MARINA SEIXAS STUDART E NEVES

**Estadiamento Laennec e sua relação com desfechos clínicos da cirrose
pelo vírus da hepatite C**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Ciências em
Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Alberto Queiroz
Farias

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2021

MARINA SEIXAS STUDART E NEVES

**Estadiamento Laennec e sua relação com desfechos clínicos da cirrose
pelo vírus da hepatite C**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Ciências em
Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Alberto Queiroz
Farias

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Neves, Marina Seixas Studart e
Estadiamento Laennec e sua relação com desfechos
clínicos da cirrose pelo vírus da hepatite C / Marina
Seixas Studart e Neves. -- São Paulo, 2021.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Alberto Queiroz Farias.

Descritores: 1.Cirrose hepática 2.Desfechos
clínicos da cirrose 3.Classificação Laennec
4.Estadiamento Laennec 5.Fibrose/classificação
6.Hepatite C 7.Hepatite C crônica

USP/FM/DBD-165/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedicatória

A minha mãe, Lilian Seixas Studart e Gurgel, por todo o apoio, amor, carinho e incentivo em todos os desafios e todas as conquistas em minha vida.

Aos meus avós, Francisco Studart Gurgel e Elcy Seixas Studart Gurgel, pela eterna presença em minha vida, agradeço por todo o apoio e incentivo.

E a Ivo Lunguinho Barbosa, por seu amor, e infinito apoio e compreensão em todos os momentos de minha dedicação ao mestrado.

Agradecimentos

Agradecimentos

O trabalho do pesquisador equivale ao de uma equipe multidisciplinar hospitalar. Dependemos do esforço e auxílio de toda uma estrutura para que se consiga realizar pesquisa científica, desde os funcionários que fornecem os prontuários para a pesquisa até os orientadores e colaboradores pesquisadores que auxiliam com toda a expertise e dedicação na elaboração da tese.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alberto Queiroz Farias, agradeço a aceitação de orientação; a todos os ensinamentos à extensão desse percurso que me ajudaram no crescimento pessoal e na qualidade de pesquisadora.

À Profa. Dra. Ivelise Regina Canito Brasil, docente adjunta na Universidade Estadual do Ceará, pelo total apoio acadêmico e por todo o seu vasto conhecimento em transplante hepático, que generosamente transmite, bem como, pelo exemplo de médica e mulher que merece toda a minha admiração.

A todos da Equipe de Transplante do Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, do qual tenho orgulho de fazer parte.

À enfermeira Patricia Momoyo Yoshimura Zitelli, por ter me auxiliado em tantos momentos ao largo desses anos na residência médica e, posteriormente, na pesquisa clínica.

Dirijo agradecimentos à equipe de Gastroenterologia do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público (IAMSPE) pelos dois anos de grande aprendizado e acolhimento no período de residência Médica em Gastroenterologia. E aos queridos amigos de Residência Médica, por todo o apoio – Cintia Moraes, Cledson, Carolina Navarro, Daniela Laila e Milena Perez.

Sou grata aos membros do Serviço de Hepatologia Clínica do

Agradecimentos

Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e ensinamento no decurso de um ano de residência médica em Hepatologia. Ao epidemiologista Alex Cassenote e à Cristiane de Jesus, que realizaram a análise estatística, de maneira criteriosa e prontamente atenderam todas as minhas demandas referentes aos dados estatísticos.

Registro meu agradecimento à equipe administrativa da Secretaria do Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, que ofereceu a estrutura adequada para execução deste trabalho. E, também, à Comissão de Pós-Graduação pela atenção e orientação.

Ao Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial, nas pessoas do Prof. Dr. Venâncio Alves e do Dr. Ryan Tanigawa, pelo auxílio na revisão das biópsias hepáticas, informações estas valiosas para que meu trabalho fosse possível.

Ao Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por todo o ensinamento transmitido no período de residência médica em Hepatologia que se estendeu à fase do mestrado. Aos Profs. Drs. Flair José Carrilho e Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, por todo o incentivo à pesquisa clínica no Brasil.

Normalização

Normalização

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Sumário

Sumário

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Siglas e Abreviações

Lista de Símbolos

Resumo

Abstract

1. Introdução.....	2
1.1 Hepatite Crônica pelo Vírus C	2
1.2 Cirrose	3
1.3 Métodos para classificação da fibrose: métodos invasivos e não invasivos	6
1.3.1 Biópsia hepática	6
1.3.2 Gradiente de Pressão Portal	8
1.3.3. Biomarcadores	8
1.3.4 Exames de Imagem.....	15
1.3.5 Elastografia hepática	16
1.4 Critérios prognósticos de sobrevida na doença hepática	19
1.4.1 Classificação de Child-Turcotte.....	20
1.4.2 MELD (<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>)	21
1.5 Racional do estudo e hipótese a ser testada	22

Sumário

2. Objetivos.....	25
2.1 Principal	25
2.2 Secundários	25
3. Casuística e Métodos	27
3.1 Pacientes	27
3.2 Critérios de Inclusão	28
3.3 Critérios de exclusão.....	29
3.4 Desenho do estudo	29
3.5 Procedimentos previstos no estudo	30
3.5.1 Consulta de prontuário	30
3.5.2 Revisão de lâmina de biópsia hepática	31
3.6 Análise Estatística.....	31
3.6.1 Análise global do banco de dados	31
3.6.2 Predição de cirrose descompensada e classificação Laennec 4C ...	33
3.6.3 Avaliação diagnóstica.....	34
3.7. Avaliação Histológica	35
3.7.1 Graduação de fibrose pela Classificação Laennec	35
3.7.2 Graduação de Fibrose pela Sociedade Brasileira de Patologia	36
3.7.3 Graduação de Fibrose pela Classificação Metavir	37
3.8 Aspectos Éticos.....	40
4. Resultados.....	42

Sumário

5. Discussão	60
5.1 Aspectos Gerais.....	60
5.3 Hipertensão Portal e Classificação Laennec	63
5.4 Outros parâmetros avaliados na histologia hepática	64
5.5 Escore Clínico-Laboratorial e Classificação Laennec.....	66
5.6 Limitações e perspectivas futuras.....	69
6. Conclusão.....	72
9. Referências Bibliográficas	74

Listas

Lista de Tabelas

Tabela 1 Biomarcadores para avaliação de fibrose hepática	14
Tabela 2 Classificação de Child-Pugh	20
Tabela 3 Análise de sobrevida em 1 e 2 anos pela classificação Chil-Pugh	21
Tabela 4 Mortalidade em 3 meses de acordo com o MELD	22
Tabela 5 Valores do escore clínico e laboratorial (Escore CL) para predição de cirrose descompensada e classificação Laennec 4C.....	33
Tabela 6 Estadiamento (SBP).....	37
Tabela 7 Marcadores etiológicos/pigmento (siderose).....	38
Tabela 8 Critérios morfológicos para o estadiamento da fibrose.	37
Tabela 9 Outros critérios histológicos avaliados para a classificação da fibrose com análise semiquantitativa.....	40
Tabela 10 Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes. Os valores são apresentados em frequência absoluta e relativa ou média $\pm$ desvio padrão.....	45
Tabela 11 Grau de fibrose avançada pelas classificações Metavir e Laennec. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95% (IC95%).....	46
Tabela 12 Outros parâmetros avaliados na biópsia hepática. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95%IC95%).....	46
Tabela 13 Distribuição de características clínicas, segundo as categorias da classificação Laennec. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p-valor).....	48

Tabela 14 Distribuição Child-Pugh, segundo as categorias da classificação Laennec. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p-valor).....	50
Tabela 15 Distribuição de carcinoma hepatocelular, segundo as categorias da classificação Laennec. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p-valor).....	51
Tabela 16 Distribuição de informações de óbito, segundo as categorias da classificação Laennec. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p-valor).....	51
Tabela 17 Distribuição do estágio clínico, segundo outros parâmetros de biópsia hepática. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p-valor).....	52
Tabela 18 Distribuição de Laennec, segundo outros parâmetros de biópsia hepática. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p-valor).....	54
Tabela 19 Análise descritiva das características do <i>score</i> clínico laboratorial estratificada de acordo com a presença de Laennec 4C, incluindo média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil (P25-P75) e nível descritivo.....	56
Tabela 20 Análise descritiva das características do <i>escore</i> e clínico laboratorial estratificada de acordo com o estado da cirrose, incluindo média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil (P25-P75) e nível descritivo.....	57
Tabela 21 Distribuição das medianas e intervalo interquartil das variáveis bioquímicas segundo as categorias da classificação Laennec incluindo nível descritivo.....	58

Lista de Figuras

Figura 1: Fluxograma do estudo	38
Figura 2: Demonstração da Classificação Laennec, por Biópsia Hepática	39
Figura 3: Distribuição dos valores de MELD da época da biópsia, segundo as categorias Laennec	49
Figura 4: Distribuição dos valores de MELD da época da biópsia, segundo as categorias Laennec	49
Figura 5: Distribuição dos valores de MELD na última consulta, segundo as categorias Laennec Laennec.....	50
Figura 6: Distribuição do estágio clínico segundo as categorias da classificação Laennec	52
Figura 7: Curva ROC e parâmetros diagnósticos para previsão de (a) Laennec 4c e (b) cirrose descompensada	55
Figura 8: Distribuição dos valores de escore clínico-laboratorial, segundo a presença de Laennec 4c	56
Figura 9 Distribuição dos valores de escore clínico, segundo o estado da cirrose	57

Lista de Siglas e Abreviações

2D-SWE	Elastografia de ondas de cisalhamento 2D
AFP	Alfafetoproteína
AGJ	Glicemia de jejum alterada
AH	Ácido hialurônico
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina amino-transferase
APRI	AST to Platelet Ratio Index
ARFI	Impulso de força de radiação acústica
AST	Aspartato amino-transferase
AUC	Área sob a curva
AUROC	Área sob a curva ROC
BD	Bilirrubina direta
BT	Bilirrubina total
CGA	Campo de grande aumento
CL	Clínico e laboratorial
CTP	Child-Turcotte-Pugh
DHA	Doença hepática alcoólica
DHNA	Doença hepática não alcoólica
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DP	Desvio padrão
EH	Encefalopatia hepática
ELF	Enhanced Liver Fibrosis
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática

Listas

ERF	Eventos relacionados ao fígado
FA	Fosfatase alcalina
FIB-4	Fibrosis-4
GGT	Gama glutamil-transferase
GH	Gastropatia hipertensiva
GPR	Razão da GGT pelo número de plaquetas
	Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de
HC FMUSP	São Paulo
HDA	Hemorragia digestiva alta
H&E	Hematoxilina e Eosina
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV	Vírus da imunodeficiência
HPP	Hipertensão portopulmonar
IC	Intervalo de confiança
IBM	International Business Machines
IMC	Índice de massa corporal
INR	Razão de normalização internacional
IQR	Intervalo interquartil
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
kPA	Unidade quilo pascal
KW	Teste de Kruskal Wallis
LRN	Razão de verossimilhança negativa
LRP	Razão de verossimilhança positiva
MEC	Matriz extracelular

Listas

MELD	Model for End-Stage Liver Disease
Na	Sódio
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
NFS	Escore de fibrose NAFLD
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
PCR	Polymerase Chain Reaction
PIIINP	Propeptídeoamino-terminal de procolágeno tipo III
Pswe	Elastografia pontual de onda de cisalhamento
PT	Tempo de protombina
RMN	Ressonância magnética nuclear
RNA	Ácido ribonucleico
ROC	Características de operação do receptor
RVS	Resposta virológica sustentada
SBP	Sociedade Brasileira de Patologia
SHP	Síndrome hepatopulmonar
SHR	Síndrome hepatorrenal
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
TC	Tomografia computadorizada
TE	Elastografia transitória
TIMP-1	Inibidor tecidual de metaloproteinases-1
TP	Tempo de protrombina
VE	Varizes de esôfago
VG	Varizes gástricas

Listas

VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

Listas

Lista de Símbolos

=	Igual
>	Maior que
≥	Maior ou igual que
<	Menor que
≤	Menor ou igual que
g/dl	Grama por decilitro
Hz	Hertz
L	Litro
mg/dl	Miligramma por decilitro
mil/μL	Mililitro por microlitro
kPa	Quilopascal
U/L	Unidade por litro

Resumo

Resumo

Neves MSS. *Estadiamento Laennec e sua relação com desfechos clínicos da cirrose pelo vírus da hepatite C* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução. Com base na espessura do septo fibroso e no tamanho dos nódulos, a classificação histológica de Laennec subdivide a cirrose em três grupos (4A, 4B e 4C). Alguns estudos transversais demonstraram relação desse sistema com o estágio clínico e com o grau de hipertensão portal. Entretanto, os dados, são escassos no que diz respeito à correspondência entre essa classificação e o prognóstico do paciente com cirrose. **Objetivos.** Principal – correlacionar os graus histológicos de fibrose hepática (3, 4A, 4B e 4C da classificação de Laennec) com a gravidade da doença, a fim de prever risco de eventos clínicos relacionados à cirrose por hepatite C. Secundário – relacionar outros achados histológicos da biópsia hepática (quantidade de vasos nos septos, espessura da parede vascular, diâmetros dos vasos e dilatação sinusoidal) com a ocorrência de complicações da cirrose; elaboração de um escore clínico-laboratorial capaz de prever pacientes com estágios mais avançados na classificação Laennec e com risco aumentado para desenvolver cirrose descompensada. **Métodos.** Foram incluídos 80 pacientes consecutivos com diagnóstico histológico de fibrose avançada em portadores de hepatite C (F3 n=31; F4 n=49). Os critérios de inclusão foram: a) idade maior ou igual a 18 anos, b) diagnóstico de hepatite C prévia ou atual documentada por via de reação de cadeia polimerase (PCR), e c) ter biópsia hepática demonstrando estadiamento de fibrose maior ou igual a F3. Os critérios de exclusão foram: a) outras etiologias de cirrose, ainda que em associação com positividade do RNA do vírus da hepatite C ou associação com o vírus da imunodeficiência humana (HIV); b) biópsias com fragmentos excessivamente pequenos que, assim, não permitiram a subclassificação da cirrose, ou indisponíveis para revisão; c) tempo de seguimento clínico menor ou igual a três anos da época da biópsia até o primeiro tratamento medicamentoso direcionado ao vírus da hepatite C; d) tratamento medicamentoso para hepatite C, durante o segmento clínico, após realização da biópsia hepática; e) ausência, dos prontuários pesquisados, de dados clínicos. O desenho do estudo foi retrospectivo, longitudinal, unicêntrico. Os procedimentos previstos no estudo foram a) consulta nos prontuários dos pacientes, b) consulta de exames laboratoriais, c) consulta de endoscopia digestiva alta e ultrassonografia abdominal, e d) revisão de lâmina de biópsia hepática. Os desfechos clínicos foram ascite, peritonite bacteriana espontânea, sangramento digestivo, encefalopatia hepática, carcinoma hepatocelular, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar e hipertensão portopulmonar. Na análise estatística, foi realizada uma exploração descritiva, resultando em tabelas de frequência para variáveis qualitativas, que contaram, ainda, com a inclusão do intervalo de confiança para a proporção (IC95%). Estatísticas descritivas, incluindo média, desvio padrão, mediana, mínimos e máximos, foram calculadas para resumir as variáveis quantitativas contínuas e discretas. Um escore clínico-laboratorial foi proposto para prever a classificação Laennec com as variáveis: varizes de esôfago (V1), veia porta de calibre

Resumo

aumentado (V2), ascite (V3), esplenomegalia (V4), plaquetas (V5), INR (V6) e GGT (V7). **Resultados.** Foi verificada a homogeneidade na distribuição da amostra quanto ao gênero (58.8% do sexo masculino) e ao grau de fibrose pela classificação Laennec (Laennec 3 17.5%, Laennec 4A 27,5%, Laennec 4B 27,5% e Laennec 4C 26,3%) . Houve mais varizes de esôfago, esplenomegalia e veia porta de calibre aumentado nas categorias Laennec 4B e 4C (com p valor de 0,003, 0,04 e 0,02, respectivamente). Em relação ao MELD, CHILD-PUGH e óbitos, não se registrou qualquer associação com a subclassificação de fibrose. Ao avaliar as outras características da biópsia hepática, houve significância estatística para três parâmetros, atividade de interface mais frequente em Laennec 4A, em relação a 4B e 4C (p 0,012), a vasculatura total do septo de moderada a acentuada e binucleação hepatocítica foram mais frequentes em Laennec 4B e 4C, com p valor de 0,04 e 0,002, respectivamente. O escore clínico-laboratorial criado teve acurácia de 81,2% em classificar os pacientes em Laennec 4C e de 77,6% em predizer casos com cirrose descompensada. **Conclusão.** Este estudo mostrou boa associação da classificação Laennec com sinais de hipertensão portal (calibre aumentado da veia porta, varizes de esôfago, esplenomegalia). A hepatite de interface, a vasculatura do septo e binucleação hepatocítica são possíveis parâmetros histológicos adicionais a serem utilizados em associação com a classificação, sendo imprescindível maior validação. O escore clínico-laboratorial criado mostrou boa aplicação como ferramenta não invasiva em predizer Laennec 4C e cirrose descompensada, necessitando de mais estudos que comprovem estes achados.

