



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

RAPHAEL ANAISSI CASTELO BRANCO DE MELO
RUY PENNA NETO

**AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES COM
HEPATITE C CRÔNICA, ATRAVÉS DE MÉTODOS NÃO INVASIVOS, APÓS O
TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA, EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA DE BELÉM-PA**

BELÉM-PARÁ
2020

RAPHAEL ANAISSI CASTELO BRANCO DE MELO
RUY PENNA NETO

**AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES
COM HEPATITE C CRÔNICA, ATRAVÉS DE MÉTODOS NÃO INVASIVOS, APÓS
O TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA DE BELÉM-PA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Centro Universitário do Estado do Pará,
como requisito parcial para conclusão da
graduação em Medicina.

Orientadora: Prof^a. MSc. Regiane Miranda
Arnund Sampaio

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Esther Castello
Branco Mello Miranda

BELÉM-PARÁ

2020

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do CESUPA, Belém – PA

Melo, Raphael Anaissi Castelo Branco de.

Avaliação do grau de fibrose hepática em pacientes com hepatite C crônica, através de métodos não invasivos, após o tratamento com antivirais de ação direta em um centro de referência de Belém-PA / Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo, Ruy Penna Neto; orientadora Regiane Miranda Arnund Sampaio, coorientadora Esther Castello Branco Mello Miranda. – 2020.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina, Belém, 2020.

1. Fibrose hepática. 2. Fígado - Doenças. 3. Hepatite C – Belém (PA). I. Penna Neto, Ruy. II. Sampaio, Regiane Miranda Arnund, orient. III. Miranda, Esther Castello Branco Mello. IV. Título.

CDD 23ª ed. 616.99465

AGRADECIMENTOS

Foram seis longos anos. O curso de medicina é o reflexo da vida, em alguns momentos estamos mais acima e outros mais abaixo. Por isso, não poderia deixar de agradecer a Deus por essa graça alcançada, foram muitas manhãs e noites de joelhos curvados perante sua presença.

Agradeço ao meu pai João Castelo Branco de Melo (*in memoriam*), que me forneceu inspiração e apoio para chegar até aqui. Agradeço à minha mãe Terezinha de Jesus Anaissi Moura Melo por estar comigo em todos os momentos da minha vida e não ter deixado faltar nada. Agradeço à minha esposa Paula Nayara Marinho Anaissi e ao meu filho João Castelo Branco Anaissi Marinho, que são os motivos de eu querer seguir em frente. Agradeço aos demais familiares, tios, tias, primos e avós, que foram de fundamental importância para essa conquista.

Agradeço à nossa orientadora Prof. Regiane Miranda Arnund Sampaio pela excelência em nos orientar nessa pesquisa, à nossa co-orientadora Dra. Esther Castelo Branco Mello Miranda, que foi a idealizadora desse projeto, ao professor Jackson Lima, que nos ajudou com o seu profundo conhecimento estatístico. Agradeço a todo o corpo docente do CESUPA e aos demais funcionários desta instituição, pela convivência pacífica e virtuosa. Agradeço aos nossos amigos Ana Beatriz Diniz, Rafael Jamielniaski e Alfredo Henrique, que fizeram desse caminho menos sofrido. A todos estes, o meu muito obrigado.

Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo

AGRADECIMENTOS

Direciono meus agradecimentos primeiramente a Deus que sempre esteve comigo e foi meu auxílio nas lutas e nos momentos difíceis. Também quero agradecer, e muito, aos meus pais que não mediram esforços para que eu pudesse realizar meu sonho, sonho esse que eles sonharam junto de mim, agradeço aos meus irmãos pela preocupação e carinho que sempre atribuíram a mim, algo que foi crucial pra chegar até aqui.

Direciono também esses agradecimentos aos meus amigos que sentiram na pele o peso da jornada e viveram a mesma ao meu lado e claro também agradeço aos amigos e familiares que foram meu suporte nesses longos anos, sem eles tudo seria mais difícil.

Por último, mas não menos importante, quero agradecer aos meus professores e mestres por me instruírem nessa caminhada.

Ruy Penna Neto

RESUMO

INTRODUÇÃO: As hepatites virais representam um grupo de doenças de grande relevância no mundo e também no Brasil. O estadiamento da doença hepática crônica deve ser realizado por qualquer método disponível: A biópsia hepática constitui método padrão ouro, porém invasivo. Outros métodos não invasivos como APRI (AST Platelet Ratio Index), FIB4 (Fibrosis-4) e elastografia hepática têm sido amplamente utilizados. Por muito tempo utilizou-se o interferon, o interferon peguilado e a ribavirina para tratar hepatite C, no entanto, os mesmos não conseguiam repostas significativas. Diferentemente, os antivirais de ação direta (DAAs), agora disponibilizados, têm demonstrado elevada eficácia e tolerância.

OBJETIVO: Avaliar o grau de fibrose hepática em pacientes com Hepatite C crônica que foram submetidos à terapia com antivirais de ação direta, demonstrando se houve alteração do estágio da doença

MÉTODO: Esse estudo caracteriza-se como descritivo, transversal e retrospectivo em pacientes com Hepatite C crônica atendidos em Unidade de Referência em Belém-PA, no período de Janeiro de 2015 a agosto de 2019. A coleta de dados foi realizada pela análise dos prontuários físicos e eletrônicos pelos autores da pesquisa na Gerência de Informação do Paciente (GIPE) da FSCMPA. Foram avaliados dados clínicos como idade, sexo, estágio da doença, tipo e duração do tratamento com antivirais de ação direta, contagem e plaquetas, AST, ALT e resultados de APRI, FIB4 e da elastografia.

RESULTADOS: Foram coletados neste estudo dados de 60 pacientes, dos quais 51, 67% (31) eram do sexo feminino e 48,33% (29) do sexo masculino. A variação da mediana antes do tratamento para depois do tratamento foi de 12 kPa para 7,4 kPa ($p < 0,0001$) pela elastografia. Avaliando APRI, a variação da mediana foi de 1,51 para 0,41 ($p < 0,0001$). Pelo FIB-4, a variação da mediana foi de 4,02 para 1,75 ($p < 0,0001$).

CONCLUSÃO: A pesquisa mostrou que houve uma redução estatisticamente relevante do grau de fibrose hepática nos pacientes submetidos à terapia com DAAs, de acordo com os prontuários analisados, a partir da avaliação pelo Fibroscan®. Da mesma maneira ocorreu quando se avaliou os métodos invasivos matemáticos APRI e FIB4. Foi evidenciado também redução no grau de estadiamento pela classificação METAVIR, visto que antes do tratamento a maioria dos pacientes se encontrava entre os estágios F3 e F4, no entanto, após o tratamento, a maioria dos pacientes se encontra entre os estágios F1 e F2.

Palavras-chave: Elastografia, Fibrose hepática e Hepatite C

ABSTRACT

INTRODUCTION: Viral hepatitis represents a group of diseases of great relevance in the world and also in Brazil. Staging of chronic liver disease must be performed by any available method: Liver biopsy is a gold standard, but invasive method. Other non-invasive methods such as APRI (AST Platelet Ratio Index), FIB4 (Fibrosis-4) and hepatic elastography have been widely used. For a long time, interferon, pegylated interferon and ribavirin were used to treat hepatitis C, however, they did not achieve significant responses. In contrast, direct-acting antivirals (DAAs), now available, have shown high efficacy and tolerance. **OBJECTIVE:** To evaluate the degree of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C who underwent direct action antiviral therapy, demonstrating whether there was a change in the disease stage. **METHOD:** This study is characterized as descriptive, cross-sectional and retrospective in patients with hepatitis Chronic C seen at a Reference Unit in Belém-PA, from January 2015 to August 2019. Data collection was performed by analyzing the physical and electronic records by the authors of the research at the Patient Information Management (GIPE) of FSCMPA. Clinical data such as age, sex, stage of the disease, type and duration of treatment with direct action antivirals, platelet counts, AST, ALT and APRI, FIB4 and elastography results were evaluated. **RESULTS:** Data from 60 patients were collected in this study, of which 51, 67% (31) were female and 48.33% (29) male. The variation from the median before treatment to after treatment was 12 kPa to 7.4 kPa ($p < 0.0001$) by elastography. Evaluating APRI, the median variation was from 1.51 to 0.41 ($p < 0.0001$). For the FIB-4, the median variation was 4.02 to 1.75 ($p < 0.0001$). **CONCLUSION:** The research showed that there was a statistically significant reduction in the degree of liver fibrosis in patients undergoing therapy with AEDs, according to the medical records analyzed, based on the evaluation by Fibroscan®. The same occurred when the invasive mathematical methods APRI and FIB4 were evaluated. There was also a reduction in the degree of staging by the METAVIR classification, since before treatment most patients were between stages F3 and F4, however, after treatment, most patients are between stages F1 and F2.

