Preditores laboratoriais de atividade inflamatória e de fibrose hepática em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C

Laboratorial tests predictive of inflamatory activity and liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection

CRISTIANE VALLE TOVO – Livre-Docente em Gastroenterologia. Professora do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da FFFCMPA. Chefe do Serviço de Gastroenterologia do HNSC.
ANA CLÁUDIA BIERHALS VIEGAS – Gastroenterologista. Ex-residente do HNSC.
DANIELLE FOGAÇA DAMO – Gastroenterologista. Ex-residente do HNSC.
FÁBIO LANTZ – Gastroenterologista. Ex-residente do HNSC.
BRUNO GALPERIM – Doutor em Hepatologia. Médico do Serviço de Gastroenterologia do HNSC.
PAULO ROBERTO LERIAS DE ALMEIDA – Doutor em Hepatologia. Membro do Serviço de Medicina Interna do HNSC.

Serviço de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição

✉ Endereço para correspondência:
Cristiane Valle Tovo
Rua Cel Aurélio Bitencourt 115 – apto. 201
90430-080 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 335-3349
cris.tovo@terra.com.br

RESUMO

Objetivos: Avaliar a relação entre parâmetros laboratoriais e o grau de fibrose e atividade inflamatória na biópsia hepática. **Metodologia:** Estudo transversal de análise de dados laboratoriais e histopatológicos obtidos de forma consecutiva em 210 pacientes com infecção por VHC que foram submetidos à biópsia hepática às cegas. Foram avaliados alanina e aspartato-aminotransferase (ALT e AST), plaquetas, albumina, tempo de protrombina (TP) e o índice APRI (AST/plaquetas). O exame histopatológico foi classificado segundo o escore METAVIR. Para análise estatística, foi adotado um nível de significância de 5%. **Resultados:** A população foi constituída por 109 (51,9%) homens e 101 mulheres. A média de idade foi de 48,47 ± 1,31 anos. Quanto ao TP, albumina e AST isoladamente, não houve correlação com atividade ou fibrose. Houve correlação negativa entre plaquetas e o grau de fibrose. Utilizando os dados combinados através de índices APRI e ALT/plaquetas, as correlações são mais consistentes e significativas. Ambos os índices apresentaram boa correlação com o grau de fibrose. **Conclusões:** Dentre os parâmetros bioquímicos avaliados no presente estudo, o índice APRI e a relação ALT/plaquetas apresentaram melhor correlação com o grau de fibrose. Entretanto, não houve marcador que mostrasse uma relação sensibilidade/especificidade adequada para não justificar a realização de biópsia hepática.

UNITERMOS: Fibrose Hepática, Biópsia Hepática, Escore APRI.

ABSTRACT

Objective: *To correlate biochemical parameters with liver biopsy findings regarding fibrosis grade and inflammatory activity.* ***Methods:*** *A cross sectional study was designed to access the association of liver tests and histopathological data of 210 patients with hepatitis C virus. Platelets count, alanine and aspartate-aminotransferases (ALT and AST), albumin, the protrombin time (PT) and the APRI score (AST/platelets) were correlated with histopathological findings classified by METAVIR score. A significance level of 5% was used to test the association between variables.* ***Results:*** *There were 109 (51.9%) men and 101 women. The mean age was 48.47 +/- 1.31 years. PT, albumin and AST showed no correlation with inflammatory activity or fibrosis grade. There was a negative correlation between platelets and the fibrosis grade. This correlation was consistent with APRI score and ALT/platelets index. Both scores presented a good correlation with the fibrosis grade.* ***Conclusions:*** *APRI and ALT/platelets score presented significant correlation with the fibrosis grade. However, none of those tests showed sensitivity and specificity enough to replace liver biopsy.*

KEYWORDS: *Hepatic Fibrosis, Liver Biopsy, APRI Score.*

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é causa importante de hepatopatia crônica. Cerca de 70 a 85% dos pacientes infectados desenvolvem hepatite crônica e 30% desses podem progredir para cirrose (1, 2). A biópsia hepática é geralmente o teste mais acurado para acessar a gravidade da doença hepática, sendo o grau de fibrose e inflamação observados na biópsia hepática considerados preditores da evolução para cirrose. Entretanto, este é um método invasivo, que apresenta morbi-mortalidade. Cerca de 20% dos pacientes relatam dor após o procedimento; o risco de complicações maiores, incluindo sangramento que necessite de cirurgia, varia de 0,3 a 0,5%; entretanto, gerelmente a mortalidade atribuível à biópsia é baixa, variando entre 0,01 e 0,1% (4). Além disso, é suscetível a erros de amostragem e variabilidade na interpretação do grau de fibrose (3, 4).

