

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
FACULDADE DE MEDICINA  
ESPECIALIZAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA



ARTURO FERNANDO RUESTA CÓRDOVA

“AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA  
TRANSITÓRIA E DO PARÂMETRO DE ATENUAÇÃO CONTROLADO  
POR FIBROSCAN® EM PACIENTES COM HEPATITE VIRAL C  
CRÔNICA TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA COM  
RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA”

NITERÓI 2018

ARTURO FERNANDO RUESTA CÓRDOVA

“AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA  
TRANSITÓRIA E DO PARÂMETRO DE ATENUAÇÃO CONTROLADO  
POR FIBROSCAN® EM PACIENTES COM HEPATITE VIRAL C CRÔNICA  
TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA COM RESPOSTA  
VIROLÓGICA SUSTENTADA”.

Monografia apresentada ao Programa  
de Pós-graduação da Faculdade de  
Medicina da Universidade Federal  
Fluminense como parte dos requisitos  
necessários à conclusão do Curso de  
Pós-graduação (lato sensu)  
Especialização em Gastroenterologia

Orientadora:

Professora Thais Guaraná de Andrade

NITERÓI 2018

R921 Ruesta Córdova, Arturo Fernando  
Avaliação dos resultados da elastografia hepática transitória e do parâmetro de atenuação controlado por Fibroscan® em pacientes com hepatite viral C crônica tratados com antivirais de ação direta com resposta virológica sustentada / Arturo Fernando Ruesta Córdova.- Niterói: 2018.  
55f.

Orientador: Thais Guaraná de Andrade.

Monografia (Especialização em Gastroenterologia)-  
Universidade Federal Fluminense, Faculdade de  
Medicina, 2018.

1.Técnicas de Imagem por Elasticidade. 2. Hepatite C Crônica. 3. Antivirais. 4.Fígado Gorduroso. 5. Varizes Esofágicas e Gástricas I. Título.

CDD 616.3

RUESTA CÓRDOVA, ARTURO FERNANDO

**“AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA  
TRANSITÓRIA E DO PARÂMETRO DE ATENUAÇÃO CONTROLADO POR  
FIBROSCAN® EM PACIENTES COM HEPATITE VIRAL C CRÔNICA  
TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA COM RESPOSTA  
VIROLÓGICA SUSTENTADA”.**

Monografia apresentada ao Programa  
de Pós-graduação da Faculdade de  
Medicina da Universidade Federal  
Fluminense como parte dos requisitos  
necessários à conclusão do Curso de  
Pós-graduação (lato sensu)  
Especialização em Gastroenterologia.

Aprovada em \_\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup> Thaís Guaraná de Andrade  
Orientadora

---

Prof. Jorge Mugayar Filho

---

Prof<sup>a</sup>. Beatriz Nunes Biccás

---

Prof<sup>a</sup>. Priscila Pollo Flores

NITERÓI  
2018

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Rosita Córdova Palacios e Guillermo Ruesta Zeta, meu irmão Carlos Pavel Ruesta Córdova, meus sobrinhos Matias e Rafaella, e meus grandes amigos brasileiros que formaram parte de minha família aqui.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais Rosa Alcira Córdova e Guillermo Ruesta Zeta pelo amor, pelo apoio incondicional e por sempre acreditarem em mim.

À professora Thaís Guaraná, minha professora e orientadora da monografia, obrigado pela confiança depositada e por ter se tornado uma fonte de inspiração profissional durante minha formação.

Aos professores Jorge Mugayar Filho, Beatriz Nunes Biccás, Eliane Bordalo Cathalá Esberard, Agostinho Soares da Silva, Márcia Henriques de Magalhães Costa, Priscila Pollo Flores, Cristiane Palombo, Marcelo Neves, Alessandro Severo e Ângela Carvalho, obrigado por seus ensinamentos, pelo apoio, compreensão e carinho que sempre me transmitiram e por serem muito importantes na minha vida acadêmica e na vivência dessa etapa inesquecível.

Aos meus companheiros e amigos Rodrigo Badin, Livia Hall, Marcella Rezende, Isabelle Quinan, Cynara Machado, Rafael Neves, Ricardo Suarez, residentes e especializandos da GASTRO-UFF, que foram pessoas incríveis comigo, obrigado pela amizade e parceria do dia a dia.

E a todos aqueles que direta ou indiretamente também fizeram parte da minha formação, enfermeiras(os), técnicas(os), e pessoal de apoio administrativo dos ambulatórios, enfermaria e do hospital em geral.

Para todos vocês, meus sinceros e cordiais agradecimentos.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O Fibroscan® é um método não invasivo com alta reprodutibilidade e validado para avaliação da elasticidade pela elastografia hepática transitória (EHT) e da esteatose hepática através da medida do parâmetro de atenuação controlado (CAP). O surgimento dos antivirais de ação direta (DAAs) para o tratamento dos pacientes com hepatite viral C crônica (HCC) permitiu obter resposta virológica sustentada (RVS) em mais do 90% dos casos. Neste cenário, a elastografia por Fibroscan® passou a ter papel de destaque, permitindo avaliação hepática não invasiva pré e pós-tratamento. **OBJETIVOS:** Avaliar os valores da EHT e do CAP (Fibroscan®), no pré e pós-tratamento, dos pacientes tratados com DAAs para HCC e que obtiveram RVS, no ambulatório de hepatologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. Descrever características gerais, perfil laboratorial e escores de Child-Turcotte-Pugh (CTP) e MELD no pré e pós-tratamento. Avaliar predição da presença de varizes esofágicas (VZE) pela EHT e comparar os resultados com evidências científicas atuais. **MÉTODOS:** Estudo observacional retrospectivo descritivo, com dados pré e pós-tratamento obtidos através dos prontuários dos pacientes com RVS tratados com os DAAs entre outubro de 2015 e julho de 2017. Foram considerados resultados da EHT através do Fibroscan®, utilizando os pontos de corte estabelecidos por Castéra, et al., e correlacionados com o grau de fibrose do escore METAVIR para hepatite C crônica (F0-F4). Foram utilizadas medidas do CAP correlacionadas com a classificação de Sasso, et al., para esteatose hepática. Obtiveram-se características gerais, clínicas, laboratoriais e os escores de CTP e MELD pré e pós-tratamento. Foram incluídos resultados das endoscopias digestivas altas (EDA) sobre a presença de VZE para pacientes com cirrose compensada. Os resultados foram analisados no programa estatístico SPSS, com significância estatística para valor  $p < 0,05$  através do Teste de Wilcoxon. **RESULTADOS:** Dos 165 pacientes incluídos, 157 foram avaliados. Destes 67,5% (106) são do sexo feminino e 32,5% (51) do sexo masculino, com idade média de 58 anos (DP:50-66). Os genótipos 1 e 3 foram os mais prevalentes. O valor da média da EHT através do Fibroscan® no pré-tratamento foi de 20,15 kPa (DP:8,91- 31,39) e de 16,03 kPa (DP:5,14-26,92) na semana 24 pós-tratamento ( $p < 0,05$ ), com redução deste valor em 43% dos pacientes. Considerando a estratificação da elasticidade hepática pelos pontos de corte de Castéra, et al., no pré-tratamento 2% dos pacientes foram classificados como METAVIR F1; 3% F2; 22% F3 e 73% F4. Após tratamento, a classificação foi 8% F0; 11% F1; 17% F2; 13% F3 e 51% F4, com redução de pelo menos um grau de rigidez hepática em 43% dos pacientes. Ao avaliar a medida do CAP, observou-se o aumento deste valor em 33% dos pacientes, com média de 219,31 dB/m (DP:160,3-278,32) no pré-tratamento para 230,01 dB/m (DP:163,61-296,41) na semana 24 pós-tratamento. Houve aumento de pelo menos um grau de esteatose pela classificação de Sasso et al. ( $p = 0,009$ ). Observou-se normalização dos valores da ALT/TGP em 99% dos pacientes, com valores das médias de 102,17 U/L (DP:57,34-146,97) no pré e 32,36 U/L (DP:14,86-49,86) no pós-tratamento ( $p < 0,05$ ). Os valores das médias da hemoglobina tiveram uma redução de 13,61 g/dL (DP:12,27-14,95) no pré-tratamento para 12,55 g/dL (DP:10,99-14,11) no pós-tratamento em 78% dos pacientes ( $p < 0,05$ ). Ao avaliar os escores de CTP e MELD nos pacientes com cirrose hepática, não houve melhora significativa da função hepática. Observou-se a presença de VZE em 43 do total de pacientes incluídos. Destes, 31 (88%) tinham cirrose hepática compensada, com valores na EHT  $> 20$  kPa em combinação ao número de plaquetas  $< 150000/\text{mm}^3$ , representando uma estimativa de risco O.R. de 1,89 (IC95%:0,82-10,7), com uma relação direta entre as variáveis. **CONCLUSÃO:** Nesse estudo na avaliação hepática através do Fibroscan® observou-se a redução da medição da rigidez hepática através da EHT e do provável aumento de esteatose hepática quando correlacionado com os valores do CAP na semana 24 pós-tratamento no grupo de pacientes avaliado. Da mesma forma, a EHT por Fibroscan® associada à contagem de plaquetas foi eficiente na predição da presença de VZE em pacientes com cirrose compensada, em concordância com as evidências científicas disponíveis na literatura internacional.

**Palavras-chave:** elastografia transitória, elasticidade hepática, Fibroscan®, hepatite viral c crônica, antivirais de ação direta, esteatose hepática, parâmetro de atenuação controlado, varizes esofágicas.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The Fibroscan® is a non-invasive method with high reproducibility and validated to liver stiffness measurement through the hepatic transient elastography (TE) and the evaluation of hepatic steatosis through the controlled attenuation parameter (CAP) too. The advent of direct-acting antiviral agents (DAAs) for the treatment of patients with chronic hepatitis C (HCV) showed a sustained virologic response (SVR) around 90% of cases. In this scenario, the elastography by Fibroscan® started to play a leading role, allowing non-invasive hepatic evaluation pre and post-treatment. **OBJECTIVES:** The aim of present study was to evaluate the values of TE and CAP through Fibroscan® in the pre and post-treatment, in patients treated with DAAs for chronic hepatitis C that had SVR, in outpatient hepatology clinic at Antonio Pedro University Hospital. Describe general patient's characteristics, the laboratory biochemical values and the Child-Turcotte-Pugh (CTP) and MELD scores. Evaluate the prediction of the presence of esophageal varices (VE) in compensated cirrhotic patients through the TE and compare the results with actual scientific evidence. **METHODS:** Observational retrospective and descriptive study, where information was obtained from the patient's clinical histories, we collected data from patients treated with DAAs for chronic hepatitis C and SVR, registering between October 2015 until July 2017. The results of TE measures with Fibroscan® using the same cut-off for TE like Castéra, et al., were correlated with the fibrosis stage according of the METAVIR scoring system for Chronic Hepatitis C (F0-F4). CAP values were correlated with the Sasso, et al., classification for hepatic steatosis. The general, clinical and laboratory characteristics of these patients, the CTP and MELD scores were calculated at the beginning and 6 months after treatment. Finally we looked for the presence of VE in the upper gastrointestinal endoscopy (UGE) reports of the patients with compensated cirrhosis. The results were analyzed afterwards in SPSS statistical program, to obtain the statistical significance with  $p < 0.05$  using the Wilcoxon Test. **RESULTS:** Of 165 patients included in this study, 157 were evaluated. 67,5% (106) patients were female and 32,5% (51) males, with a mean age of 58 (PD:50-66) years old. Genotype 1 and 3 were the most prevalent. The mean value of TE measures through Fibroscan® in the pre-treatment was 20.15 kPa and 16.03 kPa at week 24 post-treatment ( $p < 0,05$ ), observing the reduction of this value in 43% of the patients. Considering the stratification of liver stiffness measurement by the criteria and cutoff points of Castéra, et al., in the pre-treatment, 2% of patients were classified as METAVIR F1; 3% F2; 22% F3 and 73% F4 and in the post-treatment, the patients became 8% F0; 11% F1; 17% F2; 13% F3 and 51% F4, with at least reduction of one stage of liver stiffness after treatment in 43% of the patients. When evaluating the CAP measurement, it was observed an increase in this value in 33% of the patients, with a mean of 219.31 dB/m in the pre-treatment to 230.01 dB/m at week 24 post-treatment. There were an increase of at least one stage of hepatic steatosis by the classification of Sasso, et al., in 33% of the patients ( $p = 0,009$ ). In the laboratory values, normalization of ALT/TGP transaminase values was observed in 99% of patients, with mean values of 102.17 (PD:57,34-146,97) U/L in the pre and 32.36 (PD:14,86-49,86) U/L in the post-treatment, with statistical significance ( $p < 0,05$ ). The values of hemoglobin had a reduction of the mean value from 13.61 (PD:12,27-14,95) g/dL in the pre to 12.55 (PD:10,99-14,11) g/dL in the post-treatment in 78% of the patients, with statistical significance ( $p < 0,05$ ). When evaluating CTP Classification and MELD Score in patients with hepatic cirrhosis, there wasn't an improvement with no statistical significance. The presence of VE was observed in 43 of the patients included in the study, where 31 (88%) of them had compensated hepatic cirrhosis, with EHT values  $> 20$  kPa in combination with platelet counts  $< 150000/\text{mm}^3$ , presenting a risk estimate or odds ratio OR of 1.89 (95% CI: 0.82-10.7), showing a direct relation between those variables for this group. **CONCLUSION:** In this study the Fibroscan® has demonstrated the liver stiffness measurement reduction by TE as well as the probably increase in hepatic steatosis when correlated with CAP at week 24 post-treatment. Also the TE through Fibroscan® associated with platelet counts was efficient in predicting the presence of VE in patients with compensated cirrhosis, which agrees with the scientific evidence in the international literature.