Keywords: Elastography, Hepatic fibrosis and Hepatitis C

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT - Alanino Aminotransferase

AST - Aspartato Aminotransferase

BOC - Boceprevir

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CESUPA - Centro Universitário do Estado do Pará

CHC - Carcinoma Hepatocelular

DAAs - Antivirais de Ação Direta – *Direct-acting antivirals*

EHT - Elastografia Hepática Transitória

FSCMPA - Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

HCV - Vírus da hepatite C - *Hepatitis C Virus*

kPa - Kilopascal

OMS - Organização Mundial da Saúde

RVS - Resposta virológica sustentada

TVR - Telaprevir

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	OBJETIVOS.....	12
2.1	Geral.....	12
2.2	Específicos.....	12
3	MÉTODO.....	13
3.1	Aspectos éticos.....	13
3.2	Tipo de estudo.....	13
3.3	Local do estudo.....	13
3.4	Participantes do estudo.....	13
3.5	Critérios de inclusão.....	13
3.6	Critérios de exclusão.....	14
3.7	Coleta de dados.....	14
3.8	Análise dos dados.....	14
4	RESULTADOS.....	15
5	DISCUSSÃO.....	21
6	CONCLUSÃO.....	24
	REFERÊNCIAS.....	25
	APÊNDICE.....	28
	ANEXOS.....	29

1 INTRODUÇÃO

As hepatites virais representam um grupo de doenças de grande relevância no mundo e também no Brasil. Nesse contexto, a infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV) ganha destaque não apenas pela complexidade da doença, mas também pelo importante potencial de evolução para formas crônicas. Calcula-se que nesses casos, o risco de evolução seja aproximadamente de 70%. Estima-se que cerca de 400 mil pessoas evoluem a óbito todo ano no mundo, devido complicações da Hepatite C, principalmente por cirrose e carcinoma Hepatocelular (CHC)¹⁻⁴.

No Brasil, segundo estimativa de 2016 entre pessoas de 15 a 69 anos, a prevalência de pessoas sororreagentes para o vírus da Hepatite C é de 0,7%, correspondendo à 1.032.000 pessoas. No entanto, 657.000 são virêmicos, ou seja, necessitam de tratamento^{4,5}.

O vírus da hepatite C (HCV) é um vírus de RNA, de fita simples e envelopado, fazendo parte da família dos flavivírus, do gênero *Hepacivirus*. Atualmente existem 7 genótipos e 87 subtipos diferentes para o HCV⁷. Os genótipos 1 e 3 são os mais prevalentes mundialmente, correspondendo a 46,2 % e 30,1% dos casos, respectivamente. No Brasil, o genótipo 1 corresponde a 70% do total de casos, os genótipos 3 e 2 correspondem a 25% e 5% dos casos respectivamente. O estado do Pará acompanha a tendência mundial e nacional, sendo os genótipos 1 e 3 os mais prevalentes⁸.

A principal via de transmissão do HCV é a parenteral, através do contato com sangue contaminado. O compartilhamento de materiais para uso de drogas injetáveis, reutilização ou falha na esterilização de equipamentos médicos e odontológicos, falha na esterilização de equipamentos de manicures, reutilização de equipamentos para realização de tatuagem e uso de sangue e seus derivados contaminados são exemplos de formas de contaminação. A transmissão sexual e a transmissão vertical são descritas de forma esporádica^{5,9}.

A Hepatite C apresenta-se sob as formas aguda e crônica. A Hepatite C aguda evolui normalmente de maneira subclínica, podendo durar até seis meses. O diagnóstico geralmente é feito após sorologia de rotina ou para doação de sangue. A forma crônica é definida pelo Anti-HCV reagente por mais de seis meses e com HCV-RNA detectável por mais de seis meses^{4,5}.

A classificação de METAVIR, que classifica os graus de fibrose hepática, é baseada em um consenso internacional de patologistas que definiram critérios objetivos e de fácil interpretação. Tal característica fez com que a classificação de METAVIR tivesse ampla aceitação em meio médico. A mesma utiliza o critério de infiltrado inflamatório e o da fibrose (F0 a F4): sem Fibrose (F0), Fibrose inicial (F1), Fibrose intermediária (F2), Fibrose avançada (F3) e Cirrose (F4)¹⁰.

A fibrose hepática é definida como a acumulação excessiva de proteínas como colágeno, laminina, elastina e fibronectina na matriz extracelular (MEC). As células de ito (estreladas), que são reservatórios de vitamina A, possuem papel determinante no processo de fibrogênese. Na ausência de processo inflamatório, as células estreladas estão quiescentes, no entanto, o estímulo inflamatório as ativam, provocando proliferação e transformação em miofibroblastos contráteis. Tal processo aumenta a produção de matriz extracelular, causando desproporção entre produção e reabsorção das proteínas da MEC^{11,12}.

A avaliação do grau de fibrose hepática pode ser realizada por métodos não invasivos, como biomarcadores e técnicas de elastometria, e por métodos invasivos, como a biópsia hepática^{13,14}. Os biomarcadores mais utilizados são o Aspartato aminotransferase to platelet ratio index (APRI) e o Index for liver fibrosis 4 (FIB-4). A técnica de elastometria mais utilizada é a elastografia transitória, representada pelo Fibroscan® (Echosens, Paris)¹³.

A biópsia hepática por muito tempo foi considerada o padrão ouro para a avaliação da fibrose hepática, pois a mesma permite a avaliação da atividade necroinflamatória e de características, como esteatose e sobrecarga de ferro. Contudo, a biópsia hepática é uma técnica invasiva associada à morbidade. Complicações menores são frequentes, a dor pós procedimento em ombro direito e quadrante abdominal superior direito atinge 25% dos pacientes. Além disso, pode ocorrer peritonite, hemorragias, lesões do pulmão e lesões de vesícula biliar. A principal desvantagem do método é o erro de amostragem, pois estudos indicam que uma amostra deve ter no mínimo 25 mm de comprimento para representar o bom grau de fidedignidade da avaliação das diversas áreas do fígado, alvo difícil de ser alcançado na prática diária¹⁵⁻¹⁸.

O APRI foi proposto originalmente no estudo de Wai et al¹⁵. Tal método é baseado no entendimento de que o avanço da fibrose e o aumento da pressão portal estão relacionados com a produção reduzida de trombopoetina pelos hepatócitos,

pelo aumento do sequestro de plaquetas no baço e pela redução da depuração da Aspartato aminotransferase (AST). As vantagens do método são o baixo custo e a simples aplicabilidade, principalmente em áreas com recursos escassos^{13,16}.

O FIB-4 foi proposto inicialmente por pesquisadores do estudo de APRICOT (AIDS Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial) para avaliar fibrose em pacientes coinfectados (HIV/HCV) e, posteriormente, foi aplicado para pacientes mono infectados com HCV. Tal método utiliza variáveis simples, como idade, AST, ALT e contagem de plaquetas^{16,17}.

A elastografia hepática transitória (EHT) é um método não invasivo utilizado para a medição da rigidez hepática. Tal método é realizado pelo Fibroscan® (Echosens, Paris, França), que é um dispositivo composto por um transdutor de ultrassom montado sob o eixo de um vibrador. O FibroScan® utiliza ondas elásticas de baixa frequência (50 Hz) e leve amplitude. Quanto maior a velocidade da onda, maior a rigidez hepática (medida em kPa)^{16,17}. O Fibroscan® é capaz de trabalhar com um volume aproximado de um cilindro com 1 cm de largura e 4 cm de comprimento, entre 2,5 e 6,5 cm abaixo da pele. Este volume é pelo menos 100 maior do que uma amostra de biópsia hepática^{14,16,18-20}.