Descritores: Cirrose hepática; Desfechos clínicos da cirrose; Classificação Laennec; Estadiamento Laennec; Fibrose/classificação; Hepatite C; Hepatite C crônica.

Abstract

Abstract

Neves MSS. *Laennec staging and its relationship with clinical outcomes of cirrhosis by the hepatitis C virus* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Introduction. Based on the thickness of the fibrous septum and the size of the nodules, the Laennec histological classification subdivides cirrhosis into three groups (4A, 4B and 4C). Some cross-sectional studies have shown a relationship between this system and the clinical stage and degree of portal hypertension. However, data are scarce regarding the correspondence between this classification and the prognosis of the patient with cirrhosis. Goals. Main – to correlate the histological grades of liver fibrosis (3, 4A, 4B and 4C of the Laennec classification) with the severity of the disease, in order to predict the risk of clinical events related to cirrhosis due to hepatitis C. Secondary – to list other histological findings of liver biopsy (number of vessels in the septa, vascular wall thickness, vessel diameters and sinusoidal dilatation) with the occurrence of complications from cirrhosis; elaboration of a clinical-laboratory score capable of predicting patients with more advanced stages in the Laennec classification and with an increased risk of developing decompensated cirrhosis.

Methods. Eighty consecutive patients with histological diagnosis of advanced fibrosis in patients with hepatitis C (F3 n=31; F4 n=49) were included. Inclusion criteria were: a) age 18 years or older, b) diagnosis of previous or current hepatitis C documented via polymerase chain reaction (PCR), and c) having a liver biopsy demonstrating fibrosis staging greater than or equal to F3. Exclusion criteria were: a) other etiologies of cirrhosis, even in association with hepatitis C virus RNA positivity or association with the human immunodeficiency virus (HIV); b) biopsies with excessively small fragments that, therefore, did not allow the subclassification of cirrhosis, or unavailable for review; c) period of clinical follow-up less than or equal to three years from the time of biopsy until the first drug treatment directed at the hepatitis C virus; d) drug treatment for hepatitis C, during the clinical segment, after liver biopsy; e) absence of clinical data from the medical records surveyed. The study design was retrospective, longitudinal, single-center. The procedures foreseen in the study were a) consultation of patients' medical records, b) consultation of laboratory tests, c) consultation of upper digestive endoscopy and abdominal ultrasound, and d) review of liver biopsy slides. Clinical outcomes were ascites, spontaneous bacterial peritonitis, digestive bleeding, hepatic encephalopathy, hepatocellular carcinoma, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome, and portopulmonary hypertension. In the statistical analysis, a descriptive exploration was performed, resulting in frequency tables for qualitative variables, which also included the confidence interval for the proportion (95%CI). Descriptive statistics, including mean, standard deviation, median, minimum and maximum, were calculated to summarize continuous and discrete quantitative variables. A clinical-laboratory score was proposed to predict the Laennec classification with the variables: esophageal varices (V1), increased caliber portal vein (V2), ascites (V3), splenomegaly (V4), platelets (V5), INR (V6) and GGT (V7). **Results.** Homogeneity in the distribution of the sample regarding gender (58.8% males) and degree of fibrosis was verified by the

Abstract

Laennec classification (Laennec 3 17.5%, Laennec 4A 27.5%, Laennec 4B 27.5% and Laennec 4C 26,3%). There were more esophageal varices, splenomegaly and increased-caliber portal vein in Laennec 4B and 4C categories (with p values of 0.003, 0.04 and 0.02, respectively). Regarding MELD, CHILD-PUGH and deaths, there was no association with the subclassification of fibrosis. When evaluating the other characteristics of the liver biopsy, there was statistical significance for three parameters, more frequent interface activity in Laennec 4A, compared to 4B and 4C (p 0.012), moderate to severe total septal vasculature and hepatocytic binucleation were more frequent in Laennec 4B and 4C, with p value of 0.04 and 0.002, respectively. The clinical-laboratory score created was 81.2% accurate in classifying patients in Laennec 4C and 77.6% in predicting cases with decompensated cirrhosis. **Conclusion.** This study showed a good association of the Laennec classification with signs of portal hypertension (increased caliber of the portal vein, esophageal varices, splenomegaly). Interface hepatitis, septal vasculature and hepatocytic binucleation are possible additional histological parameters to be used in association with the classification, and further validation is essential. The clinical-laboratory score created showed good application as a non-invasive tool in predicting Laennec 4C and decompensated cirrhosis, requiring further studies to prove these findings.

Descriptors: Liver cirrhosis; Outcomes of cirrhosis; Laennec classification; Laennec staging; Fibrosis/classification; Hepatitis C; Hepatitis C, chronic.

Introdução

1. Introdução

1.1 Hepatite Crônica pelo Vírus C

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é um importante problema de saúde pública e uma das principais causas de cirrose, carcinoma hepatocelular, transplante hepático e morte relacionada ao fígado em todo o mundo. A taxa global de VHC ainda é considerada alta. A Organização Mundial de Saúde estima que 71 (62-79) milhões de pessoas em todo o mundo são portadoras de VHC crônico, o que corresponde a 1-1.6% da população mundial. Isso resultou em, pelo menos, 400.000 mortes a cada ano, principalmente devido a câncer de fígado e à cirrose causada por infecções não tratadas por VHC¹.

Globalmente, as infecções mais comuns ocorrem pelos genótipos da hepatite C 1 (44% dos casos), 3 (25% dos casos) e 4 (15% dos casos) ^{1,2,3}. Os estudos que avaliaram a prevalência do VHC no Brasil ainda são escassos e pouco precisos, englobando, no geral, áreas geográficas restritas ou populações específicas, como doadores de sangue. Com o objetivo principal de melhorar a notificação dos casos de hepatites virais, foi publicado em 2019 o *Boletim Epidemiológico*, pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, no qual constam informações atualizadas até 2018 sobre os casos de hepatites virais no Brasil. De 1999 a 2018, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 632.814 casos confirmados de hepatites virais no Brasil, sendo 228.695 (36.1%) por hepatite C⁴.

Introdução

Os óbitos por hepatite C são a maior causa de morte entre as hepatites virais, com número crescente com a extensão dos anos em todas as regiões do Brasil. No período de 2000 a 2017, foram notificados 53.715 óbitos associados à hepatite C, sendo 53,7% (28.823) tendo a infecção como causa básica⁴.

A hepatite C é a principal etiologia de hepatopatia crônica que leva à cirrose e, ao contrário dos demais vírus que causam hepatite, o VHC não produz uma resposta imunológica adequada no organismo. Assim, não só faz com que a infecção aguda seja menos sintomática, mas também com que a maioria das pessoas infectadas se tornem portadoras de hepatite crônica, com as consequentes complicações clínicas em longo prazo. A doença impõe imensa carga econômica e de saúde aos países devido aos efeitos hepáticos e extra-hepáticos da infecção⁵.

A liberação de novos agentes antivirais de ação direta para o tratamento da hepatite C com menores taxas de eventos adversos, critérios mais amplos de elegibilidade e maiores taxas de resposta virológica sustentada (RVS) têm o potencial de reduzir a prevalência e, assim, reduzir a transmissão e novos casos de hepatite C. Além de reduzir novos casos, a RVS é capaz de impedir a evolução para cirrose nos pacientes infectados e, nos casos com doença hepática mais avançada, evitar a descompensação da cirrose, resultando em melhora da qualidade de vida nesses indivíduos².

1.2 Cirrose

Laennec foi quem primeiro descreveu o termo cirrose, ele considerou a granulação que observou como neoformações e, por causa da cor, chamou a

Introdução

condição do fígado de “cirrhosis”, visto que “kirros”, em Grego, significa amarelo ou pardo⁶. A cirrose é atualmente definida como o desenvolvimento histológico de nódulos regenerativos rodeados por bandas fibrosas em resposta à lesão crônica do fígado, levando a mudanças estruturais que resultam na hipertensão portal. À proporção que a cirrose avança, o conteúdo de colágeno no fígado aumenta, as células hepáticas normais são substituídas por tecido fibroso e a estrutura normal do fígado é danificada. Consequentemente, a resistência vascular e a pressão venosa portal aumentam, resultando no desenvolvimento de complicações que representam a transição da fase compensada para a descompensada da doença, tais como: ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), encefalopatia hepática (EH), síndrome hepatorenal (SHR), hipertensão portopulmonar (HPP) ou hemorragia digestiva alta (HDA) por varizes, e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular^{7,8}.

Os pacientes com cirrose compensada podem ter praticamente a mesma sobrevida e causas de morte que a população geral, enquanto aqueles com a doença descompensada têm uma sobrevida média de menos de dois anos. Pacientes com cirrose compensada morrem, principalmente, após a transição para um estágio descompensado, sendo 5% a probabilidade anual de passar de estágio compensado para descompensado⁹. Em concordância com tal afirmação, os marcadores prognósticos devem avaliar, principalmente, os fatores envolvidos no risco de progressão para a descompensação, pois a morte vinculada à cirrose está claramente relacionada ao desenvolvimento dessa progressão⁹.

Introdução

A história natural da cirrose mudou significativamente nos últimos anos. Exemplos disso são os avanços terapêuticos na área de doenças hepáticas crônicas que permitiram aos pacientes com cirrose ter maior sobrevida, muitas vezes, em associação com a melhora clínica e histológica.

Wanless *et al.*, em publicação de 2000, foram quem primeiro descreveu com detalhes os fatores morfológicos de reversão da fibrose e continuam sendo referência importante para o entendimento das implicações clínicas que podem levar ao processo de fibrose, bem como, possíveis intervenções terapêuticas que podem favorecer a regressão da cirrose¹⁰. Portanto, não obrigatoriamente, todos os casos de cirrose levam à lesão irreversível das células do fígado e hipertensão portal, sendo possível a melhora histológica da cirrose, bem como, graus diferentes de lesão, conforme também proposto pela classificação Laennec¹¹.

Há necessidade de redefinir a cirrose como uma condição patológica com possibilidade de reversão para estádios mais precoces de fibrose. Ademais, usar a cirrose como parte do espectro evolutivo de uma variedade de etiologias de hepatopatias não é a maneira mais adequada de avaliação, pois a classificação da doença, diagnóstico e tratamento se baseiam, principalmente, nas etiologias, que possuem características evolutivas distintas.

Deve-se, assim, avaliar a biópsia hepática de acordo com a etiologia que levou à cirrose, conforme proposto pelo Internacional Liver Pathology Study Group no artigo *Beyond “Cirrhosis”*, publicado em 2012¹¹.

Com efeito, a realização de biópsia hepática nos pacientes com cirrose compensada é susceptível de auxiliar em prever quais são aqueles pacientes que possuem maior risco de desenvolver eventos relacionados ao fígado

Introdução

(ERF), descompensação da doença e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Entretanto, os sistemas de classificação histológica do fígado mais utilizados na atualidade, como Ishak, METAVIR e sistemas de Batts, avaliam o grau de fibrose, porém não subclassificam a cirrose, sendo assim, incapazes de diferenciar os casos de fibrose avançada com maior risco de complicações clínicas^{12,13}.

Tem sido proposta, atualmente, a utilização do estadiamento da cirrose pela classificação Laennec. Esta classificação, que leva o nome de quem primeiro mencionou o termo “cirrhosis”, seria capaz de auxiliar na identificação de pacientes com risco aumentado de desenvolver complicações relacionadas à cirrose^{6,14}.

1.3 Métodos para classificação da fibrose: métodos invasivos e não invasivos

1.3.1 Biópsia hepática

A primeira biópsia hepática para fins diagnósticos foi realizada em 1923. Desde então, a técnica tem sido modificada e, graças à sua baixa morbidade e mortalidade, é usada amplamente para diagnóstico na área de hepatologia¹⁵.

São descritas três técnicas para realização de biópsia: percutânea, transjugular e cirúrgica. A primeira é guiada pela simples percussão do espaço intercostal ou, melhor, por ultrassom ou tomografia computadorizada, pois estas permitem o acesso a uma faixa mais larga de parênquima hepático, reduzindo o risco de punção de órgãos adjacentes, especialmente em crianças,

Introdução

e melhoram a escolha do local da punção. As duas últimas técnicas são mais indicadas em pacientes com coagulopatia ou ascite em decorrência do maior risco de sangramento.¹⁵

A biópsia hepática possui algumas limitações, por ser um exame considerado invasivo e com possíveis erros de amostragem. No entanto, é tido como um procedimento seguro, sendo descrita uma taxa de mortalidade variando de 0,01 a 0,1%, incluindo pacientes com neoplasias e insuficiência hepática com distúrbios da coagulação. Além disso, continua sendo considerada o padrão-ouro para a avaliação de fibrose, visto que consegue distinguir com precisão dois graus adjacentes de fibrose, nos quais os métodos não invasivos atuais ainda são falhos. É útil também em pacientes com apresentações atípicas ou testes laboratoriais não diagnósticos e duvidosos¹⁶.

A espessura histológica do septo está intimamente relacionada à pressão venosa portal e é desde essa base que a cirrose é analisada pela classificação histológica de Laennec. Esse sistema de estadiamento subdivide a cirrose F4 pelo sistema METAVIR em três estádios (4A, 4B e 4C), de acordo com a largura e o tamanho dos septos fibrosos e dimensão dos nódulos¹².

Estudo prospectivo realizado por Kim *et al.*¹², publicado em 2012, relata a utilidade da classificação Laennec em relacionar estágio clínico e grau de hipertensão portal, sem separar a etiologia da cirrose. São poucos os estudos que avaliam a classificação Laennec de acordo com a etiologia da cirrose, como é exemplo do estudo publicado em 2015 por Wang *et al.*¹⁷, que avaliou a associação da classificação Laennec com os desfechos clínicos da cirrose somente na hepatite B.