Vários índices bioquímicos têm sido propostos para a avaliação não invasiva da fibrose hepática, de forma individual ou em diferentes combinações (alanina-aminotransferase – ALT, aspartato-aminotransferase – AST, plaquetas, bilirrubina total, ácido hialurônico, metaloproteinases, dentre outros) (5).

O objetivo deste estudo é correlacionar marcadores bioquímicos com os

Recebido: 4/12/2006 – Aprovado: 14/11/2007

08-58-preditores laboratoriais de atividade.pmd255 9/1/2008, 10:36

achados histopatológicos de pacientes com hepatite viral crônica C submetidos a biópsia hepática.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Estudo transversal de análise de dados laboratoriais e histopatológicos obtidos de forma consecutiva em 210 pacientes com infecção por VHC (confirmada por reação em cadeia da polimerase – PCR) que foram submetidos a biópsia hepática às cegas para avaliação de indicação de tratamento, no período compreendido entre janeiro de 2000 e maio de 2004, no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC). Foram excluídos aqueles co-infectados com vírus da hepatite B (VHB) ou da imunodeficiência humana (HIV).

Foram realizados ALT, AST, plaquetas, albumina e tempo de protrombina (TP), de acordo com os procedimentos bioquímicos de rotina, em um período de até um mês após a realização da biópsia hepática. O índice APRI foi calculado avaliando-se a relação entre AST e plaquetas, conforme já descrito (5).

Os anticorpos anti-VHC foram detectados através do teste enzima-imunoensaio (ELISA) de terceira geração, de acordo com as instruções de fabricação (Abott Axsym System, EUA).

O RNA-VHC foi detectado através da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizando o teste qualitativo AMPLICOR (Roche Diagnostics, EUA).

A genotipagem foi realizada através da técnica de polimorfismo fragmentado de restrição (RFLP-PCR) (6).

A biópsia hepática foi realizada sob anestesia local, às cegas, e todos deveriam ter tempo de protrombina de no máximo 3 segundos acima do controle e plaquetas de no mínimo 80.000/mm^3. Todas as biópsias foram realizadas no mesmo local (HNSC) e avaliadas por um único patologista (cego para os marcadores laboratoriais), que classificou as alterações conforme o escore METAVIR (7).

O programa MsExcel 2000 foi utilizado para armazenamento dos dados. As variáveis quantitativas foram apresentadas sob forma de média e desvio-padrão. As variáveis qualitativas foram apresentadas em forma de freqüência e percentual. Para verificar as associações entre as variáveis contínuas, foi utilizado o teste de correlação de Pearson. As variáveis categóricas foram avaliadas através do teste χ^2 (qui-quadrado) com correção de Yates. O nível de significância assumido foi de 5%.

Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética do HNSC.

RESULTADOS

A população foi constituída por 109 (51,9%) homens e 101 mulheres. A média de idade foi de 48 ± 1,31 anos (Tabela 1). O genótipo 3 foi o mais freqüentemente observado.

A Tabela 2 demonstra a correlação entre a histologia e os marcadores bioquímicos. Os marcadores isolados que apresentaram maior correlação com fibrose foram o número de plaquetas, tempo de protrombina e dosagem AST, entretanto nenhum desses alcançou significância estatística. Em relação à atividade inflamatória, não foi observada correlação com esses três marcadores (Tabela 2).

Houve correlação negativa entre plaquetas e o grau de fibrose (r= –0,307; p=0,055). Utilizando ponto de corte de 140.000 plaquetas, observa-se que, naqueles pacientes com contagem abaixo desse valor, 73% apresentaram fibrose F3 e F4.

Utilizando os dados combinados através de índices AST/plaquetas (APRI) e ALT/plaquetas, as correlações são mais consistentes e significativas (Tabela 3). Ambos os índices apresentaram boa correlação com o grau de fibrose, não havendo diferença entre ambos. Além disso, ao avaliarmos essas variáveis do ponto de vista categórico, nota-se que 91,7% (33/36) dos pacientes que apresentaram ambos os índices maiores que 1,1 apresentavam fibrose significativa (>F1) (Tabela 4).