A EHT é indolor, rápida e de fácil manuseio. Durante a realização do exame, o paciente fica em decúbito dorsal, com o braço direito dobrado atrás da cabeça. O transdutor da sonda é colocado na pele do paciente, no mesmo nível do lobo direito do fígado. O operador precisa adquirir 10 medições válidas e, em seguida, o software Fibroscan® calcula o valor mediano imediatamente^{14,19}.

O Estudo de Castera *et al* mostrou que o Fibroscan® possui acurácia similar para diagnosticar fibrose severa (F3) e uma maior acurácia para diagnosticar cirrose (F4) comparado a outros testes não invasivos²¹. O ponto de corte mais validado para fibrose significativa é de 7,1 kPa e 12,5 kPa para cirrose. Valores maiores de 14,6 kPa possuem valor preditivo positivo de 90% para cirrose²¹.

Dados de meta-análise mostram que o Fibroscan® de maneira isolada não fornece informações suficientes para diagnosticar fibrose hepática significativa (F3), além de possuir limitações em pacientes obesos ou quando a experiência do observador é limitada. Por isso, o Fibroscan® deve ser usado em conjunto com outros biomarcadores não invasivos^{19,21,22}.

Atualmente o tratamento está indicado para todos os pacientes diagnosticados com Hepatite C, seja pela forma aguda ou crônica. Até o ano de 2011, a associação do interferon peguilado à ribavirina era a terapêutica vigente. Com esse esquema, os pacientes com infecção pelo HCV alcançavam um índice de RVS de 40 a 50%, para pacientes infectados pelo genótipo 1. Além disso, tais medicações possuem uma grande quantidade de efeitos colaterais, tais como: anemia, transtornos de humor, transtornos do sono, distúrbios autoimunes, alopecia, dispneia, perda de peso e outros¹¹.

Em 2012, foi incorporado ao SUS a primeira geração de DAAs para tratar o genótipo 1, que são o Telaprevir (TVR) e o Boceprevir (BOC). Ambos são considerados inibidores de proteases (IPs), tendo com alvo as proteínas virais NS3A e NS4A. O TVR ou o BOC devem ser administrados em terapia tríplice com o interferon peguilado e com a ribavirina^{11,13}.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias ao SUS (CONITEC) instituiu a introdução de novos DAAs no ano de 2015²². Dentre eles estão o simeprevir (IP de segunda geração), o sofosbuvir (inibidor da polimerase do HCV), o daclatasvir (inibidor da NS5A) e a combinação de alvos virais ombistavir, veruprevir, ritonavir e desabuvir. Tal terapia prioriza os pacientes *naïve*, com fibrose hepática F3 e F4, coinfectados com HIV e que possuem manifestações extra-hepáticas severas²³.

Diferentemente da primeira geração, os novos DAAs alcançam resultados mais satisfatórios. O ensaio clínico de COSMOS mostrou que a combinação sofosbuvir/simeprevir com ou sem ribavirina apresenta uma taxa RVS de 79,3% a 100% para o genótipo 1a, com desempenho melhor para os estágios F2/F3. Para o genótipo 1b, tal estudo demonstrou uma taxa de RVS de 100%^{24,25}.

Atualmente, os métodos não invasivos são ferramentas importantes para manejo clínico, prognóstico e vigilância dos pacientes com hepatite C crônica. O presente estudo, que foi realizado através da análise de prontuários de pacientes portadores de Hepatite C crônica tratados em uma unidade de referência em Belém-PA, no período de janeiro de 2015 a agosto de 2019, e que usaram antivirais de ação direta visa avaliar o grau de fibrose hepática utilizando métodos não invasivos, como a elastografia por FibroScan[®], APRI e FIB-4 antes e após o tratamento e

espera contribuir para um melhor conhecimento sobre a influência dos DAAs no estadiamento da doença hepática.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar o grau de fibrose hepática em pacientes com Hepatite C crônica atendidos em uma unidade de referência e que foram submetidos à terapia com antivirais de ação direta e demonstrar se houve alteração do estágio da doença.

2.2 Específicos

- Avaliar, pela elastografia hepática transitória (FibroScan[®]), o grau de fibrose hepática dos pacientes antes e após o tratamento com antiviral de ação direta.
- Correlacionar dados obtidos pela elastografia com outros métodos não invasivos (APRI e FIB-4).
- Avaliar se há relação entre gênero do paciente, genótipo do HCV e tipo de resposta ao tratamento com a fibrose hepática.
- Compreender a importância dos métodos não invasivos para a vigilância e manejo clínicos dos pacientes diagnosticados com Hepatite C e que foram tratados com DAAs.

3 MÉTODO

3.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi desenvolvido conforme as normas de pesquisa envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/12) e foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), através do parecer 3.763.135 (ANEXO A), e da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), através do parecer 3.833.782 (ANEXO B).

3.2 Tipo de estudo

Este estudo caracteriza-se como observacional, transversal e retrospectivo em pacientes portadores de Hepatite C crônica atendidos no Ambulatório de Hepatopatias crônicas da FSCMPA no período de janeiro de 2015 a agosto de 2019.

3.3 Local do estudo

O presente estudo ocorreu na FSCMPA em Belém-Pará, região norte do país, A Fundação é a mais antiga instituição de saúde do Norte do Brasil com 369 anos, sendo um local de extrema importância para Belém, cidade que está abrigada, e todo o estado do Pará e proximidades. É um órgão de administração indireta vinculada à Secretaria de Saúde do estado do Pará que possui atualmente 406 leitos e apesar de ser unidade de referência Materno Infantil presta atendimento ambulatorial em diversas especialidades.

3.4 Participantes do estudo

A pesquisa foi realizada em pacientes portadores de Hepatite C crônica regularmente atendidos no período de janeiro de 2015 a agosto de 2019 no Programa de Hepatopatias Crônicas da FSCMPA que é unidade Referência para portadores de Hepatopatias crônicas no estado do Pará.

3.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo todos os pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de Hepatite C crônica que tenham sido avaliados o grau de fibrose por qualquer método antes do tratamento e reavaliados pela elastografia após o uso de antivirais de ação direta.

3.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos desse estudo todos os pacientes que não atenderem aos critérios de inclusão, com informações incompletas no prontuário e os casos coinfectados com HIV e Hepatite B.

3.7 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pela análise dos prontuários físicos e eletrônicos pelos autores da pesquisa na Gerência de Informação do Paciente (GIPE) da FSCMPA. Foram avaliados dados clínicos como idade, sexo, estágio da doença, tipo e duração do tratamento com antivirais de ação direta, contagem e plaquetas, AST, ALT e resultados de APRI, FIB4 e da elastografia, e preenchido um protocolo de pesquisa elaborado pelos autores da pesquisa (Apêndice A). Foi utilizado para estadiamento do grau de fibrose a classificação METAVIR. Na avaliação do grau de fibrose pela elastografia foi utilizado o FibroScan[®]. O estadiamento obtido pelo FibroScan[®] foi correlacionado com os resultados de APRI e FIB4.

3.8 Análise dos dados

Os dados contidos nos prontuários foram computados em planilhas do Microsoft Excel[®]. Foram analisados no BioEstat v5.3, utilizando estatística descritiva, expressa sob a forma de média, desvio padrão, mediana, frequência absoluta e relativa. A normalidade dos dados foi testada pelo D'Agostino, que classificou todas variáveis como não-paramétricas.

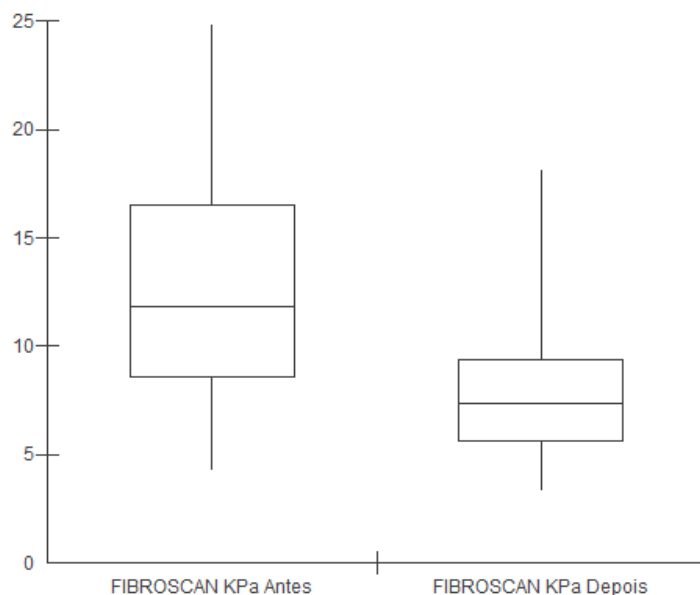
Foi atribuído um valor α de 5%. Todas as variáveis são não-paramétricas e, por isso, optou-se pelo teste de *Wilcoxon* (variáveis quantitativas e ordinais), analisando medianas e os testes exato de *Fisher* e *G* com a correção de *Williams* (variáveis nominais).