1.3.2 Gradiente de Pressão Portal

Nos pacientes com cirrose, a mensuração do gradiente de pressão venosa portal fornece informação prognóstica e estimativa do risco de descompensação clínica. São necessários valores de pressão portal maiores do que 10 mmHg para a formação de varizes de esôfago (VE), e consequente sangramento e desenvolvimento de complicações. Nos pacientes com descompensação clínica, a pressão portal informa o valor preditivo de risco de mortalidade. Esse gradiente é passível de refletir a função do parênquima hepático e se relacionar com o grau de fibrose hepática e preditor de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular¹⁶.

Garcia-Tsao G *et al.*, em publicação no periódico Hepatology, menciona a correlação entre espessura do septo de fibrose e o gradiente de pressão venosa hepática como preditores independentes de hipertensão portal clinicamente significativa e descompensação clínica da cirrose, além de debater acerca da possível reversibilidade da cirrose com a emergência de agentes antifibróticos mais efetivos na atualidade. É possível, assim, considerar a cirrose como um fenômeno dinâmico, progressivo ou regressivo, dependendo de fatores relacionados ao processo de fibrose e angiogênese, que têm papel importante também na patogênese da hipertensão portal¹⁸.

1.3.3. Biomarcadores

Para melhorar a avaliação não invasiva de fibrose, e com o intuito de dispensar a realização de biópsias hepáticas, muitos biomarcadores têm sido

Introdução

propostos. O teste ideal deve ser rápido para ser realizado e analisado, bem como, de baixo custo e reprodutível. Além disso, ser capaz de distinguir inflamação de fibrose, não ser afetado pelas alterações de função hepática, bem como, ser capaz de prever e diagnosticar a progressão ou regressão da fibrose hepática. Ainda não há testes não invasivos que ofereçam ou agrupem todas essas características citadas. Em geral, marcadores são divididos em dois grupos: os diretos, ou biomarcadores classe I de fibrose hepática que mensuram componentes da matriz hepática ou enzimas que participam da regulação da matriz, e os marcadores indiretos, ou biomarcadores classe II, que refletem o grau de fibrose indiretamente por intermédio de marcadores séricos^{19,20}.

1.3.3.1. Marcadores diretos

Os marcadores diretos refletem a deposição ou remoção da matriz extracelular (MEC) do fígado. São relacionados com moléculas que derivam diretamente da MEC ou são produzidas por células estreladas hepáticas. Assim, a elevação desses marcadores séricos sugere a ativação da fibrogênese. Estes incluem: glicoproteínas – tais como hialuronato sérico, laminina e YKL-40 e colágenos, tais como peptídeo N do procolágeno III e colágeno tipo IV, collagenases e seus inibidores, como metaloproteases da matriz e metaloprotease-1 inibidora de tecido^{21,22}.

1.3.3.2. Marcadores indiretos

Os marcadores indiretos incluem fatores mensuráveis em exames de sangue de rotina, sendo, frequentemente, utilizados na prática clínica para monitorizar e auxiliar no diagnóstico das doenças hepáticas¹⁸. Deste modo, são divididos nas categorias a seguir.

- As enzimas hepáticas, relacionadas à lise celular ou inflamação: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil-transferase (GGT);
- Os marcadores de função de síntese dos hepatócitos: tempo de protrombina (PT/INR), bilirrubina, haptoglobina, albumina, apolipoproteína A1, α 2-macroglobulina, ceruloplasmina, transferrina e hepcidina;
- Outros marcadores indiretos, como contagem de plaquetas, α 1-antitripsina e ferritina^{19,23}.

A combinação de marcadores diretos e indiretos pode melhorar a acurácia desses testes. O FibroTest (fórmula proprietária, Biopredictive, Paris) foi o primeiro algoritmo que combinou tais marcadores. Vários outros escores foram propostos, dentre os quais quatro são protegidos por patentes e estão comercialmente disponíveis. Métodos comuns utilizam modelos publicados, baseados em testes laboratoriais rotineiramente disponíveis. As vantagens práticas da análise de biomarcadores séricos para medir a fibrose incluem sua alta aplicabilidade (acurácia de 95%), reprodutibilidade interlaboratorial e sua potencial disponibilidade global^{21,22}. Nenhum deles, no entanto, é específico para o fígado, pois seus resultados são influenciáveis por condições clínicas

Introdução

associadas e requerem interpretação crítica dos resultados. Por exemplo, FibroTest e Hepascore produzem resultados falso-positivos em pacientes com síndrome de Gilbert ou hemólise, pois esses pacientes têm hiperbilirrubinemia. Da mesma forma, a hepatite aguda pode produzir resultados falso-positivos no *AST to platelet ratio index (APRI)*, Índice Forns, Fibrosis-4 (FIB-4), ou Fibrometer, já que todos utilizam as medidas de aminotransferases, que também estão alteradas nessas outras situações²⁰.

O escore *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) consiste em marcadores somente da matriz extracelular e é um dos primeiros testes de fibrose que associa os marcadores bioquímicos comercialmente disponíveis. Esse teste fornece um valor único usando um algoritmo que combina medidas soroquantitativas do inibidor tecidual de metaloproteinases-1 (TIMP-1), propeptídeoamino-terminal de procolágeno do tipo III (PIIINP) e ácido hialurônico (AH), utilizando o analisador imunoquímico ADVIA Centaur CP, de acordo com as instruções do fabricante. Em estudo publicado no *Journal of Hepatology*, Lichtinghagen *et al.* (2013)²⁴ calcularam o escore ELF em 400 controles saudáveis e 79 pacientes VHC, recorrendo a um sistema automatizado ADVIA Centaur. O escore ELF foi calculado usando o algoritmo publicado combinando valores de TIMP-1, PIIINP e AH. A classificação de fibrose do paciente foi definida histologicamente. As análises *Receiver Operating Characteristics* (ROC) foram realizadas para estudar a validade dos marcadores, os valores de referência e fatores de influência para o escore ELF. Os valores de referência da pontuação de ELF variaram de 6,7 a 9,8 e foram significativamente mais elevados para homens *versus* mulheres (7,0-9,9 *versus* 6,6-9,3, respectivamente). Os valores do período da tarde foram ligeiramente

Introdução

superiores aos valores da manhã (6,7-9,9 *versus* 6,6-9,5, respectivamente). A idade foi um notório fator de influência. Foram identificados três valores de corte: 7,7 para exclusão de fibrose de alta sensibilidade, 9,8 para identificação de fibrose de alta especificidade (sensibilidade 69%, especificidade 98% para fibrose moderada) e 11,3 para cirrose discriminatória (sensibilidade 83%, especificidade 97%). A validade do escore ELF foi superior aos resultados dos testes individuais. Os autores concluíram que a pontuação de ELF parece ser um meio valioso para o estadiamento da fibrose na doença hepática crônica. Fatores de influência como sexo e idade, no entanto, precisam ser levados em conta; e isto se configura como particularmente relevante na avaliação de valores mais baixos de fibrose²⁴.

O escore de fibrose NAFLD (NFS) é um dos painéis bioquímicos mais amplamente estudados para diagnosticar fibrose na doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD). Este é composto por seis marcadores (idade, índice de massa corporal (IMC), *Diabetes Mellitus* (DM)/intolerância à glicose, contagem de plaquetas, nível de albumina, razão AST/ALT) por meio de cálculo matemático proposto pelos pesquisadores. Nos pacientes com resultado intermediário de fibrose (20-58% dos pacientes), a biópsia hepática deve ser indicada²³.

Em geral, os biomarcadores são menos precisos na detecção de estádios intermediários de fibrose que para identificar a cirrose. Os mais amplamente utilizados e validados são o APRI (índice não patenteado) e o FibroTest (teste patenteado que não é amplamente disponível). A metanálise publicada na BMC Gastroenterology por Poynard²⁵ (2007) teve como objetivo testar a validade do Fibrotest para as hepatopatias crônicas pelo vírus da hepatite B (VHB), doença

Introdução

hepática alcoólica (DHA) e doença hepática não alcoólica (DHNA), considerando que o teste já é bem validado para hepatite C. Foram analisados dados de 6.378 pessoas (3.501 VHC, 1.457 VHB, 267 DHNA, 429 DHA), demonstrando, ao final do estudo, que o Fibrotest é alternativa eficaz à biópsia hepática em pacientes com hepatopatia crônica por VHC, VHB, DHNA e DHA para análise da fibrose. Em outra metanálise publicada no periódico *Hepatology*, Lin *et al.*²⁶ (2011) analisaram os resultados de 6.259 pacientes com VHC de 33 estudos. Os valores médios de AUROC do APRI no diagnóstico de fibrose significativa e cirrose foram 0,77 e 0,83, respectivamente. Quando comparados e validados externamente em pacientes com hepatite C, o FibroTest e a biópsia denotaram níveis de desempenho semelhantes para o diagnóstico de fibrose significativa. Em estudo publicado na *Liver International*, em 2014, Calès *et al.*²⁷ compararam, prospectivamente, os testes patenteados (FibroTest, Fibrometre e Hepacore) com o teste não patentado (APRI). Nesse estudo, foram avaliados 913 pacientes com VHC e 284 pacientes com VHB. Os valores de AUROC para fibrose significativa variaram de 0,72 a 0,78, sem diferenças significativas entre os escores. Em pacientes com cirrose, os valores de AUROC foram maiores, variando de 0,77 a 0,86, sem significância estatística nessas diferenças²⁷.

Tabela 1: Biomarcadores para avaliação de fibrose hepática

Testes	Marcadores
Índice APRI	AST e plaquetas
FibroTest	Haptoglobina, bilirrubinas, GGT, $\alpha 2$ macroglobulina e apoliproteína, ALT
Fibrometer	$\alpha 2$ macroglobulina, plaquetas, TP, AST com ou sem ácido hialurônico
Hepascore	Idade, gênero, $\alpha 2$ macroglobulina, ácido hialurônico, bilirrubinas, GGT
Índice Forns	Plaquetas, GGT, idade
Painel de ELF Europeu	Ácido hialurônico, PIIINP, metaloproteinase
FIB-4	Idade, AST, ALT e plaquetas
Índice de Ritis	Relação AST/ALT (>1 ou <1)
NFS	Idade, IMC, Diabetes/AGJ, AST/ALT, plaquetas, albumina

Fonte: Holmberg *et al.*¹⁹ (2013).

APRI: AST to platelet ratio index; AST: Aspartato amino-transferase; GGT: Gama glutamil transferase; ALT: Alanina amino-transferase; TP: Tempo de protrombina; AST: Aspartato amino-transferase; ELF: Enhanced Liver Fibrosis; PIIINP: Propeptídeoamino-terminal de procólágeno tipo III; IMC: Índice de massa corporal; *DM*: *Diabetes Mellitus*; NFS: Escore de fibrose NAFLD; AGJ: glicemia de jejum alterada.

Em artigo²⁰ publicado pela European Association for the Study of the Liver e Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (2015), é exposto o fato de que a maioria dos estudos publicados sobre os biomarcadores foi realizada principalmente em pacientes com VHC. Há menos relatos ainda em condições mais raras, como em doenças hepáticas autoimunes e hemocromatose hereditária. Como esperado, esses biomarcadores funcionam de maneira diversa nos mais variados contextos de doença hepática. Com efeito, é importante serem avaliados separadamente, de acordo com a etiologia. São excelentes métodos complementares para análise de fibrose,

porém não são superiores à biópsia, principalmente no que diz respeito aos estádios intermediários de fibrose. Eles não possuem a capacidade de diferenciar e subclassificar a cirrose. E também não são capazes de fornecer informações prognósticas nas doenças hepáticas³³.

1.3.4 Exames de Imagem

A ultrassonografia de abdome é um exame que utiliza o som de alta frequência e a análise do eco do som refletido pelos tecidos. Tecidos de densidades diferentes, mesmo dentro de um mesmo órgão, geram ecos diferentes, o que permite a análise de várias estruturas de modo completamente não invasivo e inócuo. Os avanços da ecografia convencional, como a utilização do efeito *Doppler* para a avaliação do fluxo de sangue e, mais recentemente, com a utilização de contrastes específicos, melhoraram a sensibilidade e especificidade do exame para avaliação dos vasos intra e extra-hepáticos, e de lesões focais (tumores). A ecografia permite, ainda, o diagnóstico de cirrose e de esteatose com grande grau de segurança quando é realizado por médico experiente²⁸. Na hepatologia, a ecografia é o exame de imagem mais utilizado, pelo baixo custo, por ser absolutamente inócua e ser capaz de esclarecer as principais dúvidas diagnósticas que indicam a necessidade de um exame de imagem. Também é o exame de escolha para o rastreamento periódico do carcinoma hepatocelular em portadores de cirrose. Apesar da grande utilidade clínica, não é um exame capaz de relacionar os achados na imagem à classificação histológica de fibrose, exceto quando já existem achados compatíveis com a presença de cirrose²⁸.

Introdução

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética nuclear (RMN) são exames de imagem dinâmicos que auxiliam no diagnóstico de carcinoma hepatocelular, quando há imagem suspeita pelo ultrassom. E também auxiliam no diagnóstico de fibrose avançada, porém, semelhante a ultrassonografia, são falhos em diagnosticar estádios iniciais de fibrose²⁹.

1.3.5 Elastografia hepática

O aumento da rigidez hepática está associado à doença hepática crônica, primariamente, pelo fato de haver fibrose. A elastografia tecidual, introduzida em 1991, é usada para visualizar distintas propriedades mecânicas entre os tecidos³⁰. O maior avanço da elastografia é a habilidade para quantificar a viscoelasticidade do tecido, que significa a possibilidade do emprego na mensuração da fibrose hepática. A recorrência à ultrassonografia como método baseado na mensuração do índice de rigidez do parênquima hepático tem as opções: Elastografia Transitória (TE), Impulso de Força de Radiação Acústica (ARFI), Elastografia com Ondas Supersônicas e Elastografia em tempo real (pSWE). Outro método de utilização na elastografia desenvolvido mais recentemente foi a elastografia por RMN.

1.3.5.1 Elastografia Transitória Hepática (TE)

O Fibro-Scan (EchoSens, Paris) surgiu como um método não invasivo promissor para avaliar a fibrose hepática, com as vantagens de acurácia e reprodutibilidade consideráveis. O método mede a velocidade de uma onda de

Introdução

cisalhamento elástica de baixa frequência (50 Hz) propagada pelo fígado. E a velocidade está diretamente relacionada à rigidez do fígado, denominada módulo elástico (expressa como $E = 3 \rho v^2$, onde v é a velocidade de cisalhamento e ρ é a densidade do tecido, assumida como constante). Quanto mais rígido o tecido, mais rapidamente a onda de corte se propaga. O resultado final de uma sessão TE é considerado válido se forem cumpridos os seguintes critérios: 1) um número de disparos válidos de pelo menos 10; 2) uma taxa de sucesso (a proporção de disparos válidos para o número total de disparos) acima de 60%; e (3) uma variação interquartil (IQR, refletindo a variabilidade das medidas) menor do que 30% dos valores das medianas da rigidez do fígado. Os resultados são expressos em unidade quilopascal (kPa) e variam de 1,5 a 75 kPa com valores normais em torno de 5 kPa, mais elevados em homens e em pacientes com IMC baixo ou alto (distribuição em formato de U)³¹.