**Keywords:** transient elastography, liver stiffness, Fibroscan®, chronic hepatitis C, direct-acting antiviral agents, hepatic steatosis, controlled attenuation parameter, esophageal varices.



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	I
2. HIPÓTESIS .....	III
3. OBJETIVOS.....	IV
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	V
4.1. Hepatite Viral C Crônica .....	V
4.2. Antivirais de Ação Direta .....	VI
4.3. Classificação Child-Turcotte-Pugh e escore MELD.....	VII
4.4. Elastografia hepática transitória através do Fibroscan®.....	VIII
4.5. Parâmetro de atenuação controlado (CAP) na Esteatose Hepática através do Fibroscan®.....	XIII
4.6. Elastografia hepática transitória através do Fibroscan® como preditor de varizes esofágicas.....	XIV
5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	XVI
5.1. Elastografia hepática transitória através do Fibroscan®.....	XVI
5.2. Elastografia hepática transitória, marcadores laboratoriais, classificação Child-Turcotte-Pugh e escore MELD.....	XVIII
5.3. Elastografia hepática transitória na hepatite viral C crônica no cenário nacional.....	XIX
5.4. Parâmetro de atenuação controlado (CAP) na esteatose hepática através do Fibroscan®.....	XIX
5.5. Elastografia hepática transitória na predição de Varizes Esofágicas.....	XX
6. METODOLOGIA.....	XXII
6.1. Pacientes.....	XXII
6.1.1. Critérios de inclusão .....	XXII
6.1.2. Critérios de exclusão.....	XXIII
6.2. Métodos.....	XXIV
7. RESULTADOS.....	XXVI
8. DISCUSSÃO.....	XXXII
9. CONCLUSÕES.....	XXXV
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	XXXVI
11. ANEXO.....	XL

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-HCV	Anticorpos anti-HCV
AGA	Associação Americana de Gastroenterologia
AFP	Alfafetoproteína
ALB	Albumina
ALT/TGP	Alanina aminotransferase
AASLD	Associação Americana para estudo de doenças hepáticas
AST/TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
ALT/TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
BT	Bilirrubina total
BD	Bilirrubina direta
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde
CAP	Parâmetro de atenuação controlado
C	Creatinina sérica
CHC	Carcinoma hepatocelular
CTP	Classificação de Child-Turcotte-Pugh
dB/m	decibéis por metro
DAA	Antivirais de Ação Direta
DCV	Daclatasvir
DM 2	Diabetes mellitus tipo 2
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DHCAC/cACLD	Doença hepática crônica avançada compensada
EDA	Endoscopia digestiva alta
E	Especificidade
EHNA	Esteato-hepatite não alcoólica
EHT	Elastografia Hepática Transitória
E-RNM	Elastografia por Ressonância Magnética
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gama-glutamil Transferase
Gent	Genótipo
GPVH/HVPG	Gradiente da pressão venosa hepática
HCV-RNA	Ácido ribonucleico do HCV
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HCC	Hepatite C Crônica
HDA	Hemorragia digestiva alta
HTP	Hipertensão Portal
HPCS/CSPH	Hipertensão Portal Clinicamente Significativa
HUAP	Hospital Universitário Antônio Pedro
INR	Índice Internacional Normalizado
IMC	Índice de Massa Corpórea
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva

IRC	Insuficiência renal crônica
IQR	Intervalo Interquartil
IQR/M	Intervalo interquartil mediana
kPa	Unidades de Quilopascal(is)
kg	Quilograma(s)
LSN	Limite superior da normalidade
mEq	Miliequivalente(s)
mmHg	Milímetro(s) de Mercúrio
mg	Miligrama(s)
MS	Ministério da Saúde
Mec	Matriz extracelular
MELD	Escala do modelo para doença hepática terminal
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
OMS	Organização Mundial da Saúde
Plaq	Plaquetas
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR-RNA	Reação em cadeia de polimerase para detecção do RNA viral
PEG-IFN	Alfapeguinterferona
PP	Pressão portal
RBV	Ribavirina
RVS	Resposta virológica sustentada
SIM	Simeprevir
S	Sensibilidade
SOF	Sofosbuvir
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TdR	Taxa de sucesso
TP	Atividade do Tempo de protrombina
USG	Ultrassonografia
UFF	Universidade Federal Fluminense
VO	Via oral
VZE	Varizes Esofágicas

**LISTA DE QUADROS E TABELAS**

Quadro 1.	Classificação Child-Turcotte-Pugh.....	VIII
Quadro 2.	Correlação entre o escore METAVIR e os valores da EHT através do Fibroscan® expressos em quilopascals (kPa).....	IX
Tabela 1.	Características gerais dos pacientes ao início do tratamento.....	XXVIII
Tabela 2.	Comparação dos valores laboratoriais pré e pós-tratamento.....	XXIX
Tabela 3.	Comparação das medidas da Elastografia hepática transitória e do CAP através do Fibroscan® pré e pós-tratamento.....	XXIX
Tabela 4.	Comparação da classificação Child-Turcotte-Pugh e escore MELD pré e pós-tratamento.....	XXIX
Tabela 5.	Estimativa de risco da presença de varizes esofágicas.....	XXX

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1.	Equipamento Fibroscan®.....	X
Figura 2.	Tipos de transdutores.....	X
Figura 3.	Princípio de funcionamento da elastografia hepática transitória através do Fibroscan®.....	XI
Figura 4.	Diagramação da tela do Fibroscan®.....	XII
Figura 5.	CAP - Parâmetro de Atenuação Controlado através do Fibroscan®.....	XIV

**LISTA DE GRÁFICOS**

- Gráfico 1. Porcentagem dos pacientes da comparação do grau de fibrose pelo Escore METAVIR correlacionado com os valores da elastografia hepática transitória para hepatite viral C crônica através do Fibroscan®, no pré e na semana 24 pós-tratamento.....XXX
- Gráfico 2. Porcentagem dos pacientes da comparação do grau de esteatose correlacionados com os valores do CAP para hepatite viral C crônica através do Fibroscan®, no pré e na semana 24 pós-tratamento.....XXX
- Gráfico 3. Representação dos pacientes com cirrose compensada com presença de varizes esofágicas com um valor da medida de elastografia hepática transitória através do Fibroscan® >20kPa em combinação com número de plaquetas <150000/mm<sup>3</sup>.....XXXI

## **1. INTRODUÇÃO**

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) apresenta um elevado impacto na saúde pública global, por determinar agressão crônica do fígado na maioria dos pacientes infectados. Esta infecção pode evoluir com fibrose hepática progressiva, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) e, finalmente, ao óbito nas fases mais avançadas<sup>1;4;5</sup>.

Estima-se que a hepatite viral C crônica (HCC) afete aproximadamente 185 milhões de pessoas no mundo, que seja responsável por aproximadamente 350 mil mortes por ano, com cerca de 10 mil casos notificados anualmente no Brasil, tendo maior destaque dentro das hepatites virais, como causa de transplante hepático<sup>5</sup>.

O tratamento para HCC adquiriu especial relevância, desde o surgimento das antigas drogas com diversos efeitos adversos e com alta taxa de recorrência, até, nos últimos anos, com o desenvolvimento dos antivirais de ação direta (DAAs) como sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir, com menos efeitos adversos e levando à erradicação do vírus, definida pela resposta virológica sustentada (RVS) em mais do 90% dos pacientes tratados<sup>5</sup>.

A RVS é representada por exame de material genético qualitativo ou quantitativo do HCV (HCV-RNA ou carga viral) com resultado indetectável na 12<sup>a</sup> ou 24<sup>a</sup> semana pós-tratamento segundo o esquema terapêutico instituído, podendo estar associados ou não a alfapecuinterferona (PEG-IFN), em combinação à ribavirina (RBV)<sup>2;4;5;13</sup>.

Com o desenvolvimento dos novos esquemas de tratamento mais eficazes e com a modificação na dinâmica de tratamento da HCC, a avaliação e estratificação do grau de fibrose hepática adquiriram importância ainda maior na prática clínica, tanto para definir estratégias terapêuticas adequadas e custo-efetivas, bem como para avaliação prognóstica e predição de fibrose avançada, cirrose e risco de CHC<sup>2,4,5,20</sup>.

A biópsia hepática é o padrão ouro para avaliação da fibrose hepática e foi o único método disponível por muitos anos com esta finalidade. Seu uso entretanto, traz alguns inconvenientes, como o fato de ser um método invasivo, doloroso, pouco tolerável, com riscos e complicações, com possibilidade de apresentar variabilidade interobservadores, relacionada com a discordância entre os patologistas na interpretação histológica e pelo possível erro de amostragem na obtenção dos fragmentos. Estas limitações fomentaram o desenvolvimento de métodos alternativos não invasivos para avaliar o grau de fibrose hepática<sup>1;2;4;5;6;7;11;12;13;20;25</sup>.

Um dos métodos não invasivos desenvolvidos nos últimos anos, com alta reprodutibilidade e validado para a avaliação de pacientes com hepatite C crônica, é a elastografia hepática transitória (EHT), que através do aparelho Fibroscan® avalia a elasticidade do tecido hepático, sendo as medidas expressas em quilopascals (kPa), permitindo uma rápida avaliação e correlação dos seus resultados com o grau de fibrose hepática<sup>1;7;13</sup>. Da mesma forma também é possível avaliar a presença e quantificar a esteatose hepática, através da correlação com os valores do parâmetro de atenuação controlado (CAP)<sup>28</sup>.

Alguns trabalhos indicam que os valores da EHT podem ter correlação com o prognóstico e risco de complicações como a predição da presença de varizes esofágicas (VZE), como consequência de hipertensão portal (HTP). Desta forma, considerar critérios como a associação EHT >20kPa e número de plaquetas <150000/mm<sup>3</sup>, pode permitir selecionar melhor os candidatos para rastreamento ou vigilância através da Endoscopia Digestiva Alta (EDA), padrão ouro no diagnóstico<sup>7;9;14</sup>.

Portanto, o presente estudo tem como objetivo avaliar os resultados da medida da EHT e do CAP por Fibroscan® pré-tratamento e na semana 24 pós-tratamento nos pacientes que apresentaram RVS após uso dos DAAs, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções de 2015 do Ministério da Saúde (MS), no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Antônio Pedro.



## **2. HIPÓTESES:**

### Hipótese Nula (H0):

Não existe diferença nos valores da medida da elastografia hepática transitória e do CAP, utilizando o Fibroscan®, nos momentos pré-tratamento e na semana 24 pós-tratamento, para pacientes com hepatite viral C crônica, submetidos a tratamento com os antivirais de ação direta que obtiveram resposta virológica sustentada.

### Hipótese Alternativa (H1):

Existe diferença estatisticamente significativa nos valores da medida da elastografia hepática transitória e do CAP utilizando o Fibroscan®, nos momentos pré tratamento e na semana 24 pós-tratamento, para pacientes com hepatite viral C crônica que receberam tratamento com os antivirais de ação direta com resposta virológica sustentada.

### **3. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Avaliar os valores da medida da elastografia hepática transitória e do CAP, através do Fibroscan, no pré tratamento e na semana 24 pós-tratamento, nos pacientes com hepatite viral C crônica que obtiveram resposta virológica sustentada após o tratamento com antivirais de ação direta.

#### **OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:**

1. Descrever as características gerais como sexo, idade, genótipo do vírus, uso prévio de tratamento, duração de tratamento, do mesmo grupo de pacientes participantes do estudo de investigação.
2. Avaliar o perfil laboratorial da hemoglobina, hematócrito, plaquetas, transaminases (AST/TGO e ALT/TGP), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transpeptidase (GGT), creatinina e da função hepática como albumina, bilirrubina total e TAP/INR, medidos no pré e pós-tratamento, do mesmo grupo de pacientes participantes do estudo de investigação.
3. Avaliar a Classificação de Child-Turcotte-Pugh (CTP) no pré e pós-tratamento, do mesmo grupo de pacientes participantes do estudo de investigação.
4. Avaliar o Escore MELD (Modelo para Doença Hepática Terminal) no pré e pós-tratamento, do mesmo grupo de pacientes participantes do estudo de investigação.
5. Avaliar a acurácia do critério combinado da elastografia hepática transitória por Fibroscan® >20kPa associado ao número de plaquetas <150000/mm<sup>3</sup>, como preditor da presença de varizes esofágicas na endoscopia digestiva alta realizada no intervalo de até 12 meses antes das medidas do Fibroscan no pré-tratamento, nos pacientes do estudo com cirrose hepática compensada por hepatite viral C crônica tratados com os antivirais de ação direta e que obtiveram resposta virológica sustentada ao tratamento.