Os gráficos foram construídos no Graphpad Prism[®] e no BioEstat.

4 RESULTADOS

Foram coletados neste estudo dados de 60 pacientes, dos quais 51, 67% (31) eram do sexo feminino e 48,33% (29) do sexo masculino. Foi percebido uma redução significativa da fibrose hepática nos três métodos estudados. A variação da mediana antes do tratamento para depois do tratamento foi de 12 kPa para 7,4 kPa ($p < 0,0001$) pela elastografia. Avaliando APRI, a variação da mediana foi de 1,51 para 0,41 ($p < 0,0001$). Pelo FIB-4, a variação da mediana foi de 4,02 para 1,75 ($p < 0,0001$). Os gráficos 1,2 e 3 abaixo mostram a variação da mediana dos valores de APRI, FIB-4 e Fibroscan® (kPa), respectivamente.

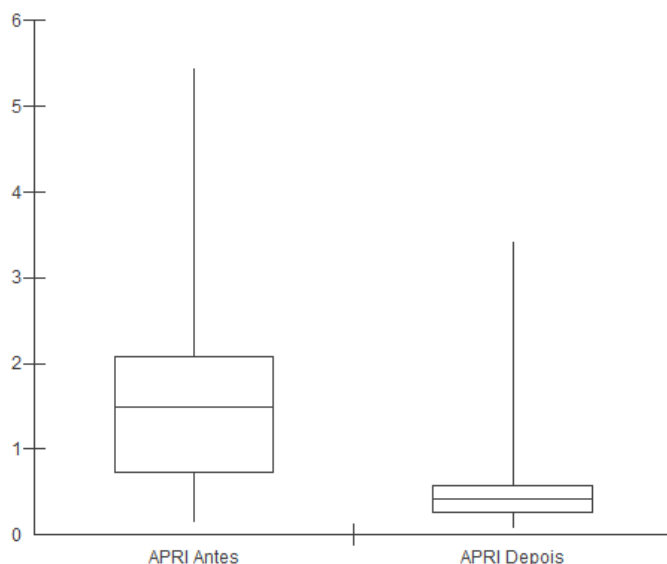
Gráfico 1 - Comparação da mediana de KPa (medido pelo FibroScan®) antes e depois do tratamento com DAAs para hepatite C crônica, de acordo com prontuários analisados de pacientes atendidos no ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA durante o período de janeiro de 2015 a agosto de 2019.



Fonte: Arquivo de prontuários do ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA.

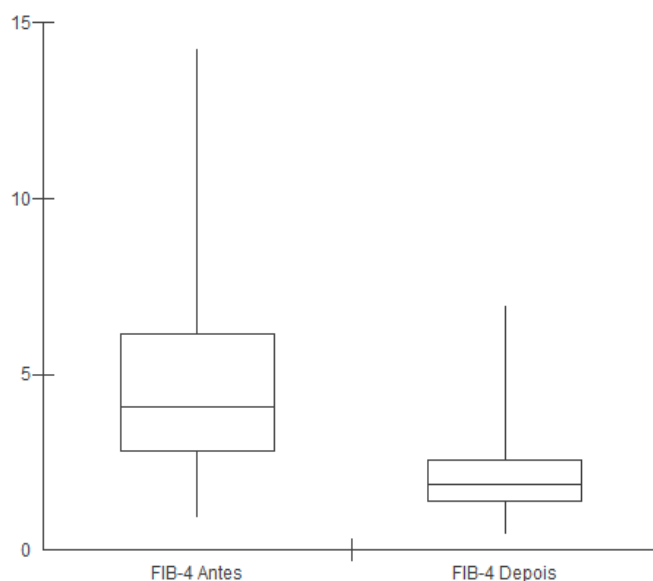
Teste de *Wilcoxon* $p < 0,0001$ (bilateral).

Gráfico 2 – Comparação da mediana de APRI antes e depois do tratamento com DAAs para hepatite C crônica, de acordo com prontuários analisados de pacientes atendidos no ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA durante o período de janeiro de 2015 a agosto de 2019.



Fonte: Arquivo de prontuários do ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA.
Teste de *Wilcoxon* $p < 0,0001$ (bilateral).

Gráfico 3 – Comparação da mediana de FIB-4 antes e depois do tratamento com DAAs para hepatite C crônica, de acordo com prontuários analisados de pacientes atendidos no ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA durante o período de janeiro de 2015 a agosto de 2019.

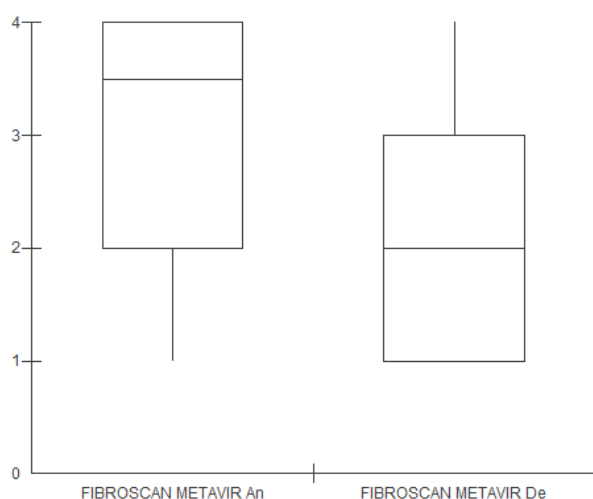


Fonte: Arquivo de prontuários do ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA.

Teste de *Wilcoxon* $p < 0,0001$ (bilateral).

O gráfico 4 mostra que houve redução no grau de estadiamento segundo a classificação METAVIR. Antes do tratamento a mediana estava entre F3 e F4, depois do tratamento se encontra entre F1 e F2.

Gráfico 4 – Comparação da mediana de estadiamento de fibrose hepática pela classificação METAVIR (medido pelo FibroScan[®]) antes e após o tratamento com DAAs para hepatite C crônica, de acordo com prontuários analisados de pacientes atendidos no ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA durante o período de janeiro de 2015 a agosto de 2019.



Fonte: Arquivo de prontuários do ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA.

Teste de *Wilcoxon* $p < 0,0001$ (bilateral).

A presente pesquisa evidenciou, também, que a diminuição da fibrose independe do gênero do paciente ($p=0,4653$), do genótipo do HCV ($p=0,2568$) e se o paciente atingiu ou não a RVS ($p=0,3890$). As tabelas 1,2 e 3 compara a diminuição da fibrose hepática de acordo com o gênero, genótipo do HCV e o tipo de resposta ao tratamento, que pode ser NR (não respondeu) ou RVS (resposta virológica sustentada), respectivamente.

Tabela 1 – Diminuição do grau de fibrose hepática de acordo com o gênero dos pacientes com hepatite C crônica, tratados com DAAs, atendidos no ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA, durante o período de janeiro de 2015 a agosto de 2019.

Gênero	Diminuição do grau de fibrose	
	Sim (%)	Não (%)
Homens	24 (40,00)	5 (8,33)
Mulheres	28 (46,67)	3 (5,00)

Fonte: Arquivo de prontuários do ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA.

Teste de Exato de Fisher $p=0,4653$ (bilateral).

Tabela 2– Diminuição do grau de fibrose hepática de acordo com o genótipo do HCV, de pacientes com hepatite C crônica, tratados com DAAs, atendidos no ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA, durante o período de janeiro de 2015 a agosto de 2019.

Genótipo HCV	Diminuição do grau de fibrose	
	Sim (%)	Não (%)
1a	13 (21,67)	4 (6,67)
1b	17 (28,33)	3 (5,00)
1 não especificado	11 (18,33)	0 (0,00)
3	10 (16,67)	2 (3,33)

Fonte: Arquivo de prontuários do ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA.