As vantagens do TE incluem um curto tempo de procedimento (<5 min), resultados imediatos, sem necessidade de internação hospitalar²⁰. É normalmente havido como o teste não invasivo padrão para avaliação de fibrose hepática, bem validado para hepatites virais com performance equivalente para VHB, VHC e coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com VHC, sendo menos validado para NAFLD e outras hepatopatias. Tem melhor detecção de cirrose do que fibrose significativa e estádios intermediários de fibrose²⁰. Possui limitação importante em pacientes obesos, com ascite ou congestão hepática. Apesar de ser excelente método para avaliar grau de fibrose hepática, não consegue diferenciar os estádios da cirrose como proposto na classificação³².

1.3.5.2 Outras técnicas de imagem baseadas na elasticidade

hepática

A elastografia ultrassônica é realizada atualmente por distintas técnicas, que se baseiam em dois princípios físicos: deslocamento de tensão no tecido e mensuração de onda de cisalhamento formada. Esta última permite melhor estimativa da elasticidade/rigidez do tecido hepático e inclui a pSWE, também conhecida pela imagem de impulso de força de radiação acústica (ARFI – quantificação de tecidos de toque virtual Siemens, quantificação de pontos de elastografia, ElastPQ™, Philips) e elastografia de ondas de cisalhamento 2D (2D-SWE – Aixplorer™ Supersonic Imagine, França). O pSWE/ARFI envolve a excitação mecânica do tecido usando pulsos acústicos de curta duração que propagam ondas de cisalhamento e geram deslocamentos localizados em escala I no tecido. A pSWE/ARFI é melhor em diagnosticar cirrose do que fibrose significativa, é mais bem validada para VHC, e se mostra equivalente a TE para avaliar fibrose significativa e cirrose^{24,34,35}.

A Ressonância Magnética Elastográfica emergiu como uma nova tecnologia capaz de quantificar a elasticidade do fígado. Em metanálise com 12 estudos publicada por Singh *et al*, usando a biópsia hepática como padrão-ouro, a elastografia hepática por via de ressonância mostrou alta acurácia para o diagnóstico de fibrose avançada, independentemente de idade, sexo, IMC, inflamação e etiologia da doença hepática³⁶. Apesar da boa sensibilidade e especificidade para avaliar fibrose maior ou igual a F2, ainda é considerada uma técnica dispendiosa, além da possibilidade de interferência na avaliação da rigidez hepática, com redução da acurácia, havendo sobrecarga hepática de

ferro, esteatose, congestão vascular, colestase e hipertensão portal³⁶.

Em resumo, as técnicas de elastografia hepáticas têm boa acurácia para avaliação de fibrose avançada e a fim excluir fibrose nas hepatites virais, porém ainda possuem limitações nos estádios intermediários de fibrose e na avaliação das outras etiologias das hepatopatias não virais.

A exemplo da elastografia transitória hepática, as técnicas acima também não fornecem a subclassificação da cirrose, apesar de já demonstrarem informações prognósticas, principalmente no que tange a existência de hipertensão portal³⁷. Em 2015, o Consenso Baveno VI propôs que, nos pacientes portadores de doença hepática crônica avançada com mensuração de elasticidade hepática $< 20\text{Kpa}$ e plaquetas acima de $150 \times 10^9/\text{L}$, a endoscopia digestiva alta poderia ser dispensada³⁸.

1.4 Critérios prognósticos de sobrevida na doença hepática

Os critérios prognósticos de sobrevida têm como objetivo avaliar os pacientes com cirrose, sendo capazes de predizer mortalidade e risco de disfunções orgânicas. Esses critérios são considerados complementares à análise do grau de fibrose, visto que, por intermédio de parâmetros clínicos e laboratoriais, auxiliam na avaliação de sobrevida a curto, médio ou longo prazo dos pacientes com doença hepática de natureza crônica. Os critérios mais utilizados na prática clínica estão descritos na sequência.

1.4.1 Classificação de Child-Turcotte

A Classificação de Child-Turcotte e sua posterior modificação por Pugh (CTP) foi inicialmente desenvolvida para estimar a mortalidade dos pacientes com cirrose que apresentavam sangramento agudo por varizes de esôfago e seriam submetidos a tratamento cirúrgico dessas varizes, sendo descrita, inicialmente, no ano de 1973³⁹. Ela utiliza três variáveis laboratoriais e duas variáveis clínicas de avaliação subjetiva, sendo considerados com menor sobrevida os pacientes classificados como Child-Pugh C (pontuação maior ou igual a 10). Essa classificação foi avaliada por vários estudos em terapia intensiva, tendo-se verificado ser um pouco limitada em pacientes que têm disfunção hepática avançada, por não avaliar fatores cardiovasculares, renais e disfunção pulmonar. Malgrado essa limitação, os graus A, B e C da classificação têm boa correlação com a sobrevida dos pacientes com cirrose em um e dois anos^{40,41}.

A classificação Child-Pugh e a análise de sobrevida estão dispostas nas tabelas a seguir.

Tabela 2: Classificação de Child-Pugh

Pontos	1	2	3
Encefalopatia	ausente	graus 1-2	graus 3-4
Ascite	ausente	fácil controle	mal controlada
Bilirrubinas (mg/dl)	1.0-2.0	2.0-3.0	>3.0
Albumina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

Fonte: Desmet *et al.*⁴⁰ (1994)

INR: International normalized ratio

Introdução

Escore A: 5-6 pontos
Escore B: 7-9 pontos
Escore C: 10-15 pontos

Tabela 3: Análise de sobrevida em 1 e 2 anos pela classificação Child-Pugh

Grau	1 ano	2 anos
A	100%	85%
B	80%	60%
C	45%	35%

Fonte: Desmet *et al.*⁴⁰(1994)

1.4.2 MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*)

MELD significa Modelo para Doença Hepática Terminal, um escore de gravidade de doença aplicado a pacientes adultos. Tem como objetivo melhorar o sistema de alocação de órgãos em transplante de fígado, a fim de assegurar que os órgãos disponíveis sejam direcionados para candidatos a transplante, a partir da gravidade da doença hepática. O cálculo de pontuação MELD é baseado em três variáveis laboratoriais simples e objetivas: bilirrubina, creatinina sérica e INR. Quando a etiologia da doença é excluída do cálculo da pontuação, a precisão do modelo não é sensivelmente afetada. Tem sido repetidamente demonstrado ser equivalente ou mesmo superior à pontuação CTP para estimar sobrevivência a curto prazo entre os pacientes cirróticos^{42,43}.

A seguir, a mortalidade em três meses, de acordo com a pontuação MELD:

Tabela 4: Mortalidade em 3 meses de acordo com o MELD

Escore do MELD	Taxa de mortalidade
40	71,3%
30-39	52,6%
20-29	19,6%
10-19	6,0%
≤ 9	1,9%

Fonte: Kamath *et al.*⁴² (2001)
MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

1.5 Racional do estudo e hipótese a ser testada

Existem vários sistemas de estadiamento da fibrose hepática, e estes têm definido a cirrose como última etapa da doença. Visto que não subclassificam a cirrose, eles têm performance limitada na avaliação do prognóstico. Recentemente, foi proposto o sistema Laennec, que avalia o grau de fibrose de maneira mais detalhada, permitindo subclassificá-la e, portanto, possivelmente, refletindo em desfechos clínicos diferentes. Com base na espessura do septo fibroso e no tamanho dos nódulos, a classificação histológica de Laennec subdivide a cirrose em três grupos (4A, 4B e 4C). Alguns estudos transversais demonstraram relação desse sistema com o estágio clínico e com o grau de hipertensão portal na hepatite B isoladamente ou sem separar as etiologias. Os dados, todavia, são escassos no que diz respeito à correspondência entre essa taxionomia e o prognóstico do paciente com cirrose – além de não existirem estudos que tenham avaliado a hepatite C isoladamente. A hipótese deste

Introdução

estudo é a de que o sistema de Laennec prediz desfechos clínicos em pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C.

Objetivos

2. Objetivos

2.1 Principal

Correlacionar o estadiamento de Laennec em pacientes com hepatopatia crônica pelo vírus da hepatite C, classificados por intermédio do sistema Metavir F3 e F4, com a gravidade da doença, a fim de predizer risco de eventos clínicos relacionados à cirrose.

2.2 Secundários

Avaliar outros achados histológicos que, analisados na biópsia hepática, contribuam na avaliação da gravidade da hepatopatia crônica pelo vírus da hepatite C, em associação à subclassificação da cirrose.

Elaborar um escore clínico-laboratorial com estes achados que tiveram melhor correspondência com a classificação Laennec.

Casuística e Métodos

3. Casuística e Métodos

3.1 Pacientes

As informações de um total de 137 pacientes com diagnóstico de hepatopatia crônica por vírus da hepatite C, atendidos na Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram recuperadas. Após avaliação inicial, 24,8% dos doentes foram excluídos em decorrência de inadequação da amostra que possibilitasse a releitura da biópsia ou apresentasse a indisponibilidade destas. Dentre os 103 pacientes restantes, 22,3% foram excluídos pelos seguintes motivos: NASH 16 (69,5%), tempo de seguimento menor ou igual a 3 anos 6 (26,0%) e HIV 1 (4,5%). A amostra final foi composta, então, por 80 indivíduos, com fibrose hepática F3 (n=31) e F4 (n=49) (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do estudo.

3.2 Critérios de Inclusão

- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Diagnóstico de VHC pelo método Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA – do Inglês: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e com confirmação de doença ativa prévia ou atual documentada por biologia molecular mediante reação de cadeia polimerase (PCR – do Inglês: *Polymerase Chain Reaction*);

- Ter biópsia hepática demonstrando estadiamento F3 ou superior.

3.3 Critérios de exclusão

- Pacientes portadores de outras etiologias de cirrose, mesmo que em associação com o vírus da hepatite C;
- Biópsias com fragmentos muito pequenos que não permitiram a subclassificação da cirrose ou que estivessem indisponíveis no momento da revisão;
- Tempo de seguimento clínico no momento da biópsia hepática, até o primeiro tratamento, menor ou igual a 3 anos;
- Tratamento medicamentoso para hepatite C, após biópsia hepática, durante o seguimento clínico analisado neste estudo;
- Ausência de dados clínicos dos prontuários pesquisados.

3.4 Desenho do estudo

O estudo foi realizado de maneira retrospectiva e longitudinal, avaliando acurácia, sensibilidade, especificidade, e valores preditivos positivo e negativo da classificação em prever complicações clínicas e prognóstico.

3.5 Procedimentos previstos no estudo

3.5.1 Consulta de prontuário

No período de agosto de 2018 a junho 2020, foram avaliados os itens a seguir, sem solicitação de quaisquer exames adicionais. Todos os resultados dos exames coletados foram solicitados previamente pelo médico assistente, sem qualquer interferência nossa, na qualidade de pesquisadora/executora desta investigação.

- Datas do início do acompanhamento e data da última consulta ou exame registrado, informações dos óbitos ocorridos;
- Dados dos seguintes exames de imagem realizados: ultrassonografia de abdome, tomografia de abdome, ressonância de abdome e endoscopia digestiva alta;
- Informações sobre comorbidades, tratamentos prévios para VHC, curso de doença hepática associada (fator de exclusão);
- Presença ou ausência de complicações relacionadas à hipertensão portal e cirrose no acompanhamento: varizes de esôfago (VE), gastropatia hipertensiva (GH), varizes gástricas (VG), hemorragia digestiva alta (HDA), ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), encefalopatia hepática (EH), síndrome hepatorenal (SHR), síndrome hepatopulmonar (SHP) e hipertensão portopulmonar (HPP);
- Exames laboratoriais: albumina, plaquetas, hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, INR, bilirrubinas totais (BT), bilirrubina direta (BD), GGT, ALT, AST, FA, glicose, colesterol total e frações, triglicerídeos, ureia,

creatinina, sódio, alfafetoproteína (AFP), MELD calculado da época da biópsia hepática, MELD calculado da última data de consulta e CHILD-PUGH da avaliação mais recente.

3.5.2 Revisão de lâmina de biópsia hepática

A revisão das lâminas de biópsias e reclassificação pelo estadiamento Laennec (grau 3, 4A, 4B ou 4C) foi realizada por hepato-patologista familiarizado com a classificação Laennec, pertencente ao Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2018 a junho de 2020. As biópsias foram realizadas no período entre 3 de outubro de 2003 a 18 de julho de 2014.

3.6 Análise Estatística

3.6.1 Análise global do banco de dados

A análise dos indicadores deste experimento iniciou-se com uma exploração descritiva resultando em tabelas de frequência para variáveis qualitativas, que contaram, ainda, com a inclusão do intervalo de confiança para a proporção (IC95%). Estatísticas descritivas – incluindo média, desvio padrão, mediana, mínimos e máximos – foram calculadas para resumir as variáveis quantitativas contínuas e discretas. O Teste Kolmogorov–Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição de probabilidade dos atributos quantitativos.

Quando necessárias, as variáveis quantitativas foram categorizadas para ampliação das possibilidades analíticas.

Com vistas a estudar a distribuição das variáveis qualitativas de acordo com o grupo, foi empregado o Teste do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher, quando necessário. O Teste de Kruskal-Wallis (KW) foi usado para a comparação de dois grupos independentes no caso de variáveis quantitativas⁴⁴.

A variável *estádio clínico* foi criada com suporte no seguinte agrupamento: estágio clínico 1 - pacientes sem varizes e sem ascite; estágio clínico 2 - pacientes com varizes, porém sem sangramento digestivo e sem ascite; estágio clínico 3 - doentes com ascite, sem sangramento digestivo, as varizes podem estar presentes ou não; e estágio clínico 4 - doentes com sangramento digestivo, a ascite pode estar presente ou não. Notadamente, os estádios 1 e 2 representam cirrose compensada, enquanto os estádios 3 e 4 são iguais à cirrose descompensada – categorias que também foram avaliadas na análise.

Todos os testes consideraram um α bidirecional de 0.05 e um intervalo de confiança (IC) de 95%, e foram realizados com apoio computacional dos *softwares* R (<https://www.r-project.org/>) pacote nparLD, IBM SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences) e Excel 2016 ® (Microsoft Office).

3.6.2 Predição de cirrose descompensada e classificação Laennec

4C

Um escore clínico e laboratorial foi proposto com as variáveis: varizes de esôfago, veia porta de calibre aumentado, ascite, esplenomegalia, contagem de plaquetas, INR e GGT. Após as avaliações estatísticas globais, foram calculados pesos baseados na relação entre as variáveis selecionados e a gravidade dos pacientes medida pela cirrose descompensada e pela ocorrência de Laennec 4C. O ajuste da pontuação, por categoria de cada variável, foi realizado com simulações, utilizando funções de minimização e maximização dos valores para melhor acurácia, aferida em 50% do banco de dados obtido aleatoriamente. O escore final se deu pela soma das pontuações de cada uma das variáveis (Tabela 5). A medida final variou de -12 a 11. As análises diagnósticas foram realizadas com os outros 50% do banco de dados não utilizados na etapa de ajuste.

Tabela 5: Valores do escore clínico e laboratorial (Escore CL) para predição de cirrose descompensada e classificação Laennec 4C

Variáveis e categorias	Escore CL
Varizes de esôfago	
Presente	0,5
Ausente	-0,5
Veia porta de calibre aumentado	
Presente	0,5
Ausente	-0,5
Ascite	
Presente	1
Ausente	-2
Esplenomegalia	
Presente	1

continuação

Ausente	-1
Plaquetas	
≤75 mil/μL	2
75 a 100 mil μL	0
100 a 200 mil μL	-1
>200 mil μL	-2
INR	
>1.3	2
1.15 a 1.30	1
≤1.14	-2
GGT	
>201 U/L	2
101 a 201 U/L	1
75 a 100 U/L	0
<75 U/L	-1

conclusão

INR: International normalize ratio; GGT: gama glutamil-transferase; mil μL: mililitro por microlitro; U/L: unidade por litro
As medidas podem variar de +11 a -12.