## **4. REVISÃO DA LITERATURA:**

### **4.1. Hepatite Viral C Crônica:**

A hepatite viral C é causada pelo vírus da hepatite C (HCV), um vírus de ácido ribonucleico (RNA) da família *Flaviridae*, que apresenta sete genótipos possíveis (1 a 7) subdivididos em subtipos (a, b, ou c), com alta taxa de mutação durante o processo de replicação pela RNA polimerase do vírus e é considerada infecção crônica quando a exposição persiste por mais de seis meses<sup>1,5</sup>.

A transmissão do HCV ocorre fundamentalmente por via parenteral. No Brasil, as formas de transmissão identificadas como mais frequentes são uso de drogas injetáveis (compartilhamento de acessórios), hemodiálise, transfusão de sangue e hemoderivados e outros procedimentos médicos invasivos, particularmente antes de 1993, quando não estava disponível exame sorológico que permitisse diagnosticar o portador do HCV. São também parte do grupo de risco os pacientes submetidos aos procedimentos de manicure, pedicure, *piercings*, tatuagens, tratamentos odontológicos, endoscopia digestiva alta, sem adequados procedimentos de desinfecção e esterilização de materiais, além de transmissão vertical e relações sexuais desprotegidas (estes dois últimos, mais raros)<sup>1;5</sup>.

A hepatite viral C crônica (HCC) apresenta evolução silenciosa, assintomática ou mínimamente sintomática, geralmente diagnosticada em exames de rotina, pré-cirúrgicos ou para doação de sangue, através de testes rápidos e/ou exames sorológicos por imunoensaio, sendo considerada positiva quando há detecção de anticorpos anti-HCV, com posterior confirmação por testes moleculares para a detecção da carga viral através do HCV-RNA qualitativo ou quantitativo<sup>5</sup>.

Após décadas de exposição ao agente infeccioso, que determina reação necroinflamatória dos hepatócitos, causando elevações intermitentes dos níveis séricos das transaminases, ocorrem degeneração e alteração da arquitetura do fígado, com prejuízo da vascularização e da síntese proteica através do

processo de fibrose hepática. A velocidade da evolução da doença hepática pode ser influenciada pela existência de comorbidades como a obesidade, resistência insulínica, esteatose hepática, etilismo e coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>5;6</sup>.

Na ausência de tratamento e, em média, após duas a três décadas, cerca de 20 % dos pacientes apresentam evolução para cirrose hepática (CH). O óbito pode ocorrer nas fases mais avançadas por complicações como insuficiência hepatocelular, hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas (VZE), ascite e encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (CHC) em 1-5% dos pacientes<sup>1;5;6</sup>.

#### **4.2. Antivirais de Ação Direta:**

Antes do desenvolvimento e liberação para uso dos antivirais de ação direta (DAAs), o tratamento da HCC baseava-se no uso de alfapeguinterferona (PEG-IFN 2a ou 2b) e rivabirina (RVB). Posteriormente a primeira geração de drogas desenvolvidas com ação antiviral direta foram os inibidores de protease de primeira geração, o boceprevir e telaprevir, que não dispensavam o uso concomitante de interferon e ribavirina, mas apresentavam como benefício, o ganho em termos de taxa de RVS e redução do tempo de tratamento, se comparados aos esquemas de PEG e RBV puros. Estes medicamentos estiveram disponíveis para pacientes infectados pelo genótipo 1 (Gent-1) do HCV, porém, apresentaram resultados insatisfatórios por baixo índice de cura e elevada frequência de efeitos adversos de alta complexidade, assim como prolongado tempo de terapia e a necessidade de administração concomitante de medicamento injetável, além do elevado número de comprimidos por dia<sup>5;19</sup>.

Após os resultados obtidos em ensaios clínicos randomizados com os novos antivirais de ação direta (DAAs), que atuam diretamente na interrupção da replicação do HCV, incluindo o sofosbuvir (um análogo nucleótido que inibe a polimerase do HCV), simeprevir (um inibidor de protease de segunda geração) e daclatasvir (um inibidor de proteína não estruturada NS5A) foi observado menor índice e menor gravidade de efeitos adversos, sendo os mais

comumente reportados cefaleia, anemia, fadiga, rash cutâneo e fotossensibilidade<sup>5</sup>.

Os atuais esquemas em uso apresentam maior expectativa de cura, com resposta virológica sustentada (RVS) acima de 90%. Motivo pelo qual o Ministério da Saúde (MS), publicou em 2015, após serem registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da hepatite C e coinfeções, disponibilizando novos esquemas terapêuticos<sup>5,19</sup>.

O tratamento foi dirigido para os genótipos 1a, 1b, 2, 3 e 4, com duração do tratamento de 12 ou 24 semanas, com o tempo de tratamento determinado pela história de tratamento prévio, estratificação da fibrose, presença de coinfeção e presença de cirrose compensada ou descompensada<sup>5,19;31;36</sup>.

A erradicação do vírus por meio do tratamento é definida pelo resultado de teste de biologia molecular indetectável na 12<sup>a</sup> (esquema sem PEG-IFN) ou 24<sup>o</sup> semana (esquema com PEG-IFN) de seguimento pós-tratamento, caracterizando a resposta virológica sustentada (RVS), por metodologia de reação em cadeia de polimerase (PCR) em tempo real com limite de detecção < 12 UI/mL. Nos pacientes com fibrose hepática avançada, entretanto, a RVS não exclui o risco de CHC ou descompensação clínica, sendo necessário o acompanhamento e rastreamento de complicações<sup>4;5;13;23;24;26;30</sup>.

#### **4.3. Classificação Child-Turcotte-Pugh e Escore MELD:**

A Classificação de Child-Turcotte-Pugh (CTP) é muito antiga na prática clínica para avaliar o grau de função hepática e determinar o prognóstico dos pacientes com cirrose, classificada em cirrose compensada (CC) ou cirrose descompensada (CD), mediante o uso de dois critérios clínicos e três critérios laboratoriais (quadro 1). O somatório de pontos varia entre 5 e 15 pontos no total, sendo aqueles com CTP-A (5-6 pontos) representam cirrose hepática compensada e aqueles com CTP-B (7-9 pontos) ou CTP-C (acima de 10 pontos), representam cirrose hepática descompensada<sup>5;13;23</sup>.

Ainda considerando a avaliação da gravidade e prognóstico da cirrose hepática, utilizamos o escore do modelo para doença hepática terminal (MELD), sistema de pontuação utilizado para avaliar a gravidade de doença hepática crônica, baseado nos valores da bilirrubina sérica, creatinina sérica e índice internacional normalizado (INR) para estratificação. O MELD é o escore atualmente utilizado também para priorizar a alocação dos órgãos para pacientes candidatos ao transplante hepático<sup>13;23</sup>.

**Quadro 1 . Classificação de Child-Turcotte-Pugh**

Cirrose–critério / pontuação	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica (mg/dL)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Albumina sérica (g/dL)	>3,5	3,0-3,5	<3,0
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada ou Moderada	Mal controlada ou Severa
Encefalopatia Hepática ou Distúrbio neurológico	Nenhum	Grau I-II ou Mínimo	Grau III-IV ou Coma avançado
Tempo de protrombina (segundos de prolongamento), (% do normal), INR	0-4>70%  <1,7	4-6 40-70%  1,7-2,3	>6<70%  >2,3

*\*Fonte PCDT para Hepatites C e Coinfecções 2015, MS (Child&Turcotte, 1964).*

#### **4.4. Elastografia Hepática Transitória através do Fibroscan®**

A elastografia hepática transitória (EHT) através do Fibroscan®, aparelho desenvolvido pela empresa francesa Echosens para avaliação da elasticidade hepática em pacientes com doenças hepáticas crônicas, tem o objetivo de estimar o grau da fibrose hepática. O método foi reconhecido internacionalmente em 2014 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), por ser um método não invasivo, indolor, com boa reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade, quando comparado à biopsia hepática em pacientes com hepatite C crônica<sup>11;16;20</sup>. A partir de Julho do 2015, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) recomenda a EHT como uma

alternativa à biópsia para a avaliação do grau de fibrose, sendo incorporado no SUS em setembro do mesmo ano, conforme o PCDT para tratamento da hepatite C e Coinfecções estabelecido pelo Ministério da Saúde<sup>5;16</sup>.

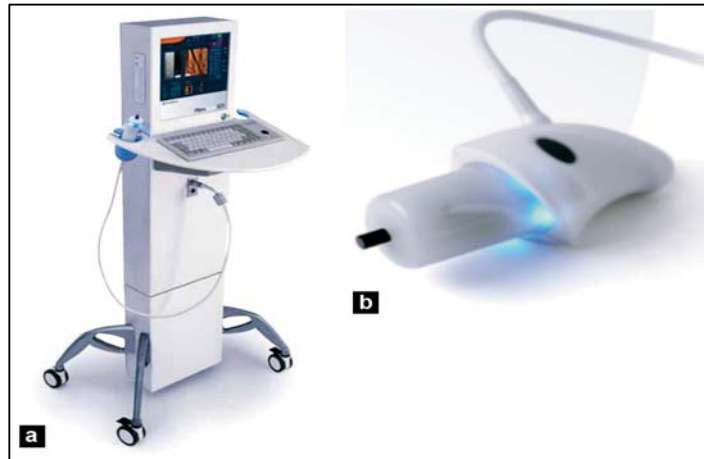
O princípio da EHT é a avaliação da velocidade de propagação de ondas através do fígado, de modo que, quanto maior o grau da fibrose, maior será a velocidade de propagação das ondas, sendo esse resultado correlacionado com o escore METAVIR, variando de F0 a F4 (quadro 2)<sup>1;4;5;7;11;16;25</sup>.

**Quadro 2. Correlação entre os valores da EHT por Fibroscan® expressos em quilopascals (kPa) e o Escore METAVIR para Hepatite C Crônica**

METAVIR	kPa
F0	<5.5
F1 (fibrose inicial)	5.5-7.2
F2 (fibrose moderada)	7.2-9.5
F3 (fibrose avançada)	9.5-12.5
F4 (Cirrose hepática)	>12.5

*\*Fonte CONITEC e PCDT para Hepatites C e Coinfecções 2015, MS.*

O Fibroscan® é um aparelho composto por um sistema de ultrassom unidimensional, que dispõe de transdutores para pacientes adultos tamanho padrão (sonda M), pacientes pediátricos (sonda S) e obesos (sonda XL), e que está acoplado a uma central eletrônica de processamento de dados. O transdutor ou sonda de ultrassom operando entre 3.5 - 5 MHz, é construído sobre o eixo de um pistão que atua como um vibrador (figura 1 e figura 2). Ao disparar uma onda, vibrações de baixa frequência são transmitidas, e as ondas geradas propagam-se através dos tecidos subjacentes. As aquisições de ultrassom são usadas para medir a velocidade de propagação da onda, que está diretamente relacionada à elasticidade, ou seja, quanto mais rígido o tecido, mais rápida será a propagação das vibrações, logo, quanto maior o resultado expresso em quilopascals (kPa), maior o grau de fibrose do parênquima hepático, excluindo outras causas de alteração da elastografia hepática<sup>1;4;7;16;18;19</sup>.

**Figura 1. Equipamento do Fibroscan®**

a) Aparelho do Fibroscan® Echosens b) Transdutor de ultrassom com vibrador em cor preto na extremidade.

\* N.Frullo, et al. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2013) 94, 515—534 da revista *Ultrasound elastography in liver*.

**Figura 2. Tipos de transdutores**

	Sonda	Frequência (MHz)	Profundidade (mm)
Crianças	S	5	15-40
Geral	M	3.5	25-65
Obesidade	XL	2.5	35-75

Descrição das características dos diferentes tipos de sonda.

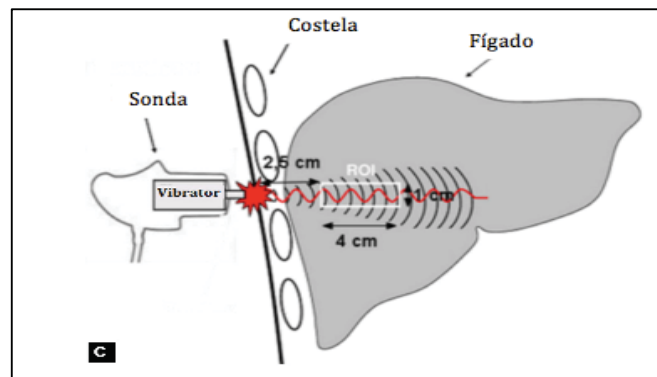
\* Wong Lai-Hung Grace. *Update of liver fibrosis and steatosis with transiente elastography (FibroScan) 2013;19-26 da revista Gastroenterology Report*.

O exame através do Fibroscan® é realizado com o paciente deitado em decúbito dorsal e o braço direito elevado em abdução máxima para facilitar o acesso ao lobo direito do fígado. Coloca-se a ponta do transdutor com gel de contato sobre a pele entre o 6º ao 10º espaço intercostal, na interseção entre a linha axilar média e uma linha transversal paralela aos rebordos costais, ao nível do apêndice xifoide, que serve como ponto de referência<sup>4;16</sup>.



O operador, assistido por uma imagem que relaciona tempo-movimento, localiza uma parte do fígado entre 2.5 cm e 6 cm de profundidade, abaixo da superfície da pele, e sem grandes estruturas vasculares. A análise do parênquima hepático corresponde a um volume aproximadamente de um cilindro de 1 cm de largura e 4 cm de comprimento, sendo pelo menos 100 vezes maior do que uma amostra de biópsia por agulha. São realizadas aquisições dos valores até obter 10 medidas válidas, cuja mediana representa a medida da elastografia<sup>1;2;4;7;16;17;18;19</sup> (figura 3).