Teste G com correção de Williams $p=0,2568$ (bilateral).

Tabela 3 – Diminuição do grau de fibrose de acordo com o tipo de resposta ao tratamento de pacientes com hepatite C crônica, tratados com DAAs, atendidos no ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA, durante o período de janeiro de 2015 a agosto de 2019.

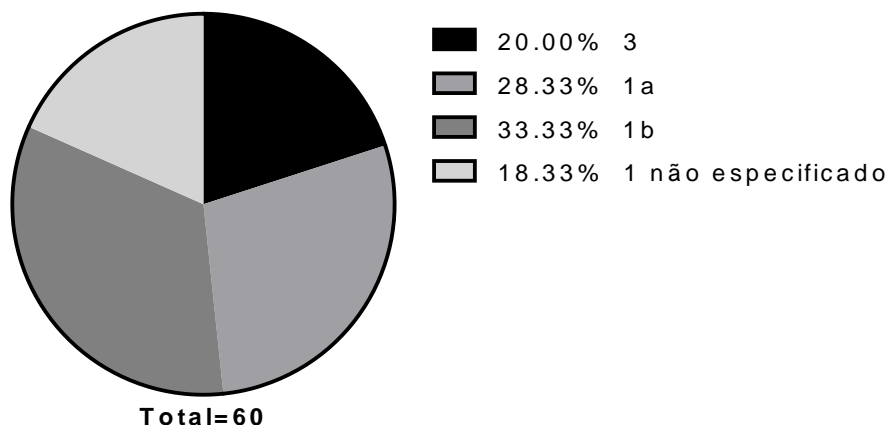
Resposta	Diminuição do grau de Fibrose	
	Sim (%)	Não (%)
RVS	49 (81,67)	8 (13,33)
NR	2 (3,33)	1 (1,67)

Fonte: Arquivo de prontuários do ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA.

Teste de Exato de Fisher $p=0,3890$ (bilateral).

Dos 60 pacientes estudados, 17 pertenciam ao grupo de genótipo 1 a, 20 ao genótipo 1 b, 11 eram do genótipo 1 não especificado e 12 eram do genótipo 3. O gráfico 5 mostra a distribuição por genótipo do HCV nos prontuários analisados.

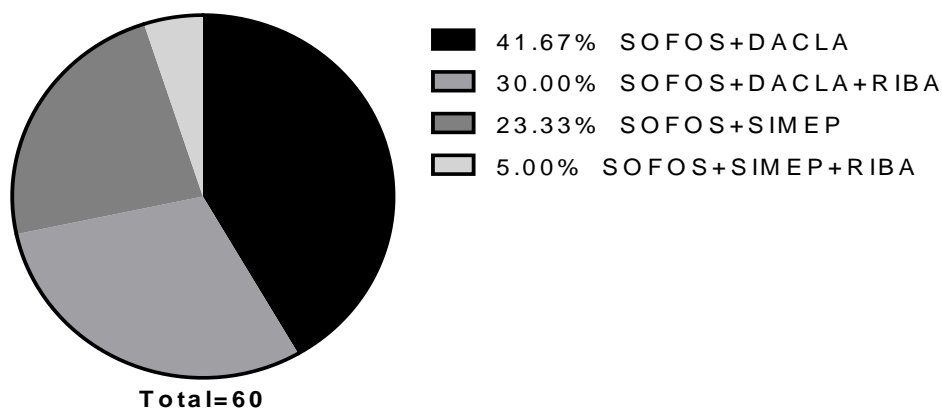
Gráfico 5 – Distribuição dos genótipos de HCV nos prontuários analisados de pacientes com hepatite C crônica, tratados com DAAs, atendidos no ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA, durante o período de janeiro de 2015 a agosto de 2019.



Fonte: Arquivo de prontuários do ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA.

Os antivirais de ação direta usados no tratamento foram o Simeprevir, Daclatasvir e o Sofosbuvir, combinados em alguns casos com a ribavirina. 41,67 % dos pacientes usaram a associação de sofosbuvir e daclatasvir, 30% usaram a associação entre sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina, 23,33% associaram sofosbuvir com simeprevir e 5% sofosbuvir com simeprevir e ribavirina. 83,33% (50) dos pacientes fizeram o tratamento por 12 semanas e 16,67% (10) fizeram o tratamento por 24 semanas. 61,67% (37) não haviam realizado tratamento prévio e 38,33% (23) haviam realizado tratamento prévio com interferon peguilado associado à ribavirina. O gráfico 6 mostra a distribuição dos tratamentos realizados nos pacientes.

Gráfico 6 – Distribuição dos tratamentos realizados nos pacientes com hepatite C crônica, atendidos no ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA, durante o período de janeiro de 2015 a agosto de 2019.



Fonte: Arquivo de prontuários do ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA.

O tempo médio de mensuração dos valores de APRI, FIB-4 e Fibroscan® após o final do tratamento foi de 64,45 semanas. A tabela 4 mostra a frequência de pacientes de acordo com o intervalo de tempo de medição dos métodos não invasivos após o final do tratamento em semanas.

Tabela 4 – Tempo de medição dos métodos não invasivos após o final do tratamento com DAAs, de acordo com a frequência de pacientes com HCV atendidos no ambulatório de hepatopatias Crônicas da FSCMPA, durante o período de janeiro de 2015 a agosto de 2019.

Medição do grau de fibrose após o final do tratamento (semanas)	Frequência	
	n	%
24 □ 44	7	11,67%
44 □ 64	34	56,67%
64 □ 84	1	1,67%
84 □ 104	16	26,67%
104 □	2	3,33%

Fonte: Arquivo de prontuários do ambulatório de hepatopatias crônicas da FSCMPA.

5 DISCUSSÃO

Os métodos não invasivos de avaliação da fibrose hepática são muito atrativos, pois os mesmos são repetitivos, atraumáticos, baratos e bem tolerados pelo paciente. No entanto, tais métodos apresentam maior acurácia quando se trata de estágios de fibrose mais avançados (F3 e F4). Em contrapartida, a biópsia hepática, que é um método invasivo, apresenta maior acurácia, em relação aos métodos não invasivos, quando se trata de estágios iniciais e intermediários (F0, F1 e F2) e permite avaliação de necrose, inflamação e esteatose. Porém, tal método pode gerar complicações ao paciente, como dor pós procedimento, hemorragias, peritonite e pneumotórax, além de que, na prática diária, torna-se difícil a obtenção da amostra adequada, que deve possuir no mínimo 25mm de comprimento^{18,19,21,22}. Por isso, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções de 2019¹² recomenda a utilização de APRI e/ou FIB-4 associado à elastografia para o estadiamento da fibrose hepática durante a prática clínica diária.

Reichard *et al*²⁵ demonstraram que a terapia baseada no uso de interferon consegue reduzir o grau de fibrose hepática e cirrose em pacientes que conseguem alcançar a resposta virológica sustentada (RVS), diminuindo, dessa maneira, o risco de complicações relacionadas ao fígado, como descompensação hepática, sangramento de varizes e o carcinoma hepatocelular (CHC).

A necessidade de vigilância após alcançada RVS é alvo de debate entre especialistas. A maioria das diretrizes recomenda que seja feita triagem com ultrassonografia semestralmente para os pacientes em estágios F3 e F4. Nesse contexto, a elastografia hepática transitória pode ser uma ferramenta útil para a prevenção de complicações hepáticas e, além disso, pode contribuir para a estratificação da vigilância^{19,26}.

O estudo de coorte de Bachhofner *et al*¹⁸ avaliou 392 pacientes portadores de Hepatite C Crônica antes e após o tratamento com DAAs, utilizando o Fibroscan®, APRI e FIB-4. A mensuração de tais métodos ocorreu em média 18 meses após o término do tratamento. O resultado obtido nesse estudo foi a redução de 32% do grau de fibrose pela elastografia, com mediana variando de 12,65 kPa para 8,55 kPa ($p < 0,001$). Os valores da mediana de APRI e FIB-4 também reduziram. Nesse estudo, os autores não conseguiram definir se a rápida diminuição

nos valores significava de fato a redução da fibrose ou se apresentava apenas diminuição do processo inflamatório e do edema¹⁹.