3.6.3 Avaliação diagnóstica

A avaliação diagnóstica do escore foi realizada por meio da análise da curva ROC que, no plano unitário, resulta da representação gráfica dos índices de precisão especificidade *versus* sensibilidade, oriundos da variação do ponto de corte^{45,46}.

Os valores de sensibilidade, especificidade, e valor preditivo positivo e negativo são expressos como porcentagens e seus intervalos de confiança são calculados pelo Método Exato de Clopper-Pearson. Os Intervalos de confiança para as razões de verossimilhança são calculados usando-se o Método Log^{47,48}.

3.7. Avaliação Histológica

A fibrose hepática foi classificada conforme proposto pela Sociedade Brasileira de Patologia e pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (alteração arquitetural 3 e 4), pela classificação Metavir (F3 e F4) e segundo os critérios de Laennec (3, 4A, 4B e 4C).

Outros parâmetros histológicos foram avaliados de modo semiquantitativo, conforme exposto na Tabela 9.

3.7.1 Graduação de fibrose pela Classificação Laennec

- 3: Cirrose incompleta, moderada quantidade de septos finos;
- 4A: cirrose mínima, septação marcada com contorno arredondado ou nódulos visíveis. Em sua maioria, os septos são finos (apenas um septo largo é permitido);
- 4B: Cirrose moderada, com, pelo menos, dois septos largos, porém não muito largos e, em menos da metade do campo de grande aumento (CGA), o comprimento da biópsia é composto por diminutos nódulos;
- 4C: Cirrose grave, com, pelo menos, um septo muito largo ou, em mais da metade do CGA, o comprimento da biópsia é composto por diminutos nódulos (cirrose micronodular).

3.7.2 Graduação de Fibrose pela Sociedade Brasileira de Patologia

Tabela 6: Estadiamento (SBP)

Variável	Estadiamento
<i>Alteração Arquiteturais</i>	
0	arquitetura lobular normal
1	expansão fibrosa portal
2	expansão fibrosa portal com septos porta-porta
3	transformação nodular
4	Cirroze
<i>Infiltrado Inflamatório Portal/Septal</i>	
0	raros linfócitos portais
1	aumento discreto dos linfócitos portais
2	aumento moderado dos linfócitos portais
3	aumento acentuado dos linfócitos portais
4	aumento muito acentuado dos linfócitos portais
<i>Atividade Periportal/Perisseptal</i>	
0	ausência de lesões de interface espaço-porta/parênquima
1	extravasamento de linfócitos para a interface (spill-over) – não caracterizando a presença de necrose em saca-bocados
2	necrose em saca-bocados discreta
3	necrose em saca-bocados moderada
4	necrose em saca-bocados acentuada
<i>Atividade Parenquimatosa</i>	
0	hepatócitos normais, isomorfos
1	alterações discretas de hepatócitos, com raros focos de necrose

continuação

2	necrose focal de hepatócitos em numerosos sítios
3	necrose confluyente extensa, múltipla

conclusão

Fonte: Gayotto *et al.*⁴⁹ (2001)

Tabela 7: Marcadores etiológicos/pigmento (siderose)

Variável	Definição
<i>Balonização</i>	
0	Ausente
1	Balonização presente, focal
2	Balonização presente em diversos focos
3	Balonização com raras células 2x tamanho de outros hepatócitos
4	Balonização com numerosas células 2x tamanho de outros hepatócitos
	Seguindo graduação de Kleiner/Bedossa, 0=0; 1 e 2 = 1; 3 e 4=2
<i>Siderose</i>	
0	Ausente
1	Necessário aumento de 400x
2	Necessário aumento de 100x
3	Grânulos visíveis em menor aumento (50x)
4	Lâmina azulada a olho nu

Fonte: Gayotto *et al.*⁴⁹ (2001)

3.7.3 Graduação de Fibrose pela Classificação Metavir

A fibrose pela classificação Metavir utiliza uma escala de 0 até 4, conforme descrito na tabela a seguir.

Tabela 8: Critérios morfológicos para o estadiamento da fibrose

Alteração histológica	Escore
Ausência de fibrose	F0
Expansão fibrosa portal sem septos	F1
Expansão fibrosa portal com raros septos	F2
Expansão fibrosa portal com numerosos septos, sem cirrose	F3
Cirrose	F4

Fonte: Bedossa *et al.*⁵¹ (1996)

Fonte: Arquivo de Biópsias Hepática Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, 2015. (A) 3 Moderada fibrose, com esboço de nódulos. (B) 4A Septo ocupando menos da metade do CGA, a maioria septos finos (<0.25 mm do CGA). (C) 4B Septo ocupando metade ou mais do CGA, com pelo menos 2 septos largos (0.25-0.5mm). (D) 4C septo ocupando inteiramente do CGA, com pelo menos 1 septo muito largo (> 0.5mm do CGA). Foi utilizada a Coloração Sirius Red.

CGA: campo de grande aumento

Figura 2: Demonstração da Classificação Laennec à biópsia hepática

Tabela 9: Outros critérios histológicos avaliados para a classificação da fibrose com análise semiquantitativa

Quantidade de Vascularização do Septo	Ausente	Mínima	Leve	Moderada	Intensa
Espessura da Parede Vascular	Ausente	Mínima	Leve	Moderada	Intensa
Diâmetro Vascular	Ausente	Mínima	Leve	Moderada	Intensa
Dilatação Sinusoidal	Ausente	Mínima	Leve	Moderada	Intensa
Reação Ductular	Ausente	Mínima	Leve	Moderada	Intensa
Infiltrado Portal	0	1	2	3	4
Atividade de Interface	0	1	2	3	4
Atividade Parenquimatosa	0	1	2	3	4
Balonização	Ausente	Mínima	Leve	Moderada	Intensa
Esteatose	0-5%	6-33%	34-66%	>66%	
Siderose	0	1	2	3	4
Colestase	Ausente	Mínima	Leve	Moderada	Intensa
Binucleação de Hepatócitos	Ausente	Mínima	Moderada-Intensa		
Displasia de Pequenas Células	Ausente	Mínima	Moderada-Intensa		
Displasia de Grandes Células	Ausente	Mínima	Moderada-Intensa		

Fonte: Kumar *et al.*⁵² (2008)
CGA: campo de grande aumento

Na tabela 9 os parâmetros morfológicos vasculares foram avaliados e graduados semiquantitativamente em lâminas coradas com hematoxilina-eosina (H&E), como quantidade de vasculatura septal, espessura da parede vascular, diâmetro (varizes) e dilatação sinusoidal (congestão). Também foram avaliadas a reação ductular e a colestase. Cada parâmetro foi graduado individualmente (0 a 4), sendo 0 - nenhuma alteração; 1 - mínimo; 2 - leve; 3 - moderado; e 4 - intenso. A regeneração também foi avaliada usando o marcador K19 e as estruturas formadoras de ductos, a proliferação de células

intermediárias e a proliferação de células progenitoras foram classificadas usando o mesmo sistema de pontuação que as proliferações ductulares pesquisadas usando H&E. Esteatose, siderose e balonização foram aplicadas usando um sistema de pontuação de cinco graus (0 a 4). As células binucleadas foram avaliadas por um sistema de pontuação de três graus (ausente, mínima, moderada-intensa). A displasia de pequenas e grandes células foi posteriormente classificada como presente ou ausente⁵².

3.8 Aspectos Éticos

A pesquisa foi realizada após aprovação pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa, com registro de aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa número 94258218.2.0000.0068 e dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram respeitados os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsink. Todas as informações foram obtidas dos prontuários e da avaliação das biópsias revisadas pelo Serviço de Patologia, sendo garantida a omissão da identidade dos pacientes avaliados. A autora do presente trabalho declara que não possui qualquer relacionamento com fabricantes ou laboratórios que possam ser considerados conflitos de interesse.

Resultado

4. Resultados

Na amostra final do estudo, composta por 80 pacientes, a distribuição de acordo com o gênero foi homogênea, sendo que 58,8% dos indivíduos eram do sexo masculino e expressaram média de idade de $54 \pm 10,0$ anos e tempo médio de seguimento de $7,3 \pm 3,2$ anos. Foi verificado, também, que o MELD médio desses indivíduos foi de 8 ± 2 e o MELD-Na de 9 ± 2 . Entre estes parâmetros laboratoriais avaliados, os indivíduos apresentaram INR de $1,1 \pm 0,1$, ALT de 106 ± 91 U/L, AST 88 ± 59 U/L, GGT 121 ± 90 , glicose 96 ± 23 mg/dL e alfafetoproteína 16 ± 33 ng/mL. As demais variáveis bioquímicas se encontram na Tabela 10.

Ainda na Tabela 10 nota-se que a distribuição CHILD-PUGH dos pacientes foi heterogênea e concentrada na classificação A, com 48 (85,7%) indivíduos nessa condição, enquanto apenas 1 (1,8%) indivíduo foi classificado no grupo C. Entre as comorbidades mais comuns, a hipertensão arterial sistêmica foi observada em 34 (43,6%) dos doentes, dislipidemia em 22 (28,2%) e obesidade em 13 (16,7%). O tabagismo foi encontrado em 26 (33,3%) dos casos. Os genótipos mais comuns foram 1A e 1B com 22 (32,8%) dos indivíduos e o 1B com 30 (44,8%).

Na Tabela 11, verifica-se a homogeneidade na distribuição das categorias do grau de fibrose. A ocorrência de F3 foi vista em 31 (38,8%) doentes e F4 em 49 (61,3%). A classificação Laennec seguiu distribuição mais homogênea entre as categorias, com 23 (28,7%) dos indivíduos classificados como Laennec 3, 14 (17,5%) como 4A, 22 (27,5%) como 4B e 21 (26,3%) como Laennec 4C.

Resultados

Tabela 10. Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes. Os valores são apresentados em frequência absoluta e relativa ou média $\pm$ desvio-padrão

	N (%) ou Média $\pm$ DP
Sexo masculino	47(58,8%)
Idade	54,0 $\pm$ 10,0
MELD da época da biópsia	8,0 $\pm$ 2,0
MELD-Na da época da biópsia	9,0 $\pm$ 2,0
CHILD-PUGH da última avaliação	
A	48(85,7%)
B	7(12,5%)
C	1(1,8%)
Albumina (g/dL)	4,2 $\pm$ 0,6
Plaquetas (/μl)	148.410,0 $\pm$ 66.180,0
Hemoglobina (g/dL)	14,0 $\pm$ 2,2
Leucócitos (/μl)	5,6 $\pm$ 2,1
Neutrófilos (/μl)	2,9 $\pm$ 1,4
Relação RNI	1,1 $\pm$ 0,1
Bilirrubinas totais (mg/dL)	0,9 $\pm$ 0,5
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,4 $\pm$ 0,3
ALT (U/L)	106,0 $\pm$ 91,0
AST (U/L)	88,0 $\pm$ 59,0
GGT (U/L)	121,0 $\pm$ 90,0
FA (U/L)	89,0 $\pm$ 39,0
Glicose (mg/dL)	96,0 $\pm$ 23,0
Colesterol (mg/dL)	155,0 $\pm$ 32,0
HDL (mg/dL)	48,0 $\pm$ 14,0
LDL (mg/dL)	86,0 $\pm$ 30,0
Triglicerídeos (mg/dL)	113,0 $\pm$ 68,0
Ureia (mg/dL)	33,0 $\pm$ 14,0
Creatinina (mg/dL)	0,8 $\pm$ 0,2
Na Sérico (mMol/L)	140,0 $\pm$ 2,0
Alfafeto-proteína (ng/mL)	16,4 $\pm$ 32,8
Diabetes Mellitus	20(25,6%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	34(43,6%)
Obesidade	13(16,7%)
Coronariopatia	6(7,7%)
Dislipidemia	22(28,2%)
Tabagismo	26(33,3%)
Genótipo do vírus da hepatite C	
1	4(6,0%)
1A	22(32,8%)
1B	30(44,8%)

continuação

Resultados

2	2(3,0%)
3	9(13,4%)
4	0,00%
conclusão	

ALT: alanina amino-transferase, AST: aspartato amino-transferase, GGT: gama glutamil-transferase, FA: fosfatase alcalina, HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; RNI: Razão normalizada internacional; Na: sódio; ng: nanogramas; g: gramas; dl: decilitro, µl: microlitro; U: unidades; L: litros; mMol: milimol por litro; N: número; DP: desvio padrão.

Tabela 11. Grau de fibrose avançada pelas classificações Metavir e Laennec. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95% (IC95%)

Comunicação de 95% (IC95%)				
n		%	IC95%	
			Inferior	Superior
Grau de fibrose				
F3	31	38,80%	28,60%	49,70%
F4	49	61,30%	50,30%	71,40%
Laennec				
3	23	28,70%	19,70%	39,30%
4A	14	17,50%	10,40%	26,90%
4B	22	27,50%	18,60%	38,00%
4C	21	26,30%	17,60%	36,60%

IC: intervalo de confiança n: número

Tabela 12. Outros parâmetros avaliados na biópsia hepática. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95% (IC95%)

	N	%	IC95%	
			Inferior	Superior
Vasculatura total do septo				
Ausente, mínima ou leve	45	59,20%	48,00%	69,70%
Moderada ou acentuada	31	40,80%	30,30%	52,00%
Espessura da parede vascular				
Ausente, mínima ou leve	74	97,40%	91,80%	99,40%
Moderada ou acentuada	2	2,60%	0,60%	8,20%
Diâmetro vascular				
Ausente, mínima ou leve	59	81,90%	71,90%	89,50%
Moderado ou acentuado	13	18,10%	10,50%	28,10%
Reação ductular				

continuação

Resultados

<i>Ausente, mínima ou leve</i>	44	59,50%	48,10%	70,10%
<i>Moderada ou acentuada</i>	30	40,50%	29,90%	51,90%
Infiltrado portal				
<i>Ausente, mínima ou leve</i>	4	5,40%	1,90%	12,30%
<i>Moderado ou acentuado</i>	70	94,60%	87,70%	98,10%
Atividade de interface				
<i>Ausente, mínima ou leve</i>	10	13,50%	7,20%	22,60%
<i>Moderada ou acentuada</i>	64	86,50%	77,40%	92,80%
Atividade lobular				
<i>Ausente, mínima ou leve</i>	16	21,60%	13,40%	32,00%
<i>Moderada ou acentuada</i>	58	78,40%	68,00%	86,60%
Balonização hepatocitária				
<i>Ausente, mínima ou leve</i>	51	78,50%	67,40%	87,10%
<i>Moderada ou acentuada</i>	14	21,50%	12,90%	32,60%
Esteatose hepática				
<33%	69	93,20%	85,80%	97,40%
>=33%	5	6,80%	2,60%	14,20%
Siderose				
<i>Ausente, mínima ou leve</i>	71	97,30%	91,50%	99,40%
<i>Moderada ou acentuada</i>	2	2,70%	0,60%	8,50%
Dilatação sinusoidal	4	5,30%	1,80%	12,20%
Binucleação hepatocítica	40	54,10%	42,70%	65,10%
Displasia de pequenas células	1	1,30%	0,10%	6,10%
conclusão				

IC: intervalo de confiança, n: número

Na Tabela 12, observam-se outros parâmetros histopatológicos verificados na biópsia hepática. Dentre os itens avaliados, chamam a atenção, pela heterogeneidade da distribuição, o infiltrado portal, com 70 (94,6%) biópsias classificadas em infiltrado moderado ou acentuado, bem como, a atividade de interface, com 64 (86,5%), e a atividade lobular, com 60 (78,4%) casos, também classificadas em moderada ou acentuada. Os doentes com esteatose <33% foram preponderantes na amostra, totalizando 71 casos. Não foi observada displasia de grandes células na amostra em questão.

