non-parametric data were analyzed by Mann-Whitney test.

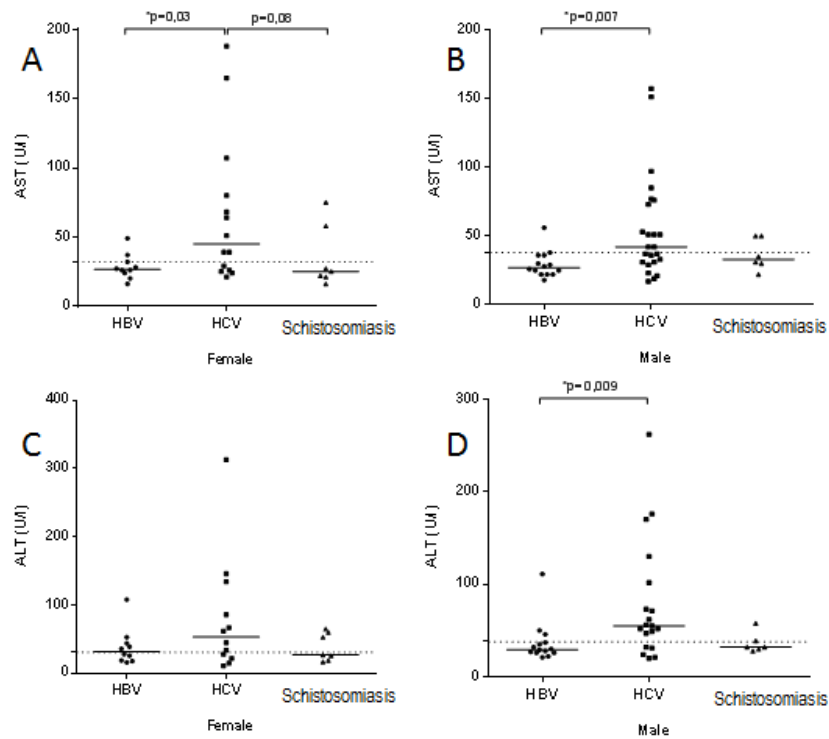


Figure 2. Correlation charts APRI x FIB-4 using the Spearman test (r). Patients carrying Hepatitis B (A). Hepatitis C (B). Schistosomiasis (C). All patients with liver diseases (D).

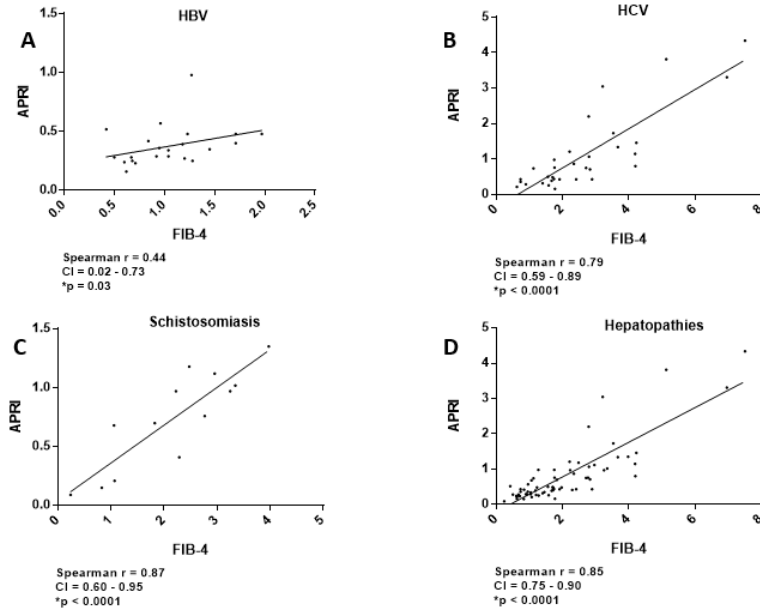


Figure 3. Correlation charts APRI x Kpa using the Spearman test (r). Patients with Hepatitis B (A). Hepatitis C (B). Schistosomiasis (C). All patients with liver disease (D).