**Figura 3. Princípio de funcionamento da elastografia hepática transitória através do Fibroscan®**

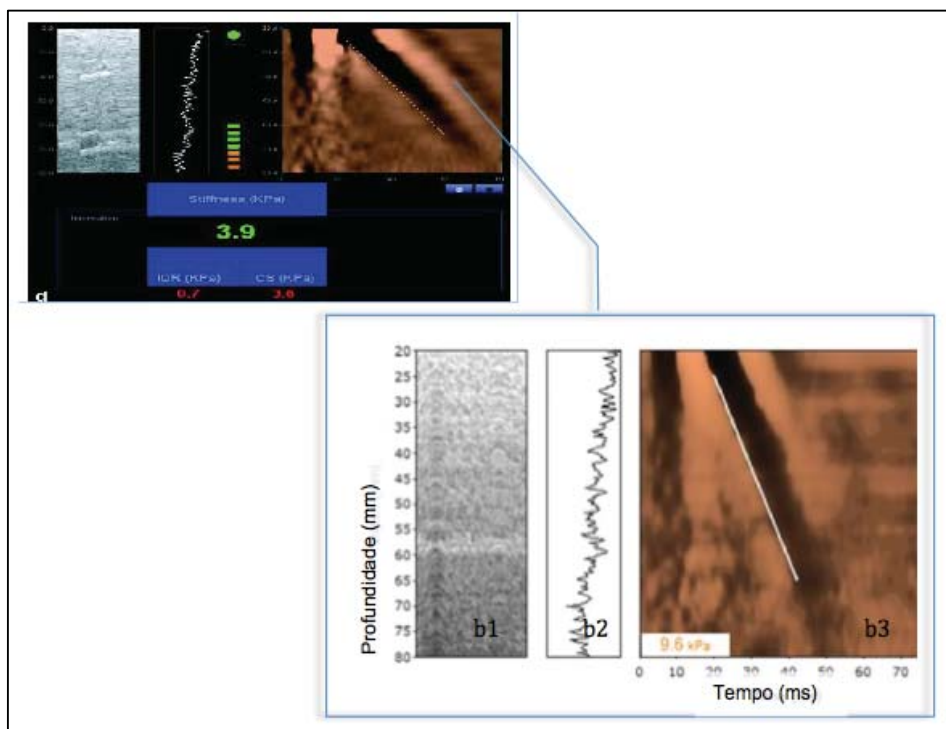


\* N.Frullo, et al. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2013) 94, 515—534 da revista *Ultrasound elastography in liver*.

O resultado final de um teste de EHT será considerado válido se os seguintes critérios forem cumpridos: taxa de sucesso (Tx) acima de 60%, calculada pelo número de medidas válidas dividido pelo número total de medidas realizadas, e o intervalo interquartil (IQR) menor que 30%, que reflete a variabilidade de medições da mediana ( $IQR/M < 30\%$ )<sup>1;2;4;7;16;17;18;19;20</sup>.

O resultado está imediatamente disponível na tela, podendo variar de 2,5 a 75,0 kPa, com valores normais em torno de até 5 kPa. A interpretação do método deve ser realizada por médico especialista para emissão do laudo conclusivo, considerando os aspectos clínicos e laboratoriais referentes ao paciente em questão<sup>1;2;4;7;16;17;18;19;20;22;25;29;35</sup>. (figura 4).

**Figura 4. Diagramação da tela do Fibroscan®**



a) Tela do Fibroscan® da central eletrônica de processamento dos dados. b) Imagem maximizada, onde b1) imagem ultrassonográfica de mil folhas do parênquima hepático; b2) imagem para evitar interferências; e b3) o elastograma. Na escala vertical a medida de profundidade em milímetros (mm) e na horizontal o tempo em milissegundos (ms).

\* N.Frullo, et al. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2013) 94, 515—534 da revista *Ultrasound elastography in liver*.

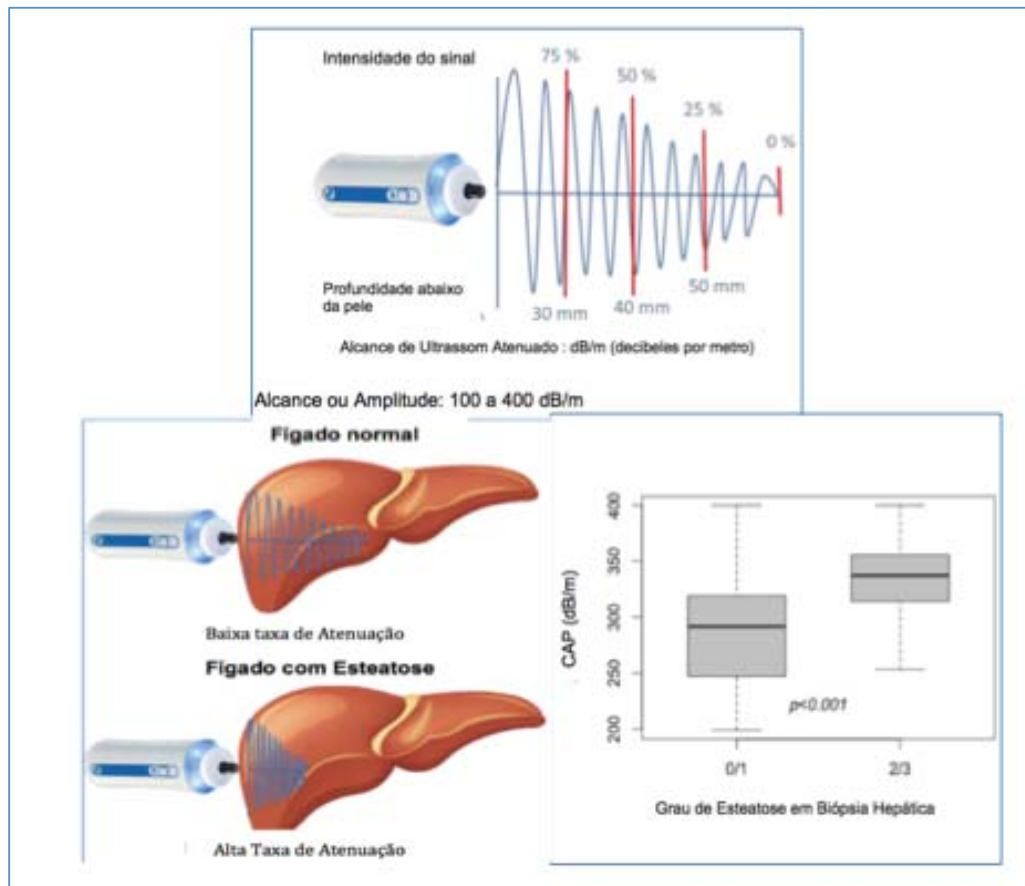
Existe 5% de índice de insucesso do Fibroscan, nesses casos os resultados da EHT não são válidos e não devem ser interpretados, tendo como causas, os seguintes: IQR > 30%, elastogramas inadequados, que são a representação gráfica dos sinais ultrassonográficos obtidos pela sonda que em geral indicam a possibilidade de superestimação da EHT, o número insuficiente de medidas válidas ocorrendo principalmente em pacientes com espaços intercostais estreitos e em pacientes obesos, com alto índice de massa corporal ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), especialmente naqueles acometidos por obesidade centrípeta<sup>19;20</sup>. Existem também fatores que podem interferir na elasticidade hepática, com superestimação dos valores da EHT como a intensa atividade inflamatória representada por valores elevados de ALT/TGP (acima de 5 vezes o valor do limite superior da normalidade), colestase extra-hepática,

insuficiência cardíaca congestiva, ascite moderada ou acentuada, abuso agudo e excessivo de álcool e a ingestão de alimentos, sugerindo-se um jejum de quatro horas para aquisição das medidas<sup>2,4;12;17;19;25;29;34;35</sup>.

#### **4.5. Parâmetro de Atenuação Controlado (CAP) na Esteatose Hepática através do Fibroscan®**

A esteatose hepática é definida como o depósito excessivo de triglicerídeos intracelular nos hepatócitos (acima de 5% de conteúdo de gordura no fígado), característica histológica comum nos pacientes com hepatite C crônica (HCC) e que está associada à baixa resposta ao tratamento, aceleração na progressão da fibrose hepática, cirrose e aumento do risco no desenvolvimento de CHC<sup>28;29</sup>. Apesar da biópsia hepática ainda ser o padrão ouro na avaliação da fibrose e esteatose, nos últimos anos o Fibroscan® vem sendo utilizado como método não invasivo tanto na avaliação da rigidez hepática como também da esteatose hepática, esta última quando correlacionado aos valores através da medida do parâmetro de atenuação controlado (CAP) (figura 5), mediante um mecanismo que mede a atenuação da onda do ultrassom que atravessa o tecido hepático. Após dez medidas válidas, considerando como parâmetros de confiabilidade do teste: a taxa de sucesso e o IQR percentual da elastografia. O valor do CAP é expresso em dB/m (decibéis por metro). O parâmetro utilizado neste estudo foi a classificação de Sasso et al.<sup>28</sup>, uma escala semiquantitativa usada para determinar o grau da esteatose através da biópsia hepática, conforme se segue: S0 (esteatose com  $\leq 10\%$  de hepatócitos); S1 (11-33%); S2 (34-66%) e S3 ( $\geq 67\%$ ). Este score foi correlacionado com as medidas do CAP para estimar o grau de esteatose em pacientes com HCC, usando os seguintes cortes: S0 (<222 dB/m); S1 ( $\geq 222-233$  dB/m); S2 ( $\geq 234-289$ ) e S3 ( $\geq 290$ dB/m)<sup>8;28;29;39;40</sup>.

**Figura 5. CAP - Parâmetro de Atenuação Controlado através do Fibroscan®**



\*Figura adaptada ao português do artigo de Lédighen et al. Revista Gastroenterology&Hepatology, 2015.

#### **4.6. Elastografia hepática transitória através do Fibroscan® na predição de Varizes Esofágicas**

A formação das varizes esofágicas (VZE) deve-se ao aumento da pressão portal (PP) quando o gradiente da pressão venosa hepática (HVPG) ultrapassa 10mmHg. Este fenômeno é consequência do aumento da resistência intrahepática ao fluxo portal atribuído a mecanismos estruturais, ao aumento do tono vascular intrahepático e a mecanismos de angiogênese. Como consequências, ocorre formação de colaterais portosistêmicas, vasodilatação esplâncnica e vasoconstrição no leito vascular hepático<sup>14;23;26</sup>. A ocorrência de hipertensão portal (HTP), definida pelo aumento da PP > 5mmHg, caracteriza a doença hepática crônica avançada compensada (cACLD). Os pacientes com

cirrose compensada podem ser divididos em HTP moderada ( $>5$  e  $<10$  mmHg) e em Hipertensão Portal Clinicamente Significativa (CSPH)  $\geq 10$  mmHg, estes com risco aumentado de desenvolver VZE e de apresentar hemorragia digestiva alta (HDA)<sup>23</sup>. Nos últimos anos, o surgimento de métodos não invasivos como a EHT através do Fibroscan, que em associação ao número de plaquetas, permitiram estabelecer correlação com o rastreamento de VZE como presença de HTP, conforme recomendado nos consensos internacionais da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) e da Associação Americana do Estudo de Doenças Hepáticas (AASLD)<sup>14;23;26;37</sup>.

## **5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

### **5.1. Elastografia Hepática Transitória através do Fibroscan®**

Com o objetivo de justificar o uso da EHT através do Fibroscan® na avaliação do grau de fibrose e da medida através do CAP para esteatose hepática em pacientes com RVS após o tratamento com os DAAs para HCC, e posteriormente comparar os resultados do presente estudo, foram revistos artigos científicos da literatura internacional. O estudo piloto de Castéra, et al.<sup>1</sup>, publicado em 2005 na revista “*Gastroenterology*”, foi um dos primeiros estudos de validação da EHT por Fibroscan®. Neste estudo, foram avaliados 183 pacientes com HCC, que foram submetidos tanto a EHT por Fibroscan® como biópsia hepática, obtendo-se os seguintes pontos de corte para EHT:  $\geq 7.1$  kPa para METAVIR F2;  $\geq 9.5$  kPa para F $\geq 3$  e  $\geq 12.5$  kPa para F $>4$ , com alta sensibilidade (S) e especificidade (E), para estratificação da fibrose hepática. Igualmente nos estudos de Serejo et al.<sup>3</sup> e Jung et al.<sup>7</sup>, os valores do grau de fibrose  $\geq F2$  foram similares quando foram comparados com biopsias hepáticas realizadas no mesmo dia ( $p < 0,005$ ), com Auroc de 0.90, com 76% (S) e 97% (E). Posteriormente em 2016, Trivedi et al.<sup>2</sup>; Chekuri et al.<sup>6</sup> e Legri et al.<sup>15</sup>, também demonstraram a efetividade do Fibroscan® no controle da evolução da fibrose hepática, na definição do tratamento e na avaliação da regressão da rigidez hepática com valores da média de 10.40 kPa para 7.60 kPa na semana 24 pós-tratamento ( $p < 0,01$ ) em pacientes com RVS depois do tratamento com PEG-IFN ou RBV em combinação com DAAs para HCC, usando os mesmos pontos de corte da EHT do estudo de Castéra et al.<sup>1</sup> Porém aqueles pacientes já com diagnóstico de cirrose no pré-tratamento, permaneceram com valores de EHT compatível com cirrose na semana 24 pós-tratamento. Observaram também o processo lento de remodelação e regressão da fibrose com controle histológico por biópsia hepática após 3 anos do RVS, onde somente 45% apresentou regressão, 6% progrediu e 48% manteve o grau da fibrose, conforme as medidas através da EHT realizadas pelo menos seis meses após o tratamento. Entre os fatores que predizem prejuízo na regressão da rigidez hepática através da EHT após RVS, foram identificados nesses estudos a DHGNA, níveis elevados de GGT, resistência à

insulina, DM tipo 2, níveis elevados de IMC, síndrome metabólica, e alcoolismo recorrente. Foi observado também que os pacientes com RVS que já apresentavam no pré-tratamento fibrose avançada ou cirrose, permanecem com alto risco de complicações e CHC, como ocorreu nos estudos de Trivedi et al.<sup>2</sup> e Kim et al.<sup>13</sup>.