O estudo de Sporea *et al*¹⁷ incluiu 225 pacientes em uma coorte onde todos os pacientes pertenciam ao grupo de genótipo 1b e foram tratados com DAAs. Nesse estudo, a fibrose hepática foi avaliada utilizando apenas a elastografia antes do tratamento, no final do tratamento e 12 semanas após o término do tratamento. O resultado obtido foi uma redução média de 27,4 kPa para 23,7 (p=0,01) comparando os valores antes e ao final do tratamento, respectivamente. Houve, também, uma redução média de 27,4 kPa para 21,3 kPa (p<0,0001), comparando antes e 12 semanas após o término do tratamento, respectivamente. Uma das conclusões do estudo foi de que a redução dos valores de kPa em pacientes com cirrose (F4), que foram tratados por apenas por 12 semanas, não representa a redução da fibrose hepática, mas sim a redução do processo inflamatório e edema. Outra conclusão foi a de que o momento confiável para iniciar o acompanhamento da fibrose por elastografia é o término do tratamento e posteriormente, a cada 6 meses. Pois, dessa forma, teríamos a noção exata da diferenciação entre a real redução da fibrose e a redução da inflamação e edema.

Os resultados alcançados pelos estudos citados anteriormente convergem com os resultados do presente estudo, visto que houve uma redução considerável do grau de fibrose hepática. A variação da mediana antes do tratamento para depois do tratamento foi de 12 kPa para 7,4 kPa (p<0,0001) pela elastografia. Avaliando APRI, a variação da mediana foi de 1,51 para 0,41(p<0,0001). Pelo FIB-4, a variação da mediana foi de 4,02 para 1,75 (p<0,0001).

Em 2011, Sawada *et al*²⁷ demonstraram que 66% dos casos de Hepatite C no estado do Pará ocorrem em homens na faixa etária de 30 a 69. O estudo de Fecury²⁸ mostrou que dentre a população ribeirinha no estado do Pará ocorre uma prevalência de hepatite C de 64% no sexo feminino, na faixa etária de 18 a 37 anos.

A amostra estudada mostrou não haver diferença significativa entre os sexos, pois 52,67% dos portadores de hepatite C eram do sexo feminino e 48,33% eram do sexo masculino. Além disso, foi percebido também que a redução da fibrose independe do gênero dos pacientes (p=0,4653).

Segundo a organização mundial de saúde (OMS), os genótipos mais prevalentes no mundo são o 1 e o 3, correspondendo a 46,2 % e 30,1% dos casos, respectivamente⁴. O estado do Pará acompanha a tendência mundial e nacional,

sendo os genótipos 1 e 3 os mais prevalentes¹⁰. Tais resultados convergem com a amostra estudada.

Kettaneh *et al*²⁶ mostraram que a taxa de sucesso na medição do Fibroscan® diminui com a idade. A idade também é um dos fatores associados às complicações hepáticas relacionadas à hepatite C crônica. Esses dois fatores associados devem ser levados em consideração na estratificação da necessidade de vigilância em grupos etários com idade mais avançada.

Assim como nessa pesquisa, Verginol *et al*.²⁹ evidenciaram uma redução significativa da rigidez hepática pela EHT após uso da associação interferon mais ribavirina e que tal redução independe se o paciente alcança ou não a RVS. No entanto, um estudo com 114 pacientes com fibrose F3/F4 mostrou que pacientes em RVS apresentam valores de EHT mais baixos comparados àqueles que não responderam ao tratamento³⁰.

As limitações dos estudos já citados também concordam com as limitações do presente estudo, visto que não foi padronizado o tempo de mensuração dos métodos não invasivos antes e após o final do tratamento, que em média foi de 64,45 semanas, o ideal seria uma mensuração ao final do tratamento e outra mensuração após 24 semanas. Porém, como todas as medições foram feitas 24 semanas após o final do tratamento, os resultados nos permitem afirmar que os valores obtidos correspondem de fato a diminuição rigidez hepática, não se tratando da redução de processo inflamatório e edema.

Outra limitação do presente estudo se refere ao índice de massa corpórea (IMC), visto que, tal fator não foi alvo da pesquisa e estudos anteriores mostraram insucesso em medições realizadas com o Fibroscan® em pacientes com $IMC > 28\text{kg/m}^2$ e $IMC < 19\text{kg/m}^2$. Foucher *et al*³¹ realizaram 2.114 avaliações de elastografia hepática transitória, com insucesso na aferição das mesmas em 96 casos (4,5%). Esse resultado foi alcançado através de uma análise multivariada, confirmando que os insucessos estavam relacionados com um IMC maior que 28kg/m^2 (OR = 10; IC 95% 5,7-17,9; $p=0,001$).³⁰ Por conta disso, foi criada uma nova sonda (XL), que permite alcance mais profundo 35-75mm, para melhor avaliar pacientes com sobrepeso e obesidade. No entanto, o uso dessa sonda requer valores de corte mais baixos para o estadiamento da fibrose.

6 CONCLUSÃO

O tratamento da hepatite C crônica com antivirais de ação direta mudou o paradigma do manejo clínico e do prognóstico dos pacientes. Nesse contexto, destaca-se a importância dos métodos não invasivos para o estadiamento da fibrose hepática após o tratamento.

A pesquisa mostrou que houve uma redução estatisticamente relevante do grau de fibrose hepática nos pacientes submetidos à terapia com DAAs, de acordo com os prontuários analisados, a partir da avaliação pelo Fibroscan®. Da mesma maneira ocorreu quando se avaliou os métodos invasivos matemáticos APRI e FIB4. Foi evidenciado também redução no grau de estadiamento pela classificação METAVIR, visto que antes do tratamento a maioria dos pacientes se encontrava entre os estágios F3 e F4, no entanto, após o tratamento, a maioria dos pacientes se encontra entre os estágios F1 e F2.

A redução da fibrose hepática independe do gênero do paciente, genótipo do HCV e do tipo de resposta ao tratamento, pois tal comparação mostrou-se estatisticamente irrelevante. Porém, a literatura estudada mostrou divergência quanto a redução da fibrose em pacientes que atingem ou não a RVS (resposta virológica sustentada).

A importância do estadiamento da fibrose hepática por métodos não invasivos é de grande valor para o manejo clínico, prognóstico, prevenção de complicações e para a estratificação da vigilância em pacientes de todas as faixas etárias. No entanto, torna-se necessário um cuidado maior ao se tratar de pacientes idosos, pois a combinação de maior probabilidade de complicações com a maior taxa de insucesso na medição do FibroScan® nessa faixa etária pode prejudicar a vigilância e, por consequência, o prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virias. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
2. WHO. World Health Organization. Guidelines for The Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection Updated Version. p.1-140. 2016.
3. Westbrook, Rachel H, and Geoffrey Dusheiko. 2014. "Natural History of Hepatitis C." *Journal of Hepatology* 61(1 Suppl): S58-
4. WHO. World Health Organization. Guidelines for The Screening, Care and Treatment of Persons With Chronic Hepatitis C Infection. p.1-122. 2014.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virias. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*; 2014; 60(2): 239-470.
7. Miranda GCB, Sousa JAA. Investigação de polimorfismos funcionais no gene casp8 em pacientes com infecção crônica pelo HBV e HCV em Belém-Pará. Monografia [Graduação em Medicina] – Universidade Federal do Pará; 2018.
8. Alberti A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 1999; 31 Suppl 1: 17–24.
9. Meine MHMM. Progressão de fibrose hepática em pacientes com recorrência de hepatite viral C após transplante ortopóico de fígado (TOF) com doadores falecidos. Tese [Doutorado em Hepatologia]. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. 2010.
10. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014; 20(32):11033-53. \
11. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1655-1669.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virias. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