Resultados

Em relação às características clínicas, chamou a atenção a maior frequência de varizes de esôfago nas categorias Laennec 4b e 4c, de, respectivamente, 63,3% e 68,4%. O mesmo ocorreu com a gastropatia hipertensiva. A ascite, embora associada com a distribuição da classificação Laennec ($p=0,004$), não indicou intensidade percentual maior nas categorias 4B e 4C, sendo quase 50% dos indivíduos distribuídos na categoria Laennec 4A (Tabela 13).

Tabela 13. Distribuição de características clínicas, segundo as categorias da classificação Laennec, avaliadas durante o seguimento clínico. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p-valor)

	3		4A		4B		4C		*p-valor
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Varizes de esôfago	4	18,20%	5	38,50%	14	63,60%	13	68,40%	0,003
Gastropatia hipertensiva	3	13,60%	3	23,10%	11	50,00%	9	47,40%	0,032
Varizes gástricas	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	5,30%	0,427
Hemorragia digestiva alta	0	0,00%	0	0,00%	1	4,50%	1	5,00%	0,835
Ascite	0	0,00%	6	46,20%	4	18,20%	5	23,80%	0,004
Encefalopatia hepática	0	0,00%	2	15,40%	2	9,10%	2	9,50%	0,309
Esplenomegalia	7	41,20%	6	46,20%	13	68,40%	15	83,30%	0,04
Veia porta de calibre aumentado	4	23,50%	2	15,40%	4	21,10%	12	60,00%	0,021

Valor de p baseado no Teste Exato de Fisher

Cada valor de p refere-se à comparação da presença vs. ausência da característica clínica.

Em relação ao MELD score, calculado no período em que foram feitas as coletas das biópsias hepáticas, pacientes classificados como Laennec 4A e 4B obtiveram mediana 7, enquanto aqueles classificados como 4C obtiveram valor 8. Em relação ao MELD-Na, os resultados foram mais heterogêneos. O MELD calculado na data da última consulta também foi homogêneo entre as

Resultados

categorias Laennec (Figura 3, 4 e 5), no entanto, não foi possível estabelecer qualquer relação entre MELD e estádios de Laennec.

Valor de $p=0,127$ (Teste de Kruskal-Wallis)

Figura 3. Distribuição dos valores de MELD da época da biópsia segundo as categorias Laennec

Valor de $p=0,066$ (Teste de Kruskal-Wallis)

Figura 4. Distribuição dos valores de MELD-Na da época da biópsia, segundo as categorias Laennec

Resultados

Valor de $p=0,347$ (Teste de Kruskal-Wallis)

Figura 5. Distribuição dos valores de MELD na última consulta, segundo as categorias Laennec

A Tabela 14 mostra que não foi observada associação estatisticamente significativa entre as categorias da classificação Laennec e a classificação de Child-Pugh ($p=0,231$).

Tabela 14. Distribuição Child-Pugh, segundo as categorias da classificação Laennec. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p-valor)

	4A		4B		4C		*p-valor
	N	%	N	%	N	%	
Child-Pugh							
A	10	90,90%	14	73,70%	18	90,00%	0,231
B	1	9,10%	5	26,30%	1	5,00%	
C	0	0,00%	0	0,00%	1	5,00%	

Valor de p baseado no Teste Exato de Fischer.

Entre os 12 pacientes classificados como Laennec 4A, 25% (ou 3) apresentaram carcinoma hepatocelular, não tendo sido observada associação estatisticamente significativa ($p=0,244$) entre essa complicação e a

Resultados

subclassificação da cirrose. O total de eventos deste carcinoma na presente casuística foi 7 (Tabela 15).

Tabela 15. Distribuição de carcinoma hepatocelular, segundo as categorias da classificação Laennec. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p-valor)

	3		4A		4B		4C		*p-valor
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Carcinoma hepatocelular									
Não	21	95,50%	9	75,00%	16	88,90%	19	95,00%	0,244
Sim	1	4,50%	3	25,00%	2	11,10%	1	5,00%	

Valor de p baseado no Teste Exato de Fischer.

Os óbitos no seguimento ocorreram em um total de 12 indivíduos (15%). Embora a categoria Laennec 4A concentre a maior proporção de óbitos, não houve significância estatística na relação entre o óbito e a distribuição Laennec (Tabela 16).

Tabela 16. Distribuição de informações de óbito, segundo as categorias da classificação Laennec. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p-valor)

Tabela 3 - Perfil de sobrevivência (p-valor)									
	3		4A		4B		4C		*p-valor
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Óbito									
Não	16	69,60%	4	28,60%	12	57,10%	11	52,40%	0,099
Sim	1	4,30%	6	42,90%	2	9,50%	3	14,30%	
Sem informação	6	26,10%	4	28,60%	7	33,30%	7	33,30%	

Valor de p baseado no Teste Exato de Fischer.

A Figura 6 expressa a distribuição do estágio clínico, segundo a classificação Laennec. Nas categorias 4A, 4B e 4C, a frequência de estádios 3 ou 4 variou de 46,2% a 22,7%, sem significância estatística ($p=0,423$).

Resultados

Valor de $p=0,423$ (Teste Exato de Fischer)

Figura 6. Distribuição do estágio clínico, segundo as categorias da classificação Laennec

A Tabela 17 mostra a associação dos outros achados histopatológicos com o estadiamento. Nesse caso, a atividade lobular moderada ou acentuada esteve com maior intensidade entre os indivíduos do estágio 1 (90,9%), estágio 2 (81%) e estágio 3 (56,3%), com significância estatística ($p=0,020$). A binucleação hepatocítica também apresentou heterogeneidade ($p=0,032$), pois 75% dos indivíduos do estágio 3 ou 4 apresentaram esta característica.

Tabela 17. Distribuição do estágio clínico, segundo outros parâmetros de biópsia hepática. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p -valor)

	Est_1		Est_2		Esta_3_4		*p-valor
	N	%	N	%	N	%	
Vasculatura total do septo							
Ausente, mínima ou leve	18	54,50%	14	63,60%	10	58,80%	0,826
Moderada ou acentuada	15	45,50%	8	36,40%	7	41,20%	
Espessura da parede vascular							

continuação

Resultados

Ausente, mínima ou leve	31	93,90%	22	100,00%	17	100,00%	0,496
Moderada ou acentuada	2	6,10%	0	0,00%	0	0,00%	
Diâmetro vascular							
Ausente, mínima ou leve	24	72,70%	20	95,20%	13	81,30%	0,126
Moderada ou acentuada	9	27,30%	1	4,80%	3	18,80%	
Reação ductular							
Ausente, mínima ou leve	18	54,50%	13	61,90%	12	75,00%	0,413
Moderada ou acentuada	15	45,50%	8	38,10%	4	25,00%	
Infiltrado portal							
Ausente, mínima ou leve	2	6,10%	2	9,50%	0	0,00%	0,682
Moderada ou acentuada	31	93,90%	19	90,50%	16	100,00%	
Atividade de interface							
Ausente, mínima ou leve	4	12,10%	3	14,30%	2	12,50%	1
Moderada ou acentuada	29	87,90%	18	85,70%	14	87,50%	
Atividade lobular							
Ausente, mínima ou leve	3	9,10%	4	19,00%	7	43,80%	0,02
Moderada ou acentuada	30	90,90%	17	81,00%	9	56,30%	
Balonização hepatocitária							
Ausente, mínima ou leve	23	79,30%	16	88,90%	11	73,30%	0,548
Moderada ou acentuada	6	20,70%	2	11,10%	4	26,70%	
Esteatose hepática							
<33%	29	87,90%	21	100,00%	16	100,00%	0,137
>=33%	4	12,10%	0	0,00%	0	0,00%	
Siderose							
Ausente, mínima ou leve	31	93,90%	21	100,00%	15	100,00%	0,705
Moderada ou acentuada	2	6,10%	0	0,00%	0	0,00%	
Dilatação sinusoidal							
Não	31	93,90%	21	100,00%	16	94,10%	0,6
Sim	2	6,10%	0	0,00%	1	5,90%	
Binucleação hepatocítica							
Não	20	60,60%	7	33,30%	4	25,00%	0,032
Sim	13	39,40%	14	66,70%	12	75,00%	
Displasia de pequenas células							
Não	33	100,00%	21	100,00%	16	94,10%	0,239
Sim	0	0,00%	0	0,00%	1	5,90%	
conclusão							

Valor de p baseado no Teste Exato de Fischer.

Resultados

Tabela 18. Distribuição de Laennec, segundo outros parâmetros de biópsia hepática. Valores apresentados como frequência absoluta, relativa e nível descritivo (p-valor)

	3		4A		4B		4C		*p-valor
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Vasculatura total do septo									
Ausente, mínima ou leve	14	63,60%	12	85,70%	12	57,10%	7	36,80%	0,04
Moderada ou acentuada	8	36,40%	2	14,30%	9	42,90%	12	63,20%	
Espessura da parede ascular									
Ausente, mínima ou leve	20	95,20%	14	100,00 %	21	100,00 %	19	95,00%	0,85
Moderada ou acentuada	1	4,80%	0	0,00%	0	0,00%	1	5,00%	
Diâmetro vascular									
Ausente, mínima ou leve	18	81,80%	11	91,70%	18	85,70%	12	70,60%	0,453
Moderada ou acentuada	4	18,20%	1	8,30%	3	14,30%	5	29,40%	
Reação ductular									
Ausente, mínima ou leve	13	56,50%	10	83,30%	10	52,60%	11	55,00%	0,487
Moderada ou acentuada	10	43,50%	2	16,70%	9	47,40%	9	45,00%	
Infiltrado portal									
Ausente, mínima ou leve	1	4,30%	1	8,30%	1	5,30%	1	5,00%	0,338
Moderada ou acentuada	22	95,70%	11	91,70%	18	94,70%	19	95,00%	
Atividade de interface									
Ausente, mínima ou leve	1	4,30%	0	0,00%	2	10,50%	7	35,00%	0,012
Moderada ou acentuada	22	95,70%	12	100,00 %	17	89,50%	13	65,00%	
Atividade lobular									
Ausente, mínima ou leve	5	21,70%	0	0,00%	4	21,10%	7	35,00%	0,134
Moderada ou acentuada	18	78,30%	12	100,00 %	15	78,90%	13	65,00%	

continuação

Resultados

Balonização hepatocitária									
Ausente, mínima ou leve	16	88,90%	9	75,00%	13	76,50%	13	72,20%	0,651
Moderada ou acentuada	2	11,10%	3	25,00%	4	23,50%	5	27,80%	
Esteatose hepática									
<33%	22	95,70%	10	83,30%	18	94,70%	19	95,00%	0,609
≥33%	1	4,30%	2	16,70%	1	5,30%	1	5,00%	
Siderose									
Ausente, mínima ou leve	22	95,70%	12	100,00 %	17	94,40%	20	100,00 %	0,825
Moderada ou acentuada	1	4,30%	0	0,00%	1	5,60%	0	0,00%	
Dilatação sinusoidal									
Não	22	95,70%	12	100,00 %	19	95,00%	18	90,00%	0,826
Sim	1	4,30%	0	0,00%	1	5,00%	2	10,00%	
Binucleação hepatocítica									
Não	18	78,30%	4	33,30%	5	26,30%	7	35,00%	0,002
Sim	5	21,70%	8	66,70%	14	73,70%	13	65,00%	
Displasia de pequenas células									
Não	23	100,00 %	12	100,00 %	19	95,00%	20	100,00 %	0,693
Sim	0	0,00%	0	0,00%	1	5,00%	0	0,00%	
conclusão									

Valor de p baseado no Teste Exato de Fischer.

Resultados

Figura 7. Curva ROC e parâmetros diagnósticos para previsão de (a) Laennec 4C e (b) cirrose descompensada

A Tabela 18 apresenta as associações da classificação Laennec com os outros parâmetros histológicos. Foi observada nesta análise significância estatística com vasculatura total do septo ($p=0,040$), a atividade de interface ($p=0,012$) e a binucleação hepatocítica ($p=0,002$). Pacientes com vasculatura do septo moderada ou acentuada foram mais frequentemente categorizados como Laennec 4C (63,2%), ao passo que a atividade de interface ausente, mínima ou leve foi mais comum entre os indivíduos 4C (65%) e, por último, a binucleação hepatocítica foi rara em pacientes Laennec 3 (21,7%).

O escore proposto como neste estudo demonstrou acurácia de 81,2% na previsão do estágio da classificação Laennec 4C e 77,6% na predição de

Resultados

cirrose descompensada. Os parâmetros diagnósticos com intervalo de confiança, incluindo os respectivos pontos de corte e as curvas ROC, estão na Figura 7. Não foi possível fazer correspondência direta entre a classificação Laennec e os estádios clínicos, conforme observado na Figura 6.

Figura 8: Distribuição dos valores de escore clínico-laboratorial, segundo a presença de Laennec 4C

Tabela 19. Análise descritiva das características do score clínico laboratorial estratificada de acordo com a presença de Laennec 4C, incluindo média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil (P25-P75) e nível descritivo

	Não			Sim			*p-valor
	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	(Mín,- Máx)	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	(Mín,- Máx)	
Score Final SFIB	-4,2(±4,8)	-4,5(-8,0--2,0)	(-12,0-7,5)	1,2(±3,4)	1,0(-1,0-3,5)	(-6,0-9,0)	<0,001

*Valor de p baseado no Teste U de Mann-Whitney

Resultados

Na Figura 8 e na Tabela 19, há a representação da distribuição do escore relativamente à classificação Laennec 4C. Houve uma relação estatisticamente significativa, com $p < 0,001$ para essa comparação, com mediana de -4.5 para a ausência de Laennec 4C, com desvio padrão de 4,81, quartil inferior -8 e quartil superior -2. Já a presença de Laennec 4C indicou mediana de 1,17, com quartil inferior de -1 e superior de 3,5.

Figura 9: Distribuição dos valores de escore clínico, segundo o estado da cirrose

Tabela 20. Análise descritiva das características do escore e clínico laboratorial estratificada de acordo com o estado da cirrose, incluindo média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil (P25-P75) e nível descritivo

	Compensada			Descompensada			*p-valor
	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	*p-valor	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Média (±DP)	
Score							
Final	-4,1(±4,4)	-4,0(-8,0-1,0)	(-12,0-5,0)	1,7(±4,7)	2,0(2,0-5,0)	-8,0(±9,0)	<0,001
SFIB							

*Valor de p baseado no Teste U de Mann-Whitney.

Resultados

A Figura 9 e a Tabela 20 mostram a comparação do escore com a cirrose compensada e descompensada, com relação estatisticamente significativa, com $p < 0,001$. Os pacientes com a doença compensada apresentaram mediana de -4, com quartil inferior e superior, respectivamente, em -8 e -1. Já nos casos com o quadro descompensado, a mediana foi 2, com quartil inferior e superior em -2 e 5, respectivamente.