As recomendações para o uso de testes não invasivos na avaliação da gravidade e prognóstico das doenças hepáticas, da Associação Europeia e da Associação Latino-Americana para o Estudo do Fígado (EASL e ALEH)<sup>4</sup>, publicadas no "*Journal of Hepatology*" em 2015, assim como da Associação Americana de Gastroenterologia (AGA)<sup>25</sup> na "*Gastroenterology*" em 2017, afirmam que a EHT é o método não invasivo mais preciso na detecção da cirrose em doentes com HCC, com valor de corte  $\geq 12.5$  kPa, com alta sensibilidade e especificidade, assim como recomendam seu uso em detrimento de outros testes com marcadores séricos de fibrose como APRI e FIB-4 ( $p < 0,05$ ).

A EHT é consistente com a significativa melhora histológica documentada em estudos com biópsias hepáticas pareadas, mostrando não apenas a reversão de fibrose, mas também a redução na lesão hepática, edema e inflamação do fígado. No cenário dos pacientes não cirróticos pós-tratamento com RVS, sem fatores de risco ou comorbidades associadas, a AGA sugere um corte  $< 9.5$  kPa (correlacionado com METAVIR F3) para interrupção do controle clínico ambulatorial, porém ainda com pouca evidência<sup>25</sup>.

Com relação aos pacientes coinfetados HIV-HCV, no estudo de Latorre et al.<sup>33</sup>, após uma avaliação de 60 pacientes com RVS no pós-tratamento de HCC, foi observada maior progressão da rigidez hepática em 36 pacientes coinfetados HIV-HCV, com uma média de 24.9kPa através da EHT, em comparação com aqueles que não apresentavam coinfecção com uma média de 21.5kPa ( $p < 0,01$ ).

## **5.2. Elastografia Hepática Transitória, marcadores laboratoriais, Classificação Child-Turcotte-Pugh e Escore MELD**

Bernuth et al.<sup>10</sup> e Chekuri et al.<sup>6</sup>, na avaliação dos parâmetros laboratoriais pré e pós-tratamento, observaram redução da média da hemoglobina com valores de 15,0 g/dl para 12,5 g/dl ( $p < 0,001$ ), associado ao uso da Ribavirina; e normalização dos valores séricos de ALT/TGP; AST/TGO; GGT; FA e de bilirrubina total ( $p < 0,001$ ), devido à diminuição na inflamação e melhora da função hepática, sem mudança significativa na classificação Child-Turcotte-Pugh B/C (CTP-B/C) nem da média do valor do escore MELD ( $p = 0,36$ ), como também foi observado no estudo de Saxena et al.<sup>27</sup> Não foram observadas diferenças entre os eventos de descompensação hepática para os pacientes com escore CTP-B/C após RVS. Desta forma, esses pacientes devem ser mantidos em programa de acompanhamento mais estrito<sup>27</sup>. No estudo de Pesce et al.<sup>9</sup>, observou-se que existia uma correlação direta entre o valor da EHT e a CTP-B/C ( $p < 0,005$ ), assim como para os valores do MELD  $> 10$  com média de 29.1kPa e para aqueles  $\leq 10$  com média de 22.9kPa ( $p < 0,02$ ).

D'Ambrosio et al.<sup>30</sup> e Bachofner et al.<sup>31</sup> em 2016 na "*Liver International*", observaram que aqueles pacientes com RVS após o tratamento com os DAAs que já tinham no pré-tratamento fatores como uma idade  $> 60$  anos, fibrose avançada na EHT (correlacionado com METAVIR F3) ou cirrose (METAVIR F4), esteatose severa, AFP  $> 20$ ng/ml, plaquetas  $< 150$ mil/mm<sup>3</sup>, abuso de álcool recorrente e/ou DM tipo 2, tinham maior risco de descompensação apesar de obter RVS pós-tratamento, com significância estatística ( $p < 0,0001$ ), sugerindo o rastreamento por ultrassonografia e AFP a cada 06 meses, pela persistência de alto risco de desenvolver CHC.

Chan et al.<sup>32</sup> e Knop et al.<sup>36</sup>, em avaliações feitas em pacientes com RVS ao início, no final e na semana 24 pós-tratamento com os DAAs, observaram que a diminuição nos valores do ALT/TGP ( $p < 0,01$ ) foi maior durante o tratamento que no final e na semana 24 pós-tratamento, observando uma diminuição mais rápida dos valores das medidas da EHT durante o tratamento, provavelmente relacionada com a resolução da inflamação, com uma media de -1.0kpa ( $p = 0,0007$ ). Porém o processo de redução das medidas da elastografia



permaneceu após o término do tratamento e na semana 24 pós-tratamento, com redução média de -0.5 kPa na EHT ( $p < 0,0001$ ). Esta queda adicional dos valores da elastografia, provavelmente se explica pela regressão da fibrose entre o final do tratamento e a semana 24 pós-tratamento, correlacionada com um processo de remodelação lento da fibrose.

Welsch et al.<sup>38</sup> em 2017 na “*PLoS ONE*”, observaram que o IMC elevado ( $p = 0,006$ ) foi um forte preditor dos contínuos valores elevados de ALT/TGP, em pacientes com RVS após tratamento com os DAAs com esquemas com PEG-IFN ou Ribavirina com seguimento na semana 24 e 48 pós-tratamento.

### **5.3. Elastografia Hepática Transitória na Hepatite Viral C Crônica no cenário nacional**

Cardoso et al.<sup>20</sup>, num estudo sobre as aplicações da EHT na HCC, mostraram uma correlação significativa entre a EHT e o grau de fibrose hepática pelo escore de METAVIR através da biópsia hepática, com pontos de corte usados por Castéra, et al.<sup>1</sup> Também analisaram seu uso relacionado à presença de hipertensão portal e ao desenvolvimento de descompensação hepática, sendo que os pontos de corte de 27.5kPa e de 37.5kPa exibiram valor preditivo negativo superior a 90% para a presença de VZE e do CPT-B/C, respectivamente. No estudo observaram também que a medida do CAP através do Fibroscan provavelmente teria uma boa acurácia para detecção e quantificação de esteatose hepática.

### **5.4. Parâmetro de Atenuação Controlado (CAP) na esteatose hepática através do Fibroscan®**

Sasso et al.<sup>28</sup>, em 2012 no “*Journal of Viral Hepatitis*”, validaram em 615 pacientes com Hepatite Viral C Crônica, o uso do parâmetro de atenuação controlado (CAP) para detecção e graduação da esteatose hepática através do Fibroscan® com elevada acurácia, em comparação com a biópsia hepática, estabelecendo os seguintes pontos de corte para esteatose hepática: S0 (esteatose  $\leq 10\%$ ) com valor do CAP  $< 222$  dB/m; S1 (11-33%)  $\geq 222-233$

dB/m; S2 (34-66%)  $\geq 234-289$ dB/m e S3 ( $\geq 67\%$ )  $\geq 290$ dB/m, com significância estatística ( $p < 0,01$ ).

Nos estudos de Stevenson H. e Utay N.<sup>8</sup>; Kanda e Morirama<sup>21</sup>, onde foram avaliados os fatores que influenciam a esteatose hepática nos pacientes com RVS, tratados com os DAAs para HCC, a presença de comorbidades e/ou fatores de risco como síndrome metabólica, obesidade, níveis elevados de IMC e resistência à insulina, levaram a uma progressão independente nos valores da elastografia hepática. Foi identificada ainda maior prevalência de esteatose hepática nos casos de HCV Genótipo 3, sendo este genótipo considerado atualmente como uma causa independente de esteatose.

Por último Yoshioka et al.<sup>41</sup> e Nouredin and Alkhouri<sup>42</sup> em 2017, avaliaram em cerca de 110 pacientes com RVS tratados com os DAAs para HCC, as mudanças no grau de esteatose hepática através dos valores obtidos das medidas do CAP por Fibroscan®, utilizando os cortes usados por Sasso et al.<sup>28</sup>, onde observaram o aumento da esteatose com valores da média do CAP que variaram entre 197.6 - 214 dB/m no pré-tratamento e 216.0 - 297 dB/m no pós-tratamento ( $p < 0,01$ ). Entretanto, ainda não há dados científicos consistentes para afirmar que o uso dos DAAS está correlacionado ao aumento direto da esteatose, pois são necessários estudos com maior tempo de seguimento.

### **5.5. Elastografia Hepática Transitória na predição de Varizes Esofágicas**

Os fluxogramas das associações europeia e latino-americana para o estudo do fígado de 2015 (EASL e ALEH)<sup>4</sup> sobre o uso de testes não invasivos para avaliação da Hipertensão portal (HTP) demonstraram através de uma recente meta-análise, o desempenho ainda controverso no diagnóstico da EHT para predizer tanto a hipertensão portal clinicamente significativa (HTPCs) com valores HVPG  $\geq 10$  mmHg como a presença de VZE, no caso dos pacientes com doença hepática crônica ou cirrose compensada, com uma AUROC de 0,93 com 90% (S) com um ponto de corte de 21 kPa.

Assim nos estudos de Pescel et al.<sup>9</sup> e QU Y. et al.<sup>14</sup> sobre a EHT e sua relação com a HTP nos pacientes com cirrose por Hepatite Viral C Crônica mediante a

presença de VZE na EDA e com um número de plaquetas  $<100\text{mil}/\text{mm}^3$ , observaram valores de EHT entre 14.6 kPa e 38.2 kPa, com uma média de 29.1kPa nos pacientes com HTP, mais elevada que as medidas para aqueles sem HTP, com 27.9kPa ( $p<0,04$ ). Estes resultados favorecem a EHT como método de rastreamento da presença de VZE com 84% (S) e 63% (E).

A AGA<sup>25</sup> sugere que os pacientes com suspeita de cirrose compensada com um corte de  $>19.5\text{kPa}$  na EHT e com número de plaquetas  $<150000/\text{mm}^3$ , têm alto risco de apresentar VZE, com 89% (S) e 56% (E), recomendando a EDA para confirmação diagnóstica.

O último fluxograma da AASLD<sup>23</sup> assim como o Consenso de Baveno VI<sup>26</sup>, propõem a EHT como método de rastreamento e vigilância pelo risco de apresentar HTPCs e VZE nos pacientes com fibrose avançada ou já com doença hepática crônica avançada compensada (cACLD) de etiologia viral, recomendando que podem ser poupados com segurança do uso da EDA, na presença de valores da EHT  $<20\text{kPa}$  em combinação com um número de plaquetas  $>150\text{mil}/\text{mm}^3$ .

## **6. METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo e descritivo realizado no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Antônio Pedro no período de outubro 2015 até julho 2017.

### **6.1. PACIENTES:**

Todos os pacientes que obtiveram Resposta Viroológica Sustentada após tratamento com os DAAs para Hepatite Viral C Crônica segundo o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções 2015 do Ministério da Saúde”, no período de outubro de 2015 até julho 2017, e que foram submetidos a medidas de EHT e CAP através do Fibroscan® no pré e na semana 24 pós tratamento, no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense.

#### **6.1.1. CRITERIOS DE INCLUSÃO:**

- Foram incluídos pacientes adultos (a partir de 18 anos) tratados com os DAAs como Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir, associados ou não à Ribavirina e à Alfapecuinterferona para hepatite viral C crônica que obtiveram resposta virológica sustentada (RVS), no período de outubro de 2015 até julho 2017.
- Pacientes com medidas da EHT e do CAP através do FibroScan®, a primeira com um limite de até seis meses prévios e a segunda na semana 24 pós-tratamento, no período de outubro de 2015 até julho 2017.
- Foram incluídos todos os genótipos do HCV.
- Pacientes experimentados e virgens de tratamento.
- Pacientes que apresentavam coinfeção ou não.

**6.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSÃO:**

- Todos aqueles pacientes menores de 17 anos.
- Todos os pacientes que apresentaram: colestase, transaminases acima de cinco vezes o limite superior da normalidade (LSN), uso de álcool, insuficiência cardíaca congestiva, consumo recente de alimentos (jejum < 04 horas prévio ao examen), além dos pacientes portadores de marcapasso cardíaco e gestantes, sendo as duas últimas condições nas quais a realização da EHT através do Fibroscan® não está autorizada.