Tabela 1 – Dados demográficos e genótipos de pacientes com VHC

IDADE (média ± DP)	48,48 ± 1,31
SEXO MASCULINO (n;%)	109 (51,9%)
SEXO FEMININO (n;%)	101 (48,1%)
GENÓTIPO 1 (n;%)	93 (43,9%)
GENÓTIPO 2 (n;%)	10 (4,7%)
GENÓTIPO 3 (n;%)	109 (51,4%)

Tabela 2 – Correlação histológica com marcadores bioquímicos

	Atividade		Fibrose	
	r	p	r	p
ALT	0,253	0,050	0,149	0,140
AST	0,167	0,140	0,271	0,057
TP	-0,108	0,245	0,278	0,057
Plaquetas	0,0001	>0,950	-0,307	0,055

r = teste de correlação de Pearson

Tabela 3 – Índice APRI e relação ALT/plaquetas maior que 1,1

	Teste de correlação de Pearson (r)	p
Índice APRI	0,38	0,03
Relação ALT/plaquetas	0,36	0,04

08-58-preditores laboratoriais de atividade.pmd256 9/1/2008, 10:36

Tabela 4 – Comparação da fibrose hepática com índice APRI e ALT/plaquetas

	> 1,1(*) n (%)	<1,1(#) n (%)	<1,1 / >1,1(@) n (%)
F0-F1	03 (8,3)	32 (47,1)	15 (51,7)
F2 a F4	33 (91,7)	36 (52,9)	14 (48,3)
Total	36 (100,0)	68 (100,0)	29 (100,0)

p<0,01
(*) >1,1 = pacientes que apresentavam os dois índices >1,1;
(#) <1,1 = pacientes que apresentavam os dois índices <1,1;
(@) <1,1 / >1,1 = pacientes que apresentavam um índice >1,1 e outro <1,1

DISCUSSÃO

O conhecimento do exato estágio da fibrose e da atividade inflamatória é crucial para decisões terapêuticas e para estabelecer o prognóstico dos pacientes com infecção crônica pelo VHC. O padrão ouro para a graduação é a biópsia hepática, mas métodos não invasivos para a detecção de graus avançados de fibrose (F3 e F4) seriam úteis, já que a biópsia hepática não é desprovida de morbi-mortalidade (4,5).

Alguns estudos têm avaliado o valor de parâmetros bioquímicos como possíveis preditores da gravidade da lesão hepática. Entretanto, os resultados são controversos. Um estudo (5) não observou correlação entre o grau de fibrose e os níveis de ALT. Já no estudo de Pradat *et al.* (1) foi possível demonstrar que um valor de ALT de 2,25 vezes o limite superior da normalidade se correlacionou com um estágio METAVIR e" A1F1. Entre pacientes com valores persistentemente normais de ALT, 65% tinham pelo menos F1 e 26% tinham graduação maior que A1F1. Todos os pacientes com hepatite C crônica com níveis elevados de ALT apresentavam algum grau de fibrose, mas a presença de ALT normal não excluiu a existência de fibrose.

Dentre os pacientes com infecção pelo VHC e ALT persistentemente normal, um em cada seis apresentarão doença hepática significativa que só poderá ser identificada na biópsia hepática, e nenhum fator demográfico, bioquímico ou virológico parece ser capaz de predizer corretamente os achados da biópsia neste grupo de pacientes (8, 9).

No presente estudo, houve correlação entre o nível de ALT e a intensidade da atividade inflamatória. Entretanto, não houve correlação desse marcador bioquímico com o grau de fibrose.

Outro parâmetro que tem sido avaliado é a contagem de plaquetas. Adinolfi *et al.* (10) demonstraram que, em pacientes com hepatite viral crônica com trombocitopenia e que não apresentavam esplenomegalia, a contagem de plaquetas foi mais alta naqueles com fibrose METAVIR F0 a F2 e menor naqueles com graus F3 e F4.

Pohl *et al.* (5) observaram que a medida de AST/ALT e" 1, em combinação com uma contagem de plaquetas ≤ 150.000 pode detectar melhor os pacientes com fibrose hepática severa (F3 e F4), com valor preditivo positivo de 93,1%. Os pacientes sem fibrose raramente preenchiam esses valores (especificidade 99,1%). Entretanto, nem todos os pacientes com fibrose hepática foram adequadamente identificados (sensibilidade de 41,2%).

Poynard *et al.*(11) identificaram, em análise multivariada, a contagem de plaquetas como fortemente associada com atividade inflamatória e/ou fibrose significativas, havendo correlação negativa entre plaquetas e fibrose.

Na presente casuística, a contagem de plaquetas apresentou correlação com fibrose, mesmo quando utilizada como marcador isolado. Além disso, quando o nível de plaquetas fora abaixo de 140.000, 73% apresentavam fibrose significativa (>F1).