As figuras 8 e 9 demonstram a associação positiva entre o escore clínico-laboratorial com a classificação Laennec 4C e cirrose descompensada.

Tabela 21. Distribuição das medianas e intervalo interquartil das variáveis bioquímicas segundo as categorias da classificação Laennec incluindo nível descritivo

	3	4A	4B	4C	p
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
Albumina	4.3 (4.0-4.6)	4.4 (3.8-4.5)	4.1 (3.8-4.5)	4.2 (4.0-4.4)	0,414
Plaquetas (x1000)	173,5 (129-227)	134 (110-1650)	118 (84-191)	135 (96-141)	0,028*
Hemoglobina	14.9 (12.7-15.6)	15.2 (13.7-15.7)	14.4 (13.0-14.9)	14.5 (13.1-15.3)	0,849
Leucócitos	6.0 (4.3-7.7)	5.4 (4.0-6.3)	5.0 (4.0-6.3)	5.2 (4.7-6.9)	0,629
Neutrófilos	2.7 (1.7-3.6)	2.9 (1.9-3.3)	2.5 (2.0-3.6)	2.8 (2.3-3.4)	0,981
INR	1.0 (1.0-1.1)	1.1 (1.0-1.1)	1.1 (1.0-1.2)	1.2 (1.1-1.2)	0,007**
Bilirrubinas totais	0.8 (.5-1.0)	0.8 (.6-.9)	0.9 (.6-1.1)	0.9 (.6-1.1)	0,564
Bilirrubina direta	0.3 (.2-.4)	0.3 (.2-.4)	0.3 (.2-.5)	0.3 (.3-.4)	0,853
ALT	95 (50-119)	108 (58-126)	96 (55-147)	69 (39-121)	0,687
AST	62 (42-92)	85 (62-121)	84 (49-116)	73 (42-125)	0,396
GGT	110 (54-265)	59 (49-76)	96 (61-112)	128 (78-203)	0,007** *
Fa	73 (60-91)	87 (70-100)	82 (65-105)	94 (76-111)	0,138
Glicose	95 (86-101)	85 (78-98)	96 (88-108)	91 (82-100)	0,211
Colesterol	167 (133-179)	149 (142-153)	152 (132-168)	151 (131-170)	0,768
HDL	46 (40-51)	43 (41-60)	53 (38-64)	44 (37-58)	0,914
LDL	87 (62-114)	81 (67-94)	78 (64-107)	86 (69-96)	0,865
Triglicerídeos	95 (77-143)	87 (71-104)	99 (84-124)	96 (70-155)	0,715
Ureia	33 (25-41)	33 (25-37)	27 (25-33)	31 (25-38)	0,441
Creatinina	0.8 (.7-1.0)	0.8 (.7-.9)	0.7 (.7-.8)	0.8 (.7-.9)	0,158
Na sérico	141 (140-143)	137 (136-141)	141 (140-143)	140 (137-141)	0,05

continua

Resultados

Alfafeto- proteína	6.4 (3.2-10.4)	6.7 (3.3-28.5)	5.8 (3.2-10.0)	8.1 (3.8-31.4)	0,493
-----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-------

Valores de p baseados no teste de Kruskal-Wallis.

* 4c vs. 3 p=0,045; ** 4c vs. 3 p=0,003; *** 4a vs. 3 p=0,027 e 4a vs. 4c p=0,005 (comparações múltiplas ajustadas pelo método de Bonferroni)

Discussão

5. Discussão

5.1 Aspectos Gerais

A cirrose é classificada clinicamente em compensada e descompensada, sendo relevante essa informação para alocação de pacientes na fila de transplante hepático. No entanto, são necessários critérios adicionais para prever o risco de complicações dentro do subgrupo de pacientes com doença compensada. Raciocínio semelhante a este ocorre nas classificações histológicas mais utilizadas para avaliar fibrose hepática: Metavir, Ishak e Sistema Batts^{13,51,54}. Elas classificam a cirrose como último estágio da doença, sem considerar as diferenças de gravidade dentro da cirrose^{50,51,54}. Há, na literatura, principalmente da última década, muitas evidências de uma variabilidade histológica de gravidade capaz de prever desfechos clínicos diferentes na cirrose, demonstrada pela classificação Laennec, que, com base na espessura do septo fibroso e no tamanho dos nódulos, subdivide a cirrose em três grupos (4A, 4B e 4C)^{53,55,57}.

O presente estudo teve como principal objetivo avaliar 80 pacientes portadores de hepatite crônica C com classificação histológica da fibrose Metavir F3 e F4, utilizando a classificação Laennec e, com suporte nesta, comparar os estágios com a gravidade da doença, até que esses iniciassem qualquer tipo de tratamento para hepatite, a fim de prever risco de eventos clínicos relacionados à cirrose. Considerando que não há estudos prévios que tenham avaliado exclusivamente a cirrose por hepatite C para esse fim, é possível compreender a relevância de se fazer esse tipo de análise, haja vista

que a hepatite C ainda é a principal causa de cirrose no Brasil. Também é importante salientar que as etiologias das hepatopatias possuem progressão e resposta aos tratamentos de maneiras distintas, o que torna indispensável serem classificadas separadas. Secundariamente, foram avaliadas outras características encontradas na biópsia hepática e foi desenvolvido um escore com análise detalhada dos parâmetros clínicos-laboratoriais, utilizando as variáveis já claramente envolvidas com hepatopatia crônica.

5.2 Classificação Laennec e relação com os Desfechos Clínicos:

O estudo em questão apresentou distribuição homogênea nos subgrupos Laennec. Foram realizadas comparações desta classificação com as características clínicas da cirrose (Tabela 13), MELD e MELD-Na (figuras 3 e 4), classificação Child-Pugh (Tabela 14) e estádios clínicos (Figura 6), no entanto, não foi possível fazer associação de gravidade clínica com o estágio da classificação Laennec. Isso, provavelmente, se deveu à maior concentração de pacientes com ascite no subgrupo 4A. Provável explicação para esta distribuição seria o perfil de doentes da amostra acompanhados no hospital terciário estudado. Trabalho que fez análise semelhante, publicado em 2012 por Kim *et al.*⁸, com 175 pacientes, avaliou a ocorrência dos seguintes eventos relacionados ao fígado (ERF): cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular e óbito relacionado à doença hepática. Ao final do estudo, foi observado que pacientes com o estágio 4A tinham risco maior de desenvolver ERF em comparação ao estágio 3, sendo 12.5% contra 8.7%, enquanto os pacientes estádios 4b e 4c tiveram um risco significativamente maior do que os

outros grupos, 20.7% e 29.0%, respectivamente⁸. Apesar deste estudo ter um número maior de pacientes, não houve distribuição homogênea entre as diferentes etiologias da cirrose, predominando pacientes com hepatite B, que foram avaliados em conjunto com as demais etiologias, e também com distribuição heterogênea entre as categorias Laennec, o que pode ter levado a um viés de seleção e consequente prejuízo à análise dos dados.

Faltam publicações que tenham estudado separadamente a hepatite C em relação aos desfechos clínicos e à classificação Laennec, no entanto já existem estudos que avaliaram a possível regressão da fibrose, após o tratamento da hepatite C^{56,58}.

Publicação realizada na *Hepatology*, em 2018, por Mauro E *et al.*⁵⁶, estudou um total de 112 receptores de transplante hepático infectados pelo vírus da hepatite C, que atingiram RVS entre 2001 e 2015. Uma biópsia de fígado foi realizada antes do tratamento e 12 meses após a RVS, com o objetivo de investigar regressão da fibrose (redução ≥ 1 estágio METAVIR) após RVS e os fatores associados a recorrência da hepatite C⁵⁶. Ao final do estudo os autores observaram que 67% da coorte apresentou regressão da fibrose, sendo 43% destes receptores com cirrose⁵⁶.

Não foi possível, no presente estudo, considerar risco aumentado de óbitos nos estádios mais avançados de Laennec (tabela 15). O mesmo aconteceu para a avaliação do carcinoma hepatocelular, com maior percentual de ocorrências no subgrupo 4A (Tabela 16). Muito provavelmente, esses achados são atribuídos ao número pequeno de pacientes que evoluíram para óbito e carcinoma hepatocelular nessa amostra. Não houve diferença

estatisticamente significativa entre as análises comparativas nos subgrupos 4A, 4B e 4C de Laennec para essas variáveis.

5.3 Hipertensão Portal e Classificação Laennec

Os parâmetros relacionados à hipertensão portal avaliados neste estudo também foram comparados à classificação Laennec. As variáveis veia porta de calibre aumentado, esplenomegalia e varizes de esôfago tiveram boa associação com a gravidade da classificação Laennec, com o p 0.021, 0.04 e 0.03, respectivamente (Tabela 13). Haja vista que a hipertensão portal traz como consequência as principais complicações clínicas relacionadas à cirrose, como hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia hepática. Esse achado tem grande relevância clínica para o acompanhamento dos pacientes com hepatite C crônica.

Artigo publicado no *Journal of Hepatology*, em 2011, por Kim *et al.*⁵⁵, incluiu 123 pacientes com cirrose, sendo o álcool a etiologia mais frequente de hepatopatia (70.7%), com predomínio do sexo masculino (84.6%). Esses pacientes foram classificados por Laennec e, a seguir, foi avaliada a associação entre os estádios clínicos da cirrose e o gradiente de pressão venosa hepática (GPVH). Os pacientes com hipertensão portal significativa ($\geq 10\text{mmHg}$) tiveram pior grau de fibrose por Laennec. Os achados mais relevantes do estudo foram a expressiva relação com grau de varizes de esôfago e com gravidade da ascite⁵⁵, mostrando, assim, a associação entre a hipertensão portal e complicações na cirrose com a classificação Laennec. No

entanto, semelhante a estudos citados previamente, não houve distribuição homogênea entre os sexos e as etiologias da cirrose.

Estudo similar publicado na *Histopathology*, em 2013, correlacionou o sistema Laennec com pressão portal elevada, por meio dos resultados encontrados, os autores consideraram que a espessura do septo de fibrose, a presença de colágeno no espaço de Disse e de micronódulos foram preditores independentes de pressão portal elevada⁵⁷. Para tal, foram estudados de maneira retrospectiva 104 pacientes com cirrose por várias etiologias, nos quais o gradiente de pressão venosa hepática foi determinado após um mês da realização da biópsia⁵⁷.

Apesar das publicações acima não terem avaliado as etiologias da cirrose separadamente, ambas estudaram um número significativo de casos, com análise de parâmetros hemodinâmicos e histológicos já bem respaldados para o uso no diagnóstico de hipertensão portal, e, semelhante ao encontrado nesse estudo, tiveram boa associação entre a classificação Laennec e hipertensão portal.

5.4 Outros parâmetros avaliados na histologia hepática

Outros parâmetros histológicos da biópsia hepática foram comparados à classificação Laennec (Tabela 18), sendo demonstrada associação positiva entre vasculatura total do septo e binucleação hepatocítica com estádios mais avançados de Laennec, predominando Laennec 4C e Laennec 4B, com p 0.04 e 0.002, respectivamente. Em contrapartida, a atividade de interface teve

associação negativa com a classificação Laennec, sendo mais frequente em Laennec 3 e 4A, com $p < 0.01$ (Tabela 18).

A binucleação dos hepatócitos faz parte da expressão morfológica nuclear da regeneração celular, sendo considerada alteração inespecífica da hepatite crônica ativa. Apesar de também aumentarem em número nos hepatócitos com o progredir da idade, sem necessariamente caracterizar doença. Assim, faz-se necessário associar a outros achados da biópsia hepática para, assim, ser relacionada à fibrose avançada^{59,60}.

O aumento da espessura vascular do septo tem íntima relação com a hipertensão portal, que é observado mesmo em uma fase pré-cirrótica conhecida como cirrose septal incompleta⁶¹. A obliteração de ramos portais ocasionando doença microvascular portal é a lesão básica da hiperplasia nodular regenerativa que pode ocorrer em qualquer doença hepática inflamatória, incluindo as hepatites virais⁶¹. Estudo publicado na Anatomical Record, em 2012, mostrou, por meio da imunomarcagem de colágeno tipo IV em fígados de pacientes idosos falecidos, a presença de agregados de vasos semelhantes a capilares e dúctulos nas bordas do parênquima septal de tratos portais de cirróticos⁶², demonstrando a relação dessa alteração vascular na hipertensão portal e a evolução para a cirrose.

A atividade de interface refere-se ao infiltrado inflamatório periportal, principal manifestação morfológica de atividade de doença hepática, que está presente nos estádios de cirrose nos quais a espessura do septo e tamanho de nódulos não predomine na análise histológica⁶³. Não existem estudos que tenham feito a avaliação da atividade de interface em relação à classificação Laennec, no entanto, estudo publicado na Liver, em 2002⁶⁴, avaliou as biópsias

98 pacientes, e foram realizadas, pelo menos, 2 biópsias no período de seguimento, previamente à realização de terapia antiviral. Os autores observaram como fatores relacionados à progressão da fibrose, além de consumo de álcool e idade da época da infecção, a presença de hepatite de interface no curso da doença, demonstrando, assim, a associação dessa condição com a fibrose hepática⁶⁴.

Os outros parâmetros histológicos mencionados acima aparentemente contribuem, mesmo que secundariamente, na classificação Laennec, na avaliação da cirrose e na hipertensão portal. No entanto, são necessários mais estudos que corroborem esses achados.

5.5 Escore Clínico-Laboratorial e Classificação Laennec

No presente estudo, foi desenvolvido um escore com análise detalhada dos parâmetros clínicos-laboratoriais, utilizando variáveis já claramente envolvidas com hepatopatia crônica, e que teve excelente associação com estádios de fibrose avançada pela classificação Laennec na cirrose por VHC, bem como, a descompensação da cirrose (Figuras 7, 8 e 9). As variáveis laboratoriais incluídas foram número de plaquetas, INR, GGT (Tabela 21). As variáveis clínicas foram varizes de esôfago, veia porta de calibre aumentado, esplenomegalia e ascite (Tabela 13). No estabelecimento desse escore, foram consideradas somente as variáveis que tiveram correspondência estatística com a classificação Laennec previamente avaliadas (tabelas 19 e 20). Esse escore foi desenvolvido com esteio em pesquisa publicada em 2016 por Zhang E. e colaboradores⁶⁵. Participaram desse estudo 604 pacientes com carcinoma

hepatocelular e cirrose por VHB. Esses foram submetidos à ressecção hepática no período de janeiro de 2005 a junho de 2013 e randomizados no grupo de constituição do modelo (n= 304) e grupo-teste (n= 300)⁶⁵. O parâmetro histológico de gravidade utilizado foi a classificação Laennec dividida em 4A, 4B e 4C, e comparado às seguintes variáveis: varizes de esôfago, diâmetro portal, espessura do baço e contagem de plaquetas⁶⁵. O escore foi denominado modelo de escore clínico para o estágio de cirrose hepática, sendo dividido em cirrose ausente ou leve, cirrose moderada e cirrose grave. Esse estudo mostrou boa acurácia, por intermédio de parâmetros clínicos, em prever gravidade da cirrose, quando avaliada pela classificação Laennec⁶⁵. Outro estudo semelhante, também em pacientes com carcinoma hepatocelular, publicado na *Liver International* por Kim Su *et al.*⁶⁶, avaliou o risco de recorrência do tumor após ressecção relativamente à classificação Laennec. Os autores concluíram que esta subclassificação da cirrose é aplicável como preditora de recorrência tardia do tumor nos pacientes com hepatite B⁶⁶.