## **6.2. MÉTODOS:**

Os dados para este estudo foram obtidos através do levantamento dos prontuários e protocolos dos pacientes com critérios de inclusão tratados com os DAAs no intervalo de outubro de 2015 até julho de 2017. Foram considerados os resultados das medidas da EHT e também do CAP, através do Fibroscan®, até seis meses pré-tratamento e na semana 24 pós-tratamento, e dos resultados de exames laboratoriais no pré e pós-tratamento, com prévia autorização dos pacientes mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Foram tomados os valores dos resultados de duas medidas através do Fibroscan® (marca *Echosens*), com critérios de confiabilidade que se seguem: taxa de sucesso acima de 60% e intervalo de variação interquantil (IQR/med) abaixo de 30%, a primeira até seis meses prévios ao início do tratamento e a segunda na semana 24 após o término do tratamento, no intervalo de outubro de 2015 até julho de 2017.

As avaliações através do Fibroscan® foram realizadas por dois únicos médicos experientes, com valores da elastografia hepática transitória expressos em quilopascals (kPa) e do CAP em decibéis por metro (dB/m). O valor final considerado foi a mediana de dez medidas válidas, obtidas sequencialmente sobre o mesmo ponto topográfico sobre a pele, perpendicular ao lobo direito do fígado, com o paciente em decúbito dorsal, com o braço direito em máxima abdução, entre o 6<sup>o</sup>-10<sup>o</sup> espaço intercostal entre as linhas axilares anterior e média. Foram consideradas os pontos de corte de Castéra et al. para os valores da EHT ao serem correlacionados com o Escore METAVIR, e os pontos de corte de Sasso et al., para os valores do CAP em correlação com esteatose hepática, para etiologia de hepatite viral C crônica.

Foram analisadas as seguintes características dos pacientes: sexo, idade, genótipo do HCV, experiência terapêutica previa para hepatite C, duração do tratamento, assim como os valores laboratoriais de: hemoglobina, hematócrito,

número de plaquetas, transaminases (ALT/TGP) e (AST/TGO), fosfatase alcalina (FA), gamaglutamiltransferase (GGT), bilirrubina total (B.T), albumina, TP, INR e creatinina, e os dados clínicos como a presença de encefalopatia hepática ou de ascite tanto pelo exame físico pelos laudos das ultrassonografias presentes nos prontuários, posteriormente incluídos para o cálculo da classificação de CTP e escore MELD nos pacientes com cirrose hepática.

Foram considerados os laudos das endoscopias digestivas altas (EDAs) realizadas até 12 meses prévios ao tratamento nos pacientes com cirrose compensada.

Todos os resultados dos exames presentes nos prontuários dos pacientes que foram avaliados, já faziam parte da rotina de controle e acompanhamento no ambulatório de hepatologia do HUAP.

Finalmente os dados foram analisados através do programa estatístico SPSS versão 25, representados como variáveis expressas em frequências, médias ou porcentagens, usando o Teste de Wilcoxon para obtenção da significância estatística com valor  $p < 0,05$ , usando-se para rejeição da hipótese nula e apresentando os resultados em tabelas e/ou gráficos.

## **7. RESULTADOS**

Foram elegíveis 165 pacientes, avaliados por EHT através do Fibroscan®, com RVS após o tratamento com DAAs para Hepatite Viral C Crônica. Seis pacientes foram excluídos durante o estudo por não apresentarem um novo controle de EHT através do Fibroscan na semana 24 pós-tratamento, e dois por apresentarem medidas inválidas, analisando finalmente os dados de 157 pacientes. Entre os pacientes avaliados, três tinham coinfeção com HIV em tratamento antirretroviral, e dois hepatite B crônica não replicativa, representando 1.9%, e 1.3% do grupo, respectivamente, sem mudanças significativas nos resultados do estudo ( $p=0,245$ ).

Nas características gerais dos pacientes incluídos (tabela 1) 67,5% (106) são do sexo feminino e 32,5% (51) do sexo masculino, onde a média da idade foi de 58 anos (DP:50-66). A apresentação dos genótipos de HCV foi a seguinte: 1a (38%); 1b (44%); 2 (1%); 3 (16%) e 4 (1%). Sendo o genótipo 1 o mais prevalente seguido do genótipo 3. Do total dos pacientes 44% eram virgem de tratamento e 56% eram experimentados, sendo que 90% dos pacientes recebeu tratamento por 12 semanas e 10% por 24 semanas.

A média dos valores laboratoriais (tabela 2) foram para hemoglobina de 13,61g/dL no pré-tratamento para 12,55 g/dL no final do tratamento; hematócrito de 41,69% para 39,67%; número de plaquetas de 143363/mm<sup>3</sup> para 162038/mm<sup>3</sup>; AST/TGO de 80 U/L para 32 U/L; ALT/TGP de 102 U/L para 32 U/L; FA de 105 U/L para 86 U/L; GGT de 148 U/L para 62 U/L; Bilirrubina Total de 0,86 mg/dL para 0,75mg/dL; Albumina de 3,5 g/dL para 3,7 g/dL e Creatinina de 0,98 mg/dL para 0,91mg/dL, respectivamente, com significância estatística ( $p<0,05$ ). Os resultados dos valores de Tempo de Protombinatividade de 76,69% no pré-tratamento para 76,14% no final do tratamento e de INR de 1,17 para 1,24, respectivamente, não obtiveram significância estatística.

Ao avaliar o valor da média das medidas da EHT através do Fibroscan®, observou-se a redução deste valor em 43% dos casos avaliados. A média das medidas da EHT no pré-tratamento foi de 20.15 kPa e de 16.03 kPa na



semana 24 pós-tratamento, com significância estatística ( $p < 0,05$ ) (tabela 3), com a redução de pelo menos 01 grau de rigidez hepática após o tratamento em 43% dos pacientes, considerando a estratificação da elasticidade hepática pelos critérios de Castéra, et al.<sup>1</sup>. Utilizando os pontos de corte para EHT (Fibroscan®) estabelecidos por Castéra et al., para correlação e estratificação da fibrose hepática pelo escore METAVIR, no pré-tratamento 2% dos pacientes foram classificados como METAVIR F1; 3% F2; 22% F3 e 73% F4. Após a avaliação na semana 24 pós-tratamento os pacientes passaram a ser classificados, utilizando o mesmo escore METAVIR, resultando em 8% F0; 11% F1; 17% F2; 13% F3 e 51% F4 (gráfico 1).

Entre os 73% dos pacientes com cirrose hepática ao início do tratamento, 66% tinham cirrose compensada CTP-A e 7% cirrose descompensada CTP-B, nenhum deles com CPT-C, com uma média do escore MELD de 6,54. No final do tratamento resultaram em 70% CTP-A e 3% CPT-B, com uma média do escore MELD de 6,57. Não foram observadas mudanças significativas ao avaliar a classificação CTP ( $p = 0,206$ ) e o Escore MELD ( $p = 0,742$ ) pré e pós-tratamento (tabela 4).

Ao avaliar a medida do parâmetro de atenuação controlado (CAP) através do Fibroscan® observou-se o aumento deste valor em 33% dos pacientes, com uma média de 219.31dB/m no pré-tratamento para 230.01 dB/m na semana 24 pós-tratamento, com o consequente aumento de pelo menos 01 grau de esteatose hepática em 33% dos pacientes ao ser correlacionado com a classificação de Sasso et al., obtendo significância estatística ( $p = 0,009$ ) (tabela 3 e gráfico 2).

Do total de 157 pacientes, 88% (138) contavam com EDA dentro de um limite de 12 meses prévio ao tratamento. Destes, 27% (43) pacientes apresentavam VZE, sendo 88% (31) deles com cirrose hepática compensada apresentando a associação de valor  $>20\text{kPa}$  na EHT em combinação ao número de plaquetas  $<150000/\text{mm}^3$ . Logo, foi identificado neste grupo, uma estimativa de risco O.R de 1,89 (IC95%:0,82-10,7) para presença de VZE existindo uma relação direta entre estas variáveis combinadas (tabela 5 e gráfico 3).

**Tabela 1. Características gerais dos pacientes ao início do tratamento**

Características (N=157)	Número	Porcentagem (%)
Sexo:		
	Feminino	106 67,5
	Masculino	51 32,5
Idade (anos) <sup>a</sup> :		58 (50-67)
Genótipo HCV:		
	1a	61 38,9
	1b	69 43,9
	2	1 0,6
	3	25 15,9
	4	1 0,6
Grau de Fibrose Hepática pelo Escore METAVIR correlacionado com o valor da EHT (kPa) <sup>a</sup> :		20.15 kPa
	F0	0 0
	F1	3 1,9
	F2	5 3,2
	F3	35 22,3
	F4	114 72,6
Grau de Esteatose Hepática correlacionado com o valor do CAP (dB/m) <sup>a</sup> :		219.31 dB/m
	S0 (<222)	79 50,3
	S1 (222<234)	15 9,6
	S2 (234<290)	46 29,3
	S3 (>290)	17 10,8
Paciente virgem de tratamento:		
	Sim	69 43,9
	Não	88 56,1
Duração do tratamento:		
	12 semanas	142 90,4
	24 semanas	15 9,6
Classificação Child-Turcotte-Pugh:		
	Sem cirrose	43 27,4
	A(5-6)	103 65,6
	B(7-9)	11 7
	C(>10)	0 0
Escore MELD <sup>a</sup> :		6,54
Coinfecção:		
	HIV	3 1,9
	Hepatite B Crônica	2 1,3
Diabetes Mellitus tipo 2:		
	Sim	31 19,7
	Não	126 80,3
Presença de VZE na EDA:		
	Sim	43 27,4
	Não	95 60,5
	Sem EDA	19 12,1

<sup>a</sup>Valor da média.

HCV=vírus da hepatite C; kPa=unidade de quilopascal; CAP=parâmetro de atenuação controlado; dB/m=unidade do CAP; HIV=vírus da imunodeficiência humana; VZE=varizes esofágicas; EDA= endoscopia digestiva alta.

**Tabela 2. Comparação dos valores laboratoriais no pré e pós-tratamento**

Variáveis (N=157)	Início do tratamento (Média) (Desvio Padrão)	Final do tratamento (Média) (Desvio Padrão)	Valor p <sup>a</sup>
Hemoglobina (g/dL)	13,61 (12,27-14,95)	12,55 (10,99-14,11)	<0,05
Hematócrito (%)	41,69 (37,2-46,18)	39,67 (35,17-44,16)	<0,05
Plaquetas (x/mm <sup>3</sup> )	143363 (62381-224345)	162038 (85175-238901)	<0,05
AST/TGO (U/L)	80 (33-127)	32 (17-48)	<0,05
ALT/TGP (U/L)	102 (37-167)	32 (14-49)	<0,05
FA (U/L)	105 (54-156)	86 (46-126)	<0,05
GGT (U/L)	148 (34-263)	62 (13-111)	<0,05
Bilirrubina total (mg/dL)	0,86 (0,38-1,34)	0,75 (0,31-1,19)	<0,05
Albumina (g/dL)	3,5 (3,0-4,0)	3,7 (3,3-4,2)	<0,05
TP (%)	76,69 (61,4-91,98)	76,14 (60,52-91,76)	0,360
INR	1,17 (1-1,34)	1,24 (0,48-2)	0,260
Creatinina (mg/dL)	0,98 (0,23-1,84)	0,91 (0,13-1,79)	<0,05

<sup>a</sup> Valor p<0,05 com significância estatística, através do Teste de Wilcoxon.

AST/TGO=Aspartato Aminotransferase; ATL/TGP=Alanina Aminotransferase; FA=Fosfatase Alcalina; GGT=Gama-glutamil Transferase; TP=Atividade do Tempo de protrombina; INR=Índice Internacional Normalizado

**Tabela 3. Comparação das medidas de Elastografia Transitória e do CAP através do Fibroscan® no pré e na semana 24 pós-tratamento**

Valor da Média (N=157)	Pré-tratamento (Média) (Desvio Padrão)	Semana 24 pós- tratamento (Média) (Desvio Padrão)	Significância Estatística (p<0,05) <sup>a</sup>
EHT (kPa)	20 (9-31)	16 (5-27)	p<0,05
CAP (dB/m)	219 (160-278)	230 (163-296)	p=0,009

<sup>a</sup> Valor p<0,05 com significância estatística, através do Teste de Wilcoxon.

**Tabela 4. Comparação da Classificação Child-Turcotte-Pugh e Escore MELD no pré e pós-tratamento**

	Início do tratamento		Final do tratamento		Significância Estatística (p<0,05) <sup>a</sup>
Child-Turcotte-Pugh	Número	Porcentagem	Número	Porcentagem	
Sem cirrose	43	27,4	41	26,1	p=0,206
A (5-6)	103	65,6	111	70,7	
B (7-9)	11	7	5	3,2	
Total	157	100	157	100	
Escore MELD (média)	6,54		6,57		p=0,742

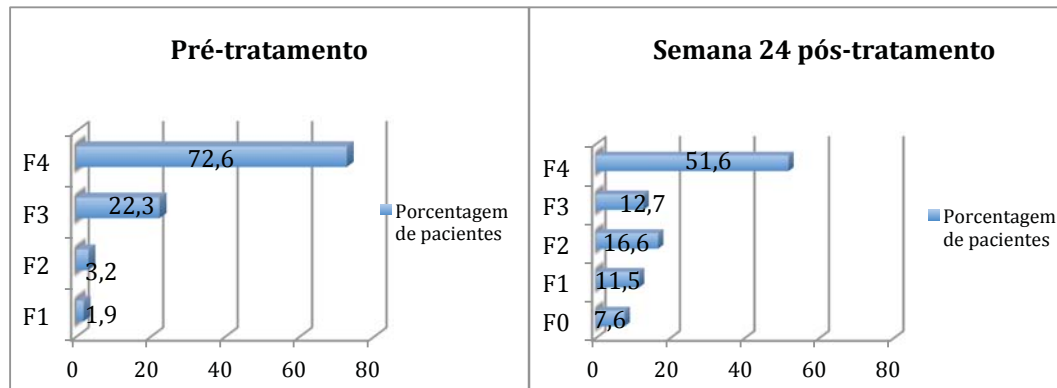
<sup>a</sup> Valor p<0,05 com significância estatística, através do Teste de Wilcoxon.