13. Ladero JM. Noninvasive Evaluation of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepat Mon.* 2011; 11(9): 698-700.
14. Maciel, AC, Silva de Barros SG, Tarasconi DP, Severo Júnior LCV, Cerski TS, Ilha DO, et al. Experiência em pacientes com suspeita de hepatopatia crônica e contra-indicação para biópsia hepática percutânea utilizando a agulha de Ross modificada. *Revista da Associação Médica Brasileira.* São Paulo. Vol. 46, n. 2 (abr./jun. 2000), p. 134-142, 2000.
15. Schiavon LL, Schiavon JLN, Filho RJC. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014; 20(11): 2854-2866.
16. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009; 49: 1017–1044.
17. Sporea I, Lupuşoru R, Mare R, Popescu A, Sima A, Timar R, et al. Dynamics of liver stiffness values by means of transient elastography in patients with HCV liver cirrhosis undergoing interferon free treatment. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017; 26(2): 145-50.
18. Bachofner JA, Valli PV, Kroger A, Moncsek A, Bergamin I, Kunsler P, 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 Int* 2017; 37: 369-376.
19. Samir AE, Dhyani M, Vij A, Bhan AK, Halpem EF, Méndez-Navarro J, et al. Shear-Wave Elastography for the Estimation of Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease: Determining Accuracy and Ideal Site for Measurement. *Radiology.* 2015; 274(3): 888-896.
20. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005; 128: 343 – 350.
21. Patel K, Bedossa P, Castera L. Diagnosis of liver fibrosis: present and future. *Semin Liver Dis* 2015; 35(2): 166-83.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Simeprevir, sofosbuvir, daclastavir no tratamento da Hepatite crônica tipo C e coinfeções. Relatório de Recomendação nº 164 – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
23. American Association for the Study of Liver Diseases. Infectious Diseases Society of America. Initial treatment of HCV infection. Disponível em: <http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection>. Acesso: 19 de fevereiro de 2020

24. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Consenso sobre Hepatite C crônica – 2014. Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/consenso-sobre-hepatite-c- cronica.pdf>. Acesso: 19 de fevereiro de 2020.
25. Reichard O, Glaumann H, Fryden A, Norkrans G, Wejstal R, Weiland O. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol* 1999; 30(5): 783-7.
26. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol*. 2007 Apr; 46(4): 628-34.
27. Sawada L, Pinheiro ACC, Locks D, Pimenta ASC, Rezende PR, Crespo DM, et al. Distribution of Hepatitis C vírus genotypes among different exposure categories in the State of Pará, Brazilian Amazon. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. V44. P 8-12. 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=en Acessado em: 20/01/2020
28. Fecury AA. Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da hepatite C em população ribeirinha no estado do Pará, na Amazônia Brasileira. Tese [Doutorado em Medicina Tropical] – Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, 2015. Disponível em: http://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/9088/1/Tese_AspectosEpidemiologicosInfeccao.pdf Acessado em: 20/01/2020
29. Vergniol J, Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Tournan R, Terrebonne E, et al. Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat*. 2009 Feb; 16(2): 132-40.
30. Cardoso ACF, Stern C, Moucari R, Giuily N, Figueiredo-Mendes CG, Boyer N, et al. Sustained virological response is associated with decrease in liver stiffness using FibroScan in patients with HCV related cirrhosis [abstract]. *Hepatology*. 2008 Oct; 48(Suppl 1): 427A.
31. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr; 18(4): 411-2.

APÊNDICE**APÊNDICE A - PROTOCOLO CLÍNICO**

IDENTIFICAÇÃO _____

1. IDADE _____
2. SEXO _____
3. GENOTIPO DO HCV _____
4. ESTADIAMENTO DA FIBROSE ANTES DO TRATAMENTO

METAVIR _____

MÉTODO _____

DATA ___/___/___

5. TRATAMENTO COM DAAS

DATA ___/___/___

DROGAS UTILIZADAS _____

TEMPO DE TRATAMENTO _____

PLAQUETAS: _____ TGO _____ TGP _____

APRI _____

FIB4 _____

GAMA GT _____

FA _____

COLESTEROL TOTAL _____

6. ESTADIAMENTO DA FIBROSE APÓS O TRATAMENTO

ELASTOGRAFIA FIBROSCAN

- METAVIR _____

- DATA _____

PLAQUETAS: _____ TGO: _____ TGP _____

APRI _____

FIB4 _____

GAMA GT _____

FA _____

ANEXOS

ANEXO A - PARECER DO CEP CESUPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA, ATRAVÉS DE MÉTODOS NÃO INVASIVOS, APÓS O TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE BELÉM

Pesquisador: REGIANE MIRANDA ARNUND SAMPAIO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25835219.8.0000.5169

Instituição Proponente: Centro Universitário do Pará - CESUPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.763.135

Apresentação do Projeto:

Este estudo caracteriza-se como observacional, transversal e retrospectivo em pacientes portadores de Hepatite C crônica atendidos no Ambulatório de Hepatopatias crônicas da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Estado do Pará, no período do de janeiro de 2016 a março de 2019. O mesmo ocorrerá na FSCM-PA em Belém-Pará, região Norte do país, A Fundação é a mais antiga instituição de saúde do Norte do Brasil com 369 anos, sendo um local de extrema importância para Belém, cidade que está abrigada, e todo o estado do Pará e proximidades. É um órgão de administração indireta vinculada à Secretaria de Saúde do estado do Pará que possui atualmente 406 leitos e apesar de ser unidade de referência Materno Infantil presta atendimento ambulatorial em diversas especialidades. A pesquisa será realizada em pacientes portadores de Hepatite C crônica regularmente atendidos no período de janeiro de 2016 a março de 2019 no Programa de Hepatopatias Crônicas da FSCMPA que é unidade Referência para portadores de Hepatopatias crônicas no estado do Pará. A coleta de dados será realizada pela análise dos prontuários pelos autores da pesquisa no Ambulatório de Hepatopatias crônicas da FSCMPA. Serão avaliados dados clínicos como idade, sexo, estágio da doença, tipo e duração do tratamento com antivirais de ação direta e preenchido um protocolo de pesquisa elaborado pelos autores da pesquisa. Será utilizado para estadiamento do grau de fibrose a classificação METAVIR. Na avaliação do grau de fibrose pela elastografia será utilizado o FibroScan®. O estadiamento obtido pelo FibroScan® será

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

CEP: 66.060-232

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 3.763.135

correlacionado com os resultados de APRI e FIB4. Os dados contidos nos prontuários serão computados em planilhas e banco de dados e tratados utilizando estatística descritiva, expressa sob a forma de média, desvio padrão, mediana, percentis, frequência absoluta e relativa, conforme o caso e apresentado em tabelas e/ou gráficos contidos nesse estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o grau de fibrose hepática em pacientes com Hepatite C crônica atendidos, em uma unidade de referência, que foram submetidos à terapia com antivirais de ação direta e demonstrar se houve alteração do estágio da doença

Objetivo Secundário:

1. Descrever as características clinico-epidemiológicas de pacientes com Hepatite C crônica 2. Avaliar pela elastografia o grau de fibrose hepática dos pacientes após o tratamento antiviral 3. Correlacionar a elastografia com outros métodos não invasivos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos para a realização desse estudo estão relacionados à exposição inadequada das informações obtidas através da análise dos prontuários, para tal será realizada uma avaliação sigilosa dessas informações, visto que os prontuários da instituição estão em formato eletrônico e necessitam de senha para serem acessados. Assim, somente os pesquisadores terão acesso às informações, que, após a coleta, serão armazenadas também em formato eletrônico (planilha), necessitando de senha para acesso. Dessa forma, o sigilo dos pacientes será preservado.