É importante ressaltar que, na elaboração do escore sugerido neste estudo, os parâmetros laboratoriais INR e plaquetas já são mais claramente envolvidos com a função hepática e hipertensão portal, respectivamente, justificando o uso desses exames. Considerando a GGT exame inespecífico para lesão hepática, se faz necessário um detalhamento maior da utilização desse dado.

A GGT encontra-se na membrana celular de muitos tecidos, incluindo rim, ducto biliar, pâncreas, vesícula biliar, baço, coração, cérebro e vesícula seminal. Ela é, pois, envolvida com a transferência de aminoácidos através da membrana celular e no metabolismo do leucotrieno, com a consequente

preservação da homeostase intracelular, protegendo contra o estresse oxidativo. Com efeito, tem sensibilidade para o diagnóstico e prognóstico da doença hepática, além da associação com a fosfatase alcalina para doenças biliares⁶⁷. Mais recentemente, tem sido relacionada a doenças cardiovasculares, como um marcador de investigação do risco cardiovascular. Possui também forte associação com a Síndrome Metabólica e NAFLD⁶⁷. Em se tratando das hepatopatias crônicas pelo vírus das hepatites B e C, também existem estudos que relacionam a GGT, principalmente, à evolução da fibrose. Em artigo⁶⁸ publicado em 2018 por Lee *et al.*, realizou-se comparação da elastografia hepática por fibroScan com marcadores bioquímicos, dentre eles, FIB4, APRI e a razão da GGT pelo número de plaquetas (GPR) nos pacientes com VHB. O FIB-4 e o GPR foram considerados bons marcadores para avaliação da gravidade da fibrose hepática⁶⁸. Estudo publicado em 2004, pela Escola Paulista de Medicina de São Paulo⁷⁰, teve como objetivo avaliar a relação da GGT com fatores clínicos, bioquímicos e histológicos nos pacientes portadores de hepatopatia crônica pelo vírus da hepatite C, considerando a frequência na qual são observados níveis elevados de GGT nesses doentes. Em conclusão, concordando com outros estudos, os autores consideraram a GGT – isoladamente ou em associação com outros testes bioquímicos – um marcador substituto para avaliação de fibrose na hepatite C^{69,73}.

Em resumo, o escore clínico-laboratorial pode ser considerado uma possível ferramenta para prever risco de complicações clínicas relacionadas à cirrose nos pacientes com hepatite C crônica, demonstrando, também, boa associação com estádios histológicos mais avançados na cirrose.

5.6 Limitações e perspectivas futuras

As principais limitações desse estudo estão relacionadas à distribuição dos pacientes em relação às complicações da cirrose, principalmente no que tange a ocorrência de ascite, o que interferiu na avaliação dos estádios clínicos, em consequência da maior concentração de pacientes no subgrupo Laennec 4A, interferência esta que permaneceu na tentativa de agrupar os estádios clínicos 3 e 4. Não foi possível prever os desfechos clínicos na cirrose por hepatite C. Ocorreu, no entanto, por intermédio do escore clínico-laboratorial, a possibilidade de mostrar que a classificação Laennec na hepatite C tem relação com as alterações de parâmetros clínicos e laboratoriais, já bem conhecidos, bem como, a associação positiva com hipertensão portal e risco de descompensação da cirrose, auxiliando, com base nisso, na avaliação dos pacientes, objetivando melhores estratégias terapêuticas de acordo com a gravidade da cirrose.

Estudos multicêntricos envolvendo o acompanhamento dos pacientes com hepatite C crônica com biópsia hepática pré e pós-tratamento, certamente, contribuirão para verificar a relação entre a classificação Laennec e os desfechos clínicos, relação esta já comprovada na hepatite B. E, principalmente, para mostrar, como já mencionado em alguns estudos, que as alterações histológicas relacionadas à cirrose são dinâmicas e modificáveis com possibilidade de progressão ou regressão, dependendo de fatores relacionados à angiogênese e ao processo de fibrose, que têm papel, também,

Discussão

na patogênese da hipertensão portal, sendo o tratamento um fator capaz de contribuir para a melhora evolutiva da cirrose^{71,72,74}.

Conclusão

6. Conclusão

- Nesta pesquisa, os parâmetros calibre aumentado da veia portal, esplenomegalia e varizes de esôfago foram utilizados para avaliação de hipertensão portal e mostraram boa associação com a classificação Laennec nos pacientes com cirrose por hepatite C.
- Das outras características histológicas de análise da fibrose na biópsia hepática, notou-se uma correlação positiva entre vasculatura total do septo e binucleação hepatocítica com a classificação Laennec, bem como foi detectada correlação negativa desta com a hepatite de interface.
- Houve excelente correlação entre o escore clínico-laboratorial com a classificação Laennec 4C e com a descompensação da cirrose, o que pode auxiliar nas estratégias terapêuticas nos pacientes com cirrose por hepatite C, após validação desse escore em estudos subsequentes.
- São necessários estudos multicêntricos e prospectivos que possam associar a classificação Laennec com os desfechos clínicos na cirrose pela hepatite C.

Referências Bibliográficas

9. Referências Bibliográficas

1. Global hepatitis report. 2017. Geneva: WHO; 2017 (<https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>, accessed 20 May 2020)
2. Ferreira PRA, Brandão-Mello CE, Estes C, Gonçalves Júnior FL, Coelho HSM, Razavi H, et.al. Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2015; 19 (4): 363-8
3. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, Dusheiko G, et al. Lancet Gastroenterology and Hepatology Commissioners. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology e Hepatology Commission. Lancet Gastroenterology and Hepatology 2019; 4 (2): 135-184
4. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. Volume 50, nº 17, julho de 2019.
5. Polaris Observatory VHC Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterology and Hepatology 2017; 2 (3): 161-76
6. Laennec RTH. Traité de l' Auscultation Médiante, et des Maladies des Poumons et du Coeur. Paris: Brosseau & Chaudé; 1819.
7. Star SP, Raines D. Cirrhosis: Diagnosis, Management, and Prevention. American Family Physician 2011; 84 (12): 1353-9

Referências Bibliográficas

8. Kim SU, Oh HJ, Wanless IR, Lee S, Han KH, Park YN. The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2012; 57 (3): 556-63
9. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, Valsecchi MG. Clinical stages of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology* 2018; 68 (3): 563-576
10. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathology and Laboratory Medicine* 2000; 124 (11): 1599-1607.
11. Hytioglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et.al. Beyond "Cirrhosis": a Proposal From the International Liver Pathology Study Group. *American Journal of Clinical Pathology* 2012; 137 (1): 5-9
12. Kim SU, Oh HJ, Wanless IR, Lee S, Han KH, Park YN. The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2012; 57 (3): 556-63
13. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *American Journal of Surgical Pathology* 1995; 19 (12): 1409-1417
14. Almpanis Z, Demonakou M, Tiniakos D. Evaluation of liver fibrosis: "Something old, something new...". *Annals of Gastroenterology* 2016; 29 (4): 445-453

Referências Bibliográficas

15. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. British Society of Gastroenterology. Gut 1999; 45 (Suppl IV): IV1-IV11
16. Kim MY, Jeong WK, Baik SK. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. World Journal of Gastroenterology 2014; 20 (15): 4300-4315
17. Wang W, Li J, Pan R, Sileng A, Liao C. Association of the Laennec staging system with degree of cirrhosis, clinical stage and liver function. Hepatology Internacional 2015; 9 (4): 621-6
18. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now There Are Many (Stages) Where Before There Was One: In Search of a Pathophysiological Classification of Cirrhosis. Hepatology 2010; 51 (4): 1445-1449
19. Holmberg SD, Lu M, Rupp LB, Lamerato LE, Moorman AC, Vijayadeva V, et.al. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. Clinical Infectious Diseases 2013; 57(2): 24-6
20. European Association for Study of Liver, 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 2015; 63 (1): 237-64
21. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. Gastroenterology 2012; 142 (6): 1293–1302
22. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, Multivirc Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with

Referências Bibliográficas

- hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet* 2001; 357(9262): 1069-75
23. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et.al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45(4): 846-54
24. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *Journal of Hepatology* 2013; 59(2): 236-42
25. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et.al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterology* 2007; 15; 7:40
26. 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; 53(3): 726-36
27. Calès P, Boursier J, Ducancelle A, Oberti F, Hubert I, Hunault G, et.al. Improved fibrosis staging by elastometry and blood test in chronic hepatitis C. *Liver International* 2014; 34 (6): 907-17
28. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21 (41): 11567-83.
29. Lubner, GM, Pickhardt PJ. Multidetector computed tomography for assessment of hepatic fibrosis. *Clinical Liver Disease (Hoboken)* 2018; 11 (6): 156-161.

Referências Bibliográficas

30. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging* 1991; 13 (2): 111–134
31. Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, de Campos Mazo DF, Pessoa MG, Oliveira CP, et.al. Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics* 2017; 72 (9): 516-25
32. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, de Lédinghen V. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51 (3): 828-35
33. Paranaguá-Vezozzo DC, Andrade A, Mazo DFC, Nunes V, Guedes AL, Ragazzo TG, et.al. Concordance of non-invasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. *World Journal of Hepatology* 2017; 9 (8): 436-42
34. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et.al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver International* 2013; 33 (8): 1138-47
35. Zaleska-Dorobisz U, Pawluś A, Kucharska M, Inglot M. SWE elastography in assessment of liver fibrosis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2015; 69: 221-6
36. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et.al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in

Referências Bibliográficas

- staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13 (3): 440-451.e6.
37. Paternostro R, Reiberger T, Bucsics T. Elastography-based screening for esophageal varices in patients with advanced chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology* 2019; 25 (3): 308-329
38. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 743-752.
39. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery Society* 1973; 60 (08): 646–649
40. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19 (6): 1513-20
41. Kok B, Abraldes JG. Child-Pugh Classification: Time to abandon? *Seminars in Liver Disease* 2019; 39 (1): 96-103.
42. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et.al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33 (2): 464-70
43. Klein KB, Stafinski TD, Menon D. Predicting survival after liver transplantation based on pre-transplant MELD score: a systematic review of the literature. *PLOS One* 2013; 8 (12): e80661

Referências Bibliográficas

44. Daniel WW, Cross CL. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences, 10th Edition, John Wiley & Sons, New York, 2013.
45. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression, 2nd Ed. Chapter 5, John Wiley and Sons, New York, NY, pp. 160-164, 2000.
46. Zhou XH, NA Obuchowski, DK McClish. Statistical methods in diagnostic medicine, New York: Wiley, 2002.
47. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ (Eds). Statistics with confidence, 2nd ed. BMJ Books, 2000.
48. Mercaldo ND, Lau KF, Zhou XH. Confidence intervals for predictive values with an emphasis to case-control studies. *Statistics in Medicine* 26: 2170-2183, 2007
49. Gayotto LCdC, Alves VAF. Gayotto – doenças do fígado e vias biliares. 2ª edição. São Paulo (São Paulo): Atheneu. 2001.
50. Pérez-Tamayo R. Cirrhosis of the liver: a reversible disease? *Pathology Annual* 1979; 14 (2): 183-213
51. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24 (2): 289-93.
52. Kumar M, Sakhuja P, Kumar A, Manglik N, Choudhury A, Hissar S, et al. Histological subclassification of cirrhosis based on histological-haemodynamic correlation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008; 27(9): 771-9
53. Tsochatzis E, Bruno S, Isgro G, Hall A, Theocharidou E, Manousou P, et.al. Collagen proportionate area is superior to other histological

Referências Bibliográficas

- methods for sub-classifying cirrhosis and determining prognosis. *Journal of Hepatology* 2014; 60 (5): 948–54.
54. Ishak, K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, de Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 1995; 22 (6): 696-699.
55. Kim MY, Cho MY, Baik SK, Park HJ, Jeon HK, Im CK, Won CS, et al. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2011; 55 (5): 1004-9.
56. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño MC, Hernández-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2018; 67: 1683-94.
57. Rastogi A, Maiwall R, Bihari C, Ahuja A, Kumar A, Singh T, Wani ZA, Sarin SK. Cirrhosis histology and Laennec staging system correlate with high portal pressure. *Histopathology* 2013; 62 (5): 731-41
58. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine* 2008; 149: 399-403.
59. Soares JO, Ramalho F, Baptista A, de Moura M C. Aspectos Histológicos do Fígado nos Portadores Assintomáticos do Antígeno de Superfície da Hepatite B (AgHBs). *Acta Médica Portuguesa* 1981; 3: 23.
60. Suriawinata A A, Thung S N. *Liver Pathology: an atlas and concise guide*. 2011.

Referências Bibliográficas

61. Roskams T, Baptista A, Bianchi L, Burt A, Callea F, Denk H, et.al. Histopathology of portal hypertension: a practical guideline. *Histopathology* 2003; 42 (1): 2-13
62. Mak KM, Chu E, Lau KHV, Kwong AJ. Liver Fibrosis in Elderly Cadavers: Localization of Collagen Types I, III, and IV, α -Smooth Muscle Action, and Elastic Fibers. *The Anatomical Record* 2012; 295: 1159-1167.
63. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological Findings in Chronic Hepatitis C With Autoimmune Features. *Hepatology* 1997; 26 (2): 459-466.
64. Laggin LM, Westin J, Svensson E, Aires N, Dhillon AP, Lindh M, Wejstal R, Norkrans G. Progression of fibrosis in untreated patients with hepatitis C virus infection. *Liver* 2002; 22: 136-144.
65. Zhang EL, Zhang ZY, Wang SP, Xiao ZY, Gu J, Xiong M, et.al. Predicting the severity of liver cirrhosis through clinical parameters. *Journal of Surgical Research* 2016; 204 (2): 274-81.
66. Kim SU, Jung KS, Lee S, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et.al. Histological subclassification of cirrhosis can predict recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2014; 34 (7): 1008-1017.
67. Dillon JF, Miller MH. Gamma glutamyl transferase “To be or not to be” a Liver function test? *Annals of Clinical Biochemistry* 2016; 53 (6): 629-31.
68. Lee J, Kim MY, Kang SH, Kim J, Uh Y, Yoon KJ, Kim HS. The gamma-glutamyl transferase to platelet ratio and the FIB-4 score are noninvasive markers to determine the severity of liver fibrosis in chronic hepatitis B infection. *British Journal of Biomedical Science* 2018; 75 (3):128-132.

Referências Bibliográficas

69. Hu YC, Liu H, Liu XY, Ma LN, Guan YH, Luo X, Ding XC. Value of gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio in diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23 (41): 7425-32.
70. Silva ISS, Ferraz ML, Perez RM, Lanzoni VP, Figueiredo VM, Silva AE. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19 (3): 314–18.
71. Xu B, Lin L, Guo Q, Liu Y, Wang H, Zhou X, et.al. Long-term lamivudine treatment achieves regression of advanced liver fibrosis/cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015; 30 (2): 372-8.
72. Sun YM, Chen SY, You H. Regression of liver fibrosis: evidence and challenges. *Chinese Medical Journal* 2020; 133 (14).
73. Everhart JE, Wright EC. Association of γ -glutamyl transferase (GGT) activity with treatment and clinical outcomes in chronic hepatitis C (VHC). *Hepatology* 2013; 57 (5): 1725–33.
74. Hytioglou P. Theise ND. Regression of human cirrhosis: an update, 18 years after the pioneering article by Wanless et al. *Virchows Archiv* 2018; 473 (1): 15-22.