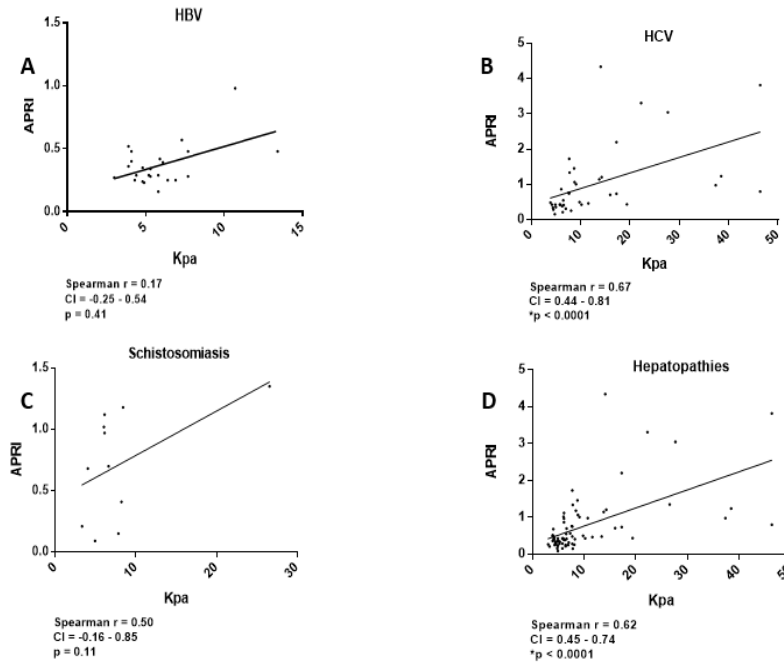


Figure 4: Correlation charts Kpa and FIB-4 using the Spearman test (r). Patients with Hepatitis B (A). Hepatitis C (B). Schistosomiasis (C). All patients with liver disease (D).

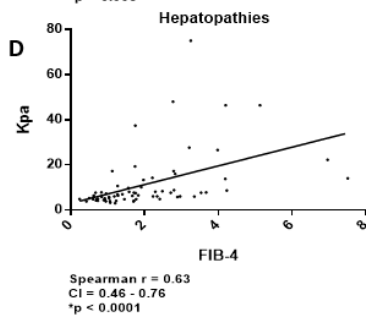
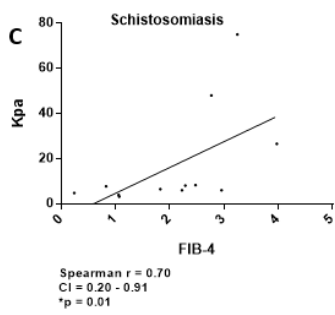
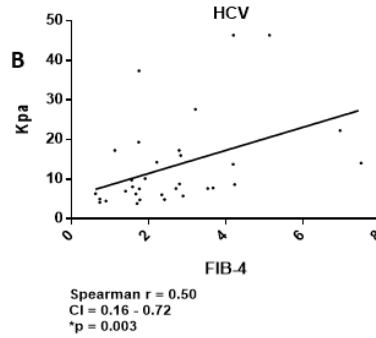
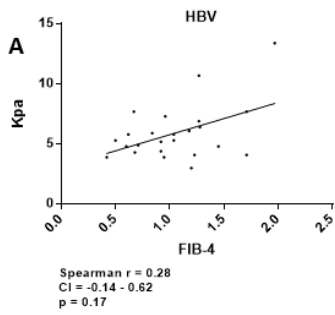


Figure 5. Correlation charts γ -GT and Kpa using the Spearman test (r). Patients with Hepatitis B (A). Hepatitis C (B). Schistosomiasis (C). All patients with liver disease (D).