Níveis de TP, albumina e AST não se correlacionaram com atividade inflamatória, fato descrito em outro estudo (12).

Vários escores têm sido propostos na avaliação da severidade da doença. Dentre eles, o APRI tem sido utilizado para predizer a presença de fibrose significativa e cirrose em pacientes com hepatites crônicas virais (13, 14, 15, 16). O índice APRI combina em uma medida dois indicadores indiretos de fibrose hepática – AST e plaquetas (5).

Fabris *et al*. (16) observaram que o índice APRI foi o melhor marcador indireto de fibrose hepática, em comparação à medida AST/ALT, índice idade/plaquetas, dentre outros, para classificar pacientes com hepatite C que apresentavam níveis de aminotransferases pouco alteradas, sem um grau significativo de fibrose.

Wai *et al.* (17) demonstraram que dentre os pacientes com APRI menor ou igual a 0,5, 85% não teriam fibrose significativa; e que dentre aqueles com APRI maior que 1,5, 88% teriam fibrose significativa (F3 e F4 METAVIR).

No presente estudo, esse índice apresentou melhor desempenho que a contagem de plaquetas, AST ou ALT isolados na correlação com o grau de fibrose. Em relação ao índice ALT/plaquetas, o índice APRI não obteve melhor desempenho. Quando utilizado o ponto de corte de 1,1 para ambos os índices, o valor preditivo positivo foi alto (acima de 90%), mostrando-se forte indicador de altos graus de fibrose quando acima desse valor. Entretanto, o valor preditivo negativo da combinação de ambos os índices quando utilizado esse ponto de corte foi baixo, pois somente 47% (32/68) dos pacientes com ambos índices abaixo de 1,1 tinham fibrose F0 ou F1.

Alguns pesquisadores têm tentado identificar novos parâmetros não invasivos de fibrose e atividade inflamatória hepática. Poynard *et al.* (12) concluíram que o FibroTest e ActiTest podem ser recomendados como alternativa à biópsia para o acesso primário da injúria hepática, em pacientes com hepatite C. Esses testes combinam os resultados de seis marcadores bioquímicos (alfa-2-macroglobulina, haptoglobina, gama-glutamil-transpeptida-

08-58-preditores laboratoriais de atividade.pmd257 9/1/2008, 10:36

se, bilirrubina total, apolipoproteína A1 e ALT), combinados com idade e sexo do paciente (12).

Outros testes bioquímicos têm sido estudados, tais como ácido hialurônico, metaloproteinases, TGF-β, imunoglobulinas séricas e leptina. Entretanto, os marcadores de fibrose atualmente disponíveis não são confiáveis, particularmente em discriminar entre graus leves e moderados (18).

A elastografia transitória tem sido estudada como uma alternativa à avaliação do grau de fibrose hepática em pacientes com hepatite C crônica, e alguns autores observaram que esse método é acurado em prever fibrose hepática significativa (19).

Conclui-se que os parâmetros bioquímicos avaliados no presente estudo apresentam associação com fibrose hepática, especialmente o índice APRI e a relação ALT/plaquetas. Entretanto, apesar dessa correlação, não houve marcador que mostrasse uma relação sensibilidade/especificidade adequada para não justificar a realização de biópsia hepática. Uma eventual exceção, ocorre em pacientes que apresentem ambos os índices ALT/plaquetas e APRI maiores que 1,1, porém esse fato deverá ser corroborado por outros estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pradat P, Alberti A, Poynard T, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A european collaborative study. Hepatology, 2002 (4); 36: 973-977.
2. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 1999. Consensus Statement. J. Hepatol 1999; 26 (suppl 1): 57S-61S.
3. Myers R, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis: A comparison with historical features in patientes with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2002; 97(9): 2419-2425.
4. Almeida PRL, Tovo CV, Oliveira JF, Santos G, Santos AP, Souza AR. Biópsia hepática percutânea: estudo de 1037 casos. GED 2004; 23: 221-226.
5. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 2001; 96(11): 3142-3146.
6. Halfon P, Ouzan D, Cattan L, Cacoub P. The diagnostic tools of hepatitis C virus infections. Presse Med. 2004;33(8):538-41.
7. Bedossa P, Poynard T. Metavir Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology. 1996;24(2):289-93.
8. Kyrlagkitsis I, Portmann B, Smith H, O´Grady J, Cramp ME. Liver histology and progression of fibrosis in individuals with chronic hepatitis C and persistently normal ALT. Am J Gastroenterol 2003; 98(7): 1588-1593.
9. Ahmed A, Keeffe EB. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels. Gastroenterology 2004; 126(