**Tabela 5. Estimativa de Risco da Presença de Varizes Esofágicas**

Pacientes com cirrose compensada que apresentaram Varizes Esofágicas no pré-tratamento (Nº 31)	Valor	Intervalo de confiança de 95%	
		Inferior	Superior
Razão de Chances para EHT > 20kPa	0,90	0,08	9,37
Razão de Chances para Plaquetas <150000/mm <sup>3</sup>	0,98	0,74	1,31
Total	1,88	0,82	10,68

Estimativa de risco ou razão de chances O.R de 1,88 (IC95%:0,82-10,68) existindo uma relação direta entre as variáveis: pacientes com cirrose compensada que apresentaram varizes esofágicas na endoscopia digestiva alta no pré-tratamento, com Elastografia Hepática Transitória (EHT) >20kPa em combinação com número de plaquetas <150000/mm<sup>3</sup>.

**Gráfico 1. Porcentagem dos pacientes da comparação do grau de fibrose pelo Escore METAVIR correlacionado com os valores da elastografia hepática transitória para hepatite viral C crônica através do Fibroscan®, no pré e na semana 24 pós-tratamento**



**Gráfico 2. Porcentagem dos pacientes da comparação do grau de esteatose correlacionados com os valores do CAP para hepatite viral C crônica através do Fibroscan®, no pré e na semana 24 pós-tratamento**

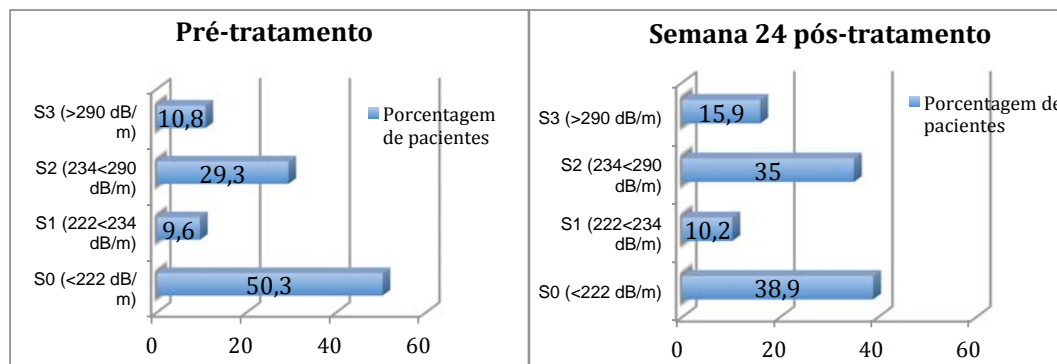
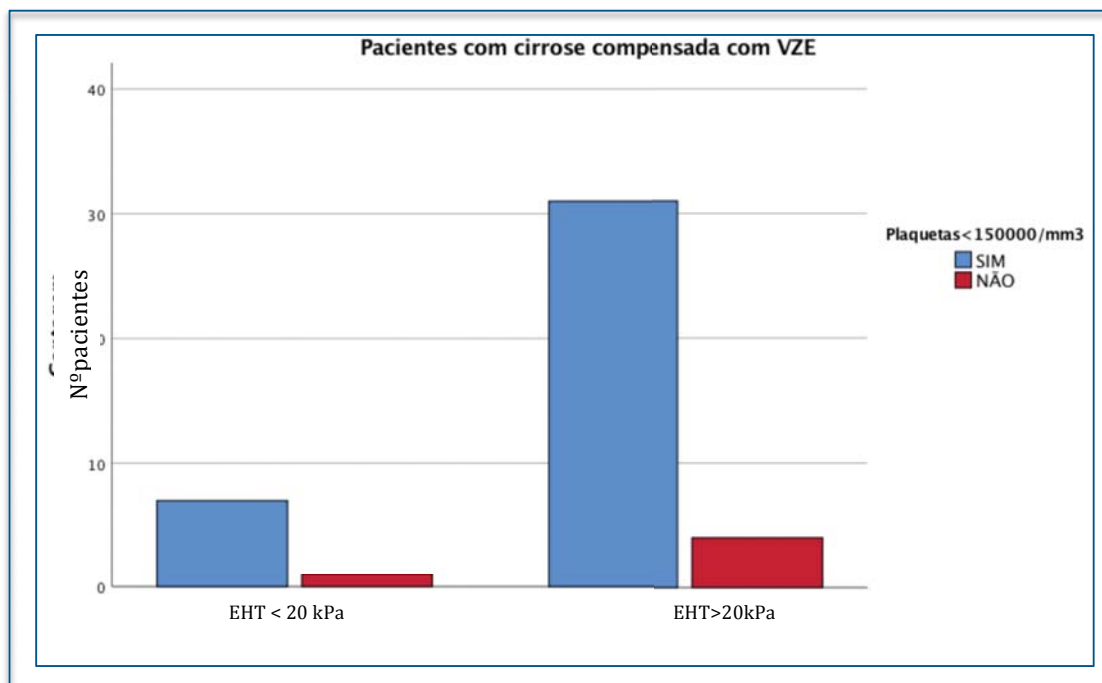


Gráfico 3. Representação do grupo de pacientes com cirrose hepática compensada e varizes esofágicas. Nota-se que 31 pacientes (88%) (barra maior em azul) com varizes esofágicas apresentam a combinação das variáveis do valor da medida de Elastografia Hepática Transitória através do Fibroscan® >20kPa com o número de plaquetas <150000/mm<sup>3</sup>



## **8. DISCUSSÃO:**

Este estudo observacional retrospectivo descritivo de 157 pacientes foi desenvolvido para a avaliação dos resultados da EHT através do Fibroscan® nos pacientes que obtiveram RVS após o tratamento para Hepatite C crônica com os DAAs no ambulatório de hepatologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. Também foram incluídos nesse estudo a avaliação dos resultados do CAP assim como o valor prognóstico das medidas da elastografia por Fibroscan® quando considerado o seu uso como método não invasivo de rastreamento na presença de VZE.

Neste grupo de pacientes, foi observada a redução da média dos valores das medidas da EHT no pré-tratamento de 20.15 kPa para 16.03 kPa na semana 24 pós-tratamento com significância estatística ( $p < 0,05$ ), com a regressão de pelo menos um grau da rigidez hepática em 43% dos pacientes que apresentaram RVS após o tratamento com os DAAs, usando os mesmos pontos de corte propostos por Castéra et al.<sup>1</sup>; utilizados também pela CONITEC<sup>16</sup>, por Cardoso et al.<sup>20</sup>, e pela AGA<sup>25</sup>. Com relação ao tempo de avaliação pós-tratamento de seis meses ou 24 semanas, foram observados os mesmos resultados quando se utilizou o mesmo tempo nos estudos de Trivedi et al.<sup>2</sup>, Chekury et al.<sup>6</sup>, de Bernuth et al.<sup>10</sup> e Legri et al.<sup>15</sup>. No estudo de Pockros P et al.<sup>43</sup>, que demonstrou regressão da fibrose através de biópsia hepática em comparação com os resultados por EHT através do Fibroscan® em pacientes com RVS após serem tratados com DAAs, observou-se que a regressão da fibrose foi menor na avaliação dos resultados histopatológicos através da biópsia, em correlação com as medidas da EHT feitas através do Fibroscan® e apresentando este último valores superestimados após o seguimento de 2.5 anos, explicando que provavelmente poderia-se atribuir a queda primária dos valores da elastografia à melhora primária da fibrose sinusoidal inflamatória, porém o número de pacientes desse estudo foi pequeno, conseguindo demonstrar este efeito apenas em dez pacientes. São necessários mais estudos de seguimento prolongado onde sejam avaliados e comparados os resultados da EHT através do Fibroscan® como método não invasivo com os resultados da biópsia hepática na avaliação da fibrose. Ainda faltam mais dados que confirmem a verdadeira

regressão da fibrose no pós-tratamento ou que definam se a mudança nas medidas da elastografia correspondem à uma superestimação da fibrose pré-tratamento, influenciada pela inflamação, quando comparados os resultados de ambos métodos.

Ao avaliar o perfil laboratorial dos pacientes observou-se normalização dos valores de ALT/TGP em 99% dos pacientes, com valores das médias de 102,17 U/L no pré tratamento e 32,36 U/L no pós-tratamento, com significância estatística ( $p < 0,05$ ). Este resultado pode ser justificado provavelmente pela redução da inflamação hepatocelular após o tratamento com os DAAs, com resultados similares nos estudo de Chan et al.<sup>32</sup> e de Knop et al.<sup>36</sup>. Nos valores da hemoglobina sérica, foi observada uma redução no valor da média de 13,61 g/dL no pré-tratamento para 12,55 g/dL no pós-tratamento em 78% dos pacientes, com significância estatística ( $p < 0,05$ ), provavelmente associado ao uso da Rivabirina o que já foi visto como experiência na terapia ao longo dos últimos anos, demonstrado também no estudo de Bernuth et al<sup>10</sup>.

Ao avaliar a Classificação Child-Turcotte-Pugh (CTP) e o Escore MELD nos pacientes com cirrose hepática, apenas sete pacientes apresentaram melhora na função hepática. Os demais pacientes não apresentaram mudanças entre o pré e pós-tratamento com significância estatística na CTP entre os pacientes com cirrose compensada (CTP-A) e cirrose descompensada (CTP-B) ( $p = 0,206$ ) assim como no Escore MELD ( $p = 0,742$ ). Este resultado é semelhante ao que também foi demonstrado nos estudos de Bernuth et al.<sup>10</sup>, Saxena et al.<sup>27</sup> e Pesce et al.<sup>09</sup> Apesar dos pacientes terem apresentado RVS e regressão de pelo menos um grau na rigidez hepática, sem mudanças significativas tanto na Classificação Child-Turcotte-Pugh nem no valor do Escore MELD, considera-se este resultado positivo, na medida em que talvez poderia significar à eficácia dos DAAs ao evitar a descompensação dos pacientes cirróticos tratados. Recomenda-se manter o controle e acompanhamento estrito dos pacientes com fibrose avançada METAVIR-F3 e cirrose METAVIR-F4, pois apesar de terem apresentado RVS e regressão de pelo menos um grau na rigidez hepática, persiste ainda o risco de apresentarem complicações e desenvolvimento do

CHC pela evolução natural da doença, ainda que mais lentamente, após obtenção de RVS.

Na avaliação da esteatose hepática através dos resultados obtidos pela medida do CAP, usando os mesmos pontos de corte que Sasso et al<sup>28</sup>, foi identificado aumento destes valores em cerca de 33% pacientes com RVS após o tratamento com os DAAs, com uma média de 219.31 dB/m no pré-tratamento para 230.01 dB/m na semana 24 pós-tratamento, com significância estatística ( $p=0,009$ ), o que condiz com o demonstrado nos estudos de Stevenson H. e Utay N.<sup>8</sup>; Cardoso et al.<sup>20</sup>; Yoshioka et al.<sup>41</sup> e Nouredin and Alkhouri<sup>42</sup>. Provavelmente esses resultados poderiam estar influenciados por comorbidades já presentes nos pacientes no pré tratamento como síndrome metabólica, obesidade, níveis altos de IMC, ou DM tipo 2, sendo que estes fatores não foram analisados no presente estudo. São necessários mais estudos com avaliação do perfil metabólico e dos índices antropométricos para esclarecimento desta alteração.

Finalmente, após a análise para a estimativa de risco da associação das variáveis como medida da EHT > 20 kPa e contagem de plaquetas <150000/mm<sup>3</sup> como preditoras da presença de VZE, foi observada uma razão de chances O.R de 1,89 (IC95%: 0,82-10,7) para esta associação, existindo uma relação direta entre as variáveis como indicativo de risco da presença de VZE. Porém não foi significativamente estatístico talvez pelo número reduzido de pacientes que apresentaram esses critérios combinados. Isto foi demonstrado também nos estudos de Pescel et al.<sup>9</sup>; QU Y. et al.<sup>14</sup>, e recomendado nas guias da AASLD<sup>23</sup>, AGA<sup>25</sup> e no Consenso de Baveno VI<sup>26</sup>, onde o uso de testes não invasivos como a EHT demonstraram bom desempenho para predizer tanto a hipertensão portal clinicamente significativa (HTPCs) com valores HVPG  $\geq 10$  mmHg como a presença de VZE com alta sensibilidade em pacientes com doença hepática crônica ou cirrose compensada. Apesar de existir evidência no uso da combinação destas variáveis na literatura internacional, ainda é insuficientemente acurada para substituir o rastreamento e diagnóstico através da EDA, padrão ouro, embora uma primeira abordagem não invasiva possa ser útil na seleção dos pacientes nos quais estes procedimentos estão indicados.