Benefícios:

O benefício dessa pesquisa está relacionado a um conhecimento mais aprofundado sobre os benefícios da utilização dos antivirais de ação direta nos pacientes portadores de Hepatite C crônica, colaborando com a comunidade acadêmica, visto que existem poucos estudos nessa área. Além disso, tal pesquisa pode servir como instrumento de orientação aos profissionais da saúde quanto a melhor conduta frente à fibrose hepática em pacientes com Hepatite C crônica, esclarecendo se os novos antivirais de ação direta possuem melhor desempenho como droga modificadora na atividade da doença em comparação com as medicações mais antigas. Contribuindo, dessa maneira, para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963
Bairro: São Brás **CEP:** 66.060-232
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-9100 **E-mail:** cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 3.763.135

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1424636.pdf	10/12/2019 17:29:00		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	10/12/2019 17:28:45	Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCC.pdf	10/12/2019 17:22:43	Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo	Aceito
Outros	TCUD20191115_10010222.jpg	15/11/2019 11:04:36	Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	inst.jpg	27/10/2019 08:11:42	Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	consp.pdf	27/10/2019 08:06:48	Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TAOR.pdf	27/10/2019 07:59:42	Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo	Aceito
Folha de Rosto	ROSTO20190905_09080201.pdf	05/09/2019 09:09:25	Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	just20190905_09065011.pdf	05/09/2019 09:08:47	Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo	Aceito

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

CEP: 66.060-232

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 3.763.135

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 11 de Dezembro de 2019

Assinado por:
PATRICK ABDALA FONSECA GOMES
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

CEP: 66.060-232

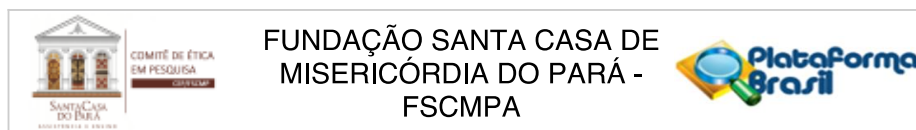
UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br

ANEXO B – PARECER DO CEP FSCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA, ATRAVÉS DE MÉTODOS NÃO INVASIVOS, APÓS O TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE BELÉM

Pesquisador: REGIANE MIRANDA ARNUND SAMPAIO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 25835219.8.3001.5171

Instituição Proponente: Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.833.782

Apresentação do Projeto:

As hepatites virais representam um grupo de doenças de grande relevância no mundo e também no Brasil. Nesse contexto, a infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV) ganha destaque não apenas pela complexidade da doença, mas também pelo importante potencial de evolução para formas crônicas. Calcula-se que nesses casos, o risco de evolução seja aproximadamente de 70%. Estima-se que cerca de 400 mil pessoas evoluem a óbito todo ano no mundo, devido complicações da Hepatite C, principalmente por cirrose e carcinoma Hepatocelular (CHC) (Westbrook and Dusheiko 2014; WHO 2016).

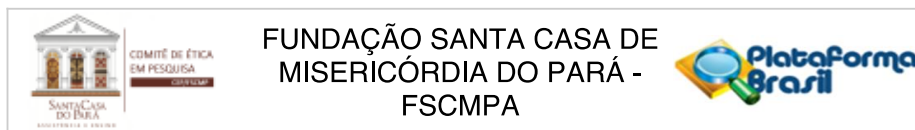
No Brasil, segundo estimativa de 2016 entre pessoas de 15 a 69 anos, a prevalência de pessoas sororreagentes para o vírus da Hepatite C é de 0,7%, correspondendo à 1.032.000 pessoas. No entanto, 657.000 são virêmicos, ou seja, necessitam de tratamento (BRASIL, MS 2018).

Objetivo da Pesquisa:

OBEJTIVO GERAL

Avaliar o grau de fibrose hepática em pacientes com Hepatite C crônica atendidos, em uma unidade de referência, que foram submetidos à terapia com

Endereço: Tv. Bernal do Couto, 1040
Bairro: Umarizal **CEP:** 66.050-380
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-2264 **Fax:** (91)4009-0328 **E-mail:** cep.fscmp@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.833.782

antivirais de ação direta e demonstrar se houve alteração do estágio da doença
ESPECÍFICOS

1. Descrever as características clinico-epidemiológicas de pacientes com Hepatite C crônica
2. Avaliar pela elastografia o grau de fibrose hepática dos pacientes após o tratamento antiviral
3. Correlacionar a elastografia com outros métodos não invasivos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme Resolução 466/2012

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apresenta relevância tanto pra sociedade acadêmica e científica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou todos os termos obrigatórios-TCUD

Dispensado TCLE

Recomendações:

Sugere-se no item 3.8 Coleta de dados a inclusão do setor de arquivo e prontuários, visto que o mesmo apresenta responsabilidade no mesmo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

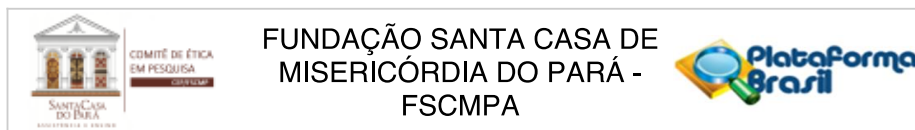
Projeto aprovado após reunião do colegiado.

Conforme Resolução CNS 580/18, dentre outros:

- Os procedimentos da pesquisa não deverão interferir na rotina dos serviços de assistência à saúde;
- É dever do pesquisador divulgar os resultados da pesquisa para os participantes e instituições onde os dados foram coletados, ao término do estudo.

Conforme Resolução CNS 466/12, Capítulo XI, cabe ao Pesquisador Responsável, dentre outros:

Endereço: Tv. Bernal do Couto, 1040	CEP: 66.050-380
Bairro: Umarizal	Município: BELEM
UF: PA	E-mail: cep.fscmp@gmail.com
Telefone: (91)4009-2264	Fax: (91)4009-0328



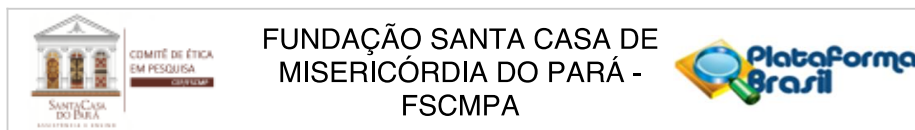
Continuação do Parecer: 3.833.782

- Aguardar a decisão de aprovação ética antes de iniciar a pesquisa;
- Desenvolver o projeto conforme delineado;
- Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- Justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados;
- Elaborar e apresentar os relatórios parciais e final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	TCUD_ATUAL.docx	07/01/2020 09:41:29	CHAFIC RACHID EL HUSNY NETO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DISPENSA_ATUAL.docx	07/01/2020 09:39:05	CHAFIC RACHID EL HUSNY NETO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ACEITE_COORIENTADOR.pdf	07/01/2020 09:36:09	CHAFIC RACHID EL HUSNY NETO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ACEITE_SANTACASA_ATUAL.pdf	07/01/2020 09:35:53	CHAFIC RACHID EL HUSNY NETO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_ATUAL.pdf	07/01/2020 09:35:40	CHAFIC RACHID EL HUSNY NETO	Aceito
Brochura Pesquisa	PROJETO_ATUAL.pdf	07/01/2020 09:35:27	CHAFIC RACHID EL HUSNY NETO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCC.pdf	10/12/2019 17:22:43	Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo	Aceito
Outros	TCUD20191115_10010222.jpg	15/11/2019 11:04:36	Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	just20190905_09065011.pdf	05/09/2019 09:08:47	Raphael Anaissi Castelo Branco de Melo	Aceito

Endereço: Tv. Bernal do Couto, 1040
 Bairro: Umarizal CEP: 66.050-380
 UF: PA Município: BELEM
 Telefone: (91)4009-2264 Fax: (91)4009-0328 E-mail: cep.fscmp@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.833.782

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 12 de Fevereiro de 2020

Assinado por:

**Gabriela Ribeiro Barros de Farias
(Coordenador(a))**

Endereço: Tv. Bernal do Couto, 1040
Bairro: Umarizal **CEP:** 66.050-380
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-2264 **Fax:** (91)4009-0328 **E-mail:** cep.fscmp@gmail.com

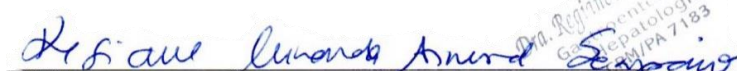
PARECER DO ORIENTADOR SOBRE A VERSÃO DO TC PARA DEFESA PÚBLICA

RAPHAEL ANAISSI CASTELO BRANCO DE MELO
RUY PENNA NETO

AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA, ATRAVÉS DE MÉTODOS NÃO INVASIVOS, APÓS O TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA, EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE BELÉM-PA

Declaro junto a Coordenação do Trabalho de Curso do CESUPA que li a versão final do TC que tem como título : **“AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA, ATRAVÉS DE MÉTODOS NÃO INVASIVOS, APÓS O TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA, EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE BELÉM-PA”** e considero que a mesma se encontra em condições de submissão à banca examinadora durante a Jornada de Defesa de Trabalho de Curso do Curso de Bacharelado em Medicina do Cesupa.

Belém, 01 / 05 / 2020


Prof. Regiane Arnund Sampaio
G. Hepatologia
WPA 7183

Prof.(a) Dr(a) NOME: Regiane Miranda Arnund Sampaio

Orientador(a)