## **9. CONCLUSÕES:**

- No presente estudo a medida da elastografia hepática transitória (EHT) através do Fibroscan®, demonstrou ser um método não invasivo seguro e rápido para avaliação da rigidez hepática, assim como também para avaliação da medida do parâmetro de atenuação controlado (CAP) quando correlacionado à esteatose hepática, nos pacientes com hepatite viral C crônica que foram tratados com antivirais de ação direta e que apresentaram resposta virológica sustentada.
- Nesse estudo foi possível demonstrar a regressão de pelo menos um grau da rigidez hepática em 43% dos pacientes que apresentaram RVS após o tratamento com os DAAs na avaliação pela EHT através do Fibroscan®, onde a média do valor da EHT no pré-tratamento foi de 20.15 kPa e na semana 24 pós-tratamento foi de 16.03 kPa, com significância estatística ( $p < 0,05$ ).
- Na avaliação da esteatose hepática correlacionada com os valores da medida do CAP através do Fibroscan®, observou-se o aumento do CAP em cerca de 33% dos pacientes com RVS após o tratamento com os DAAs. A média do CAP foi de 219.31 dB/m pré-tratamento para 230.01 dB/m na semana 24 pós-tratamento, com significância estatística ( $p = 0,009$ ), e com o aumento de pelo menos um grau de esteatose quando correlacionado com o escore de Sasso et al.
- Ao avaliar a Classificação Child-Turcotte-Pugh entre os pacientes com cirrose compensada e descompensada, assim como o Escore MELD, não foi observada diferença com significância estatística entre os resultados pré e pós-tratamento.
- Nesse estudo a EHT demonstrou ser efetiva, permitindo de forma não invasiva, prever em 31 pacientes (88%) com cirrose compensada, como indicativo de risco no desenvolvimento de VZE como consequência de Hipertensão Portal, quando estiveram presentes os critérios associados valor da EHT  $> 20$  kPa e número de plaquetas  $< 150000/\text{mm}^3$ , com O.R de 1,89 (IC95%:0,82-10,7).

## **10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
2. Trivedi H, Lin S, and Lau D. Noninvasive Assessment of Fibrosis Regression in Hepatitis C Virus Sustained Virologic Responders. *Gastroenterology & Hepatology* 2017; 13(10):587-595.
3. Serejo F, Marinho R, Velosa J, et al. Elastografia hepática transitória, um método não invasivo para avaliação da fibrose em doentes com hepatite c crónica. *Journal Português de Gastroenterologia* 2007;14:8-14.
4. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 63:237-264.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções 2015, Brasília Ministério de Saúde, Brasil.
6. Chekuri S, Nickerson J, Bichoupan K, et al. Liver Stiffness Decreases Rapidly in Response to Successful Hepatitis C Treatment and Then Plateaus. *PLoS ONE* 2016;11:7.
7. Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clinical and molecular hepatology*.2012;18:163-173.
8. Stevenson H, and Utay N. Hepatic steatosis in HCV-infected persons in the direct-acting antiviral era. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines* 2016; 2:21.
9. Pesce A, Scilletta R, Branca A, et al. Does transient elastography (FibroScan®) have a role in decision making in hepatocellular carcinoma? *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2012;14(6):403-408.
10. Bernuth S, Yagmur E, Schuppan D, et al. Early changes in dynamic biomarkers of liver fibrosis in hepatitis C virus-infected patients treated with sofosbuvir. *Digestive and Liver Disease* 2016;48:291–297.
11. Afdhal N, Bacon B, Patel K, et al. Accuracy of Fibroscan, compared with Histology, in analysis of liver fibrosis in patients with Hepatitis B or C: A United States Multicenter Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology Journal* 2015;13:772-779.
12. Stephen Harrison, MD. Utilization of Fibroscan Testing in Hepatitis C Virus Management. *Gastroenterology&Hepatology* 2015;11:187-189.

13. Kim J, Kim M, Han K, et al. Clinical application of transient elastography in patients with chronic viral hepatitis receiving antiviral treatment. *Liver international* 2015;35:1103-1115.
14. Qu Y, Li T, Ye Q, et al. A beginning or the end? A Meta-analysis to Assess the Diagnostic Accuracy of Transient Elastography for the Prediction of Esophageal Varices. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2016;22:345-352.
15. Legri C, Pasulo L, Colpani M, et al. Early changes in non-invasive assessment of liver fibrosis in hepatitis C virus-infected patients treated with DAAs: Preliminary reports. *Digestive and Liver Disease* 2016;48:238-239.
16. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde-CONITEC-SUS. Elastografia hepática ultrassônica no diagnóstico da fibrose hepática. *Ministério da Saúde* 2015;170:01-35.
17. Myers RP, Elkashab M, Crotty P, et al. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: A multicenter Canadian Study. *Can J Gastroenterol* 2010; 24(11):661-670.
18. Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB, et al. Shear Wave Elastography for Evaluation of Liver Fibrosis. *J Ultrasound Med* 2014; 33:197-203.
19. Frulio N, Trillaud H. *Ultrasound elastography in liver*. Elsevier Masson. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013;94:515-534.
20. Cardoso A, Figueiredo C, e Carvalho R. Elastografia Hepática Transitória. Programa De Educação Médica Continuada. Sociedade Brasileira de Hepatologia S.d.4:1-8
21. Kanda T and Moriyama M. Direct-acting antiviral agents against hepatitis C virus and lipid metabolism. *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23(31): 5645-5649.
22. Steadman R, Myers RP, Leggett L, et al. A health technology assessment of transient elastography in adult liver disease. *J Gastroenterol* 2013;27(3):149-158.
23. Garcia – Tsao G, Abraldes J, Berzigotti A, et al. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of liver Diseases (AASLD). *Hepatology* 2017;65(1):310-331.
24. Masutti F, Garlatti Costa E, Crosato I, et al. Real Life of DAAs (Direct Antiviral Agents) for HCV infection in Friuli Venezia Giulia: Who, Why, What, How did we treat?. *Abstracts/Digestive and Liver Disease* 2016; 48:233-239.
25. Lim J, Flamm S, Singh S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2017;152:1536–1543.

26. Franchis R, on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *EASL. Journal of Hepatology* 2015; 63:743–752.
27. Saxena V, Nyberg L, Pauly M, et al. Safety and Efficacy of Simeprevir/Sofosbuvir in Hepatitis C-Infected patients with Compensated and De-compensated Cirrhosis. *Hepatology* 2015; 62:715-725.
28. Sasso M, Tenguer-Barna I, Ziol M, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using FibroScan: validation in Chronic Hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 2012;19:244-253.
29. Wong Lai-Hung Grace. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (FibroScan). *Gastroenterology Report* 2013;19-26.
30. D'Ambrosio R, e Colombo M. Should surveillance for liver cancer be modified in hepatitis C patients after treatment-related cirrhosis regression?. *Liver International* 2016;36:783-790.
31. Bachfner J, Valli P, Kröger A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver International* 2017;37:369-376.
32. Chan J, Gogela N, Zheng H, et al. Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic HCV Infection Results in Liver Stiffness Regression Over 12 Months Post-treatment. *Digestive Disease Science* 2017;62-68.
33. Latorre L, Sánchez M, Rincón D, et al. Prédiction of liver complications in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis with and without HIV coinfection: comparison of hepatic venous pressure gradient and Transient Elastography. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(5)713-718.
34. Konerman M, Lu D, Zhang Y, et al. Assessing risk of fibrosis progression and liver-related clinical outcomes among patients with both early stage and advanced chronic hepatitis C. *PLoS ONE* 2017;12(11):1-14.
35. Perazzo H, Veloso V, Grinztejn B, et al. Factors that could impact on liver fibrosis staging by Transient Elastography. *International Journal of Hepatology* 2015; 5 pages, ID 624596.
36. Knop V, Hoppe D, Welzel T, et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *Journal of Viral Hepatitis* 2016;23:994-1002.
37. Prococept B, and Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterology Report* 2017; 5(2):79-89.

38. Welsch C, Efinger M, Von Wagner M, et al. Ongoing liver inflammation in patients with chronic hepatitis C and sustained virological response. *PLoS ONE* 2017; 12(2)1-11.
39. Tag-Adeen M, Sabra A, Akazawa Y, et al. Impact of hepatitis C virus genotype-4 eradication following direct acting antivirals on liver stiffness measurement. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2017;9:45-53.
40. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Revista Argentina de Endocrinología e metabismo* 2017;54(1):37–46.
41. Yoshioka W, Kubotsu Y, Takahashi H, et al. Dynamics of hepatic steatosis in the treatment for chronic hepatitis c with direct acting antivirals. Abstract of The AASLD Liver Meeting, Washington DC, USA. 2017;p16.
42. Nouredin and Alkhouri. Fatty Liver Common After Direct-Acting Antivirals for Hep C. Abstract of The AASLD Liver Meeting, Washington DC, USA 2017;A:2155.
43. Pockros P, Crissien-Martinez A.M, Frenette C, et al. Degree of liver fibrosis regression predicted by transient elastography after cure of chronic hepatitisC with direct acting antivirals is overestimated but confirmed by liver biopsy. *Journal of Hepatology*, 2017; 66(1).

**11. ANEXO****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Título do Projeto de Pesquisa:

“Avaliação da performance da Elastografia Hepática Transitória por Fibroscan® em pacientes com Hepatite Viral C Crônica tratados com Antivirais de Ação Direta com Resposta Viroológica Sustentada”

Pesquisador Responsável (Dr.): Arturo Fernando RuestaCórdova.

Orientador Responsável (Dra.): Professora Thais Guaraná de Andrade.

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Universidade Federal Fluminense – Faculdade De Medicina – Especialização em Gastroenterologia

Telefones para contato direto: (21) 995951060 (Dr. Arturo Fernando Ruesta Córdova) ou centro de Endoscopia 3º andar, (21) 26299177, perguntar pelo pesquisador ou a orientadora.

Nome do voluntário (paciente):

\_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Responsável legal (quando for o caso):

\_\_\_\_\_

O(a) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “Avaliação da performance da Elastografia Hepática Transitória por Fibroscan® em pacientes com Hepatite Viral C Crônica tratados com Antivirais de Ação Direta com Resposta Viroológica Sustentada” pelo que autorizo ao médico pesquisador (Dr.): Arturo Fernando Ruesta Córdova e a Orientadora (Dra.): Professora Thais Guaraná de Andrade, a realizarem o levantamento dos dados e informações médicas no meu prontuário.

Explico para o paciente o desenvolvimento da pesquisa com a oportunidade de fazer perguntas, que foram respondidas satisfatoriamente com descrição detalhada do projeto de pesquisa;

Explico para o paciente participante da pesquisa que durante o procedimento proposto para tentar melhorar sua condição de saúde, poderão ocorrer situações ainda não diagnosticadas, como também situações imprevistas e/ou emergenciais que serão atendidas e receberão todo o tratamento necessário;

Informo e explico para o paciente participante da pesquisa que este projeto não tem riscos e/ou potenciais danos associados.

Explico para o paciente participante da pesquisa que pode reservar o direito de revogar este consentimento antes que a pesquisa se realize;

Explico para o paciente participante da pesquisa que caso eu recuse a participar da pesquisa não haverá nenhum prejuízo do acompanhamento médico pela equipe.

Confirmando que recebi explicações, li, compreendo e concordo com tudo que foi esclarecido acima como participante da pesquisa, e nestas condições autorizo a realização do exame e/ou projeto de pesquisa proposto pelo médico acima citado e sua equipe, concordo com a utilização de informações contidas no meu prontuário para pesquisa médica, observando-se legislação vigente (Resolução CNS 466/2012) e permito que utilize o seu julgamento técnico para que sejam alcançados os melhores resultados possíveis, através dos recursos conhecidos e disponíveis no local onde se realiza para assim obter resultados com benefícios para futuros estudantes e/ou pesquisadores médicos.

**“Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) são compostos por pessoas que trabalham para que todos os projetos de pesquisa envolvendo seres humanos sejam aprovados de acordo com as normas éticas elaboradas pelo Ministério da Saúde. A avaliação dos CEPs leva em consideração os benefícios e riscos, procurando minimizá-los e busca garantir que os participantes tenham acesso a todos os direitos assegurados pelas agências regulatórias. Assim, os CEPs procuram defender a dignidade e os interesses dos participantes, incentivando sua autonomia e participação voluntária. Procure saber se este projeto foi aprovado pelo CEP desta instituição. Em caso de dúvidas, ou querendo outras informações, entre em contato com o Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (CEP FM/UFF), por e.mail ou telefone, de segunda à sexta, das 08:00 às 17:00 horas”**

**E-mail: [etica@vm.uff.br](mailto:etica@vm.uff.br) Tel/fax: (21) 26299189**

Eu, \_\_\_\_\_, declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Se for responsável legal:

Eu, \_\_\_\_\_, responsável legal por \_\_\_\_\_, declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Niterói, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nome do paciente ou seu responsável legal      Nome do responsável por obter o consentimento

Nome do Pesquisador Responsável (Dr)a: \_\_\_\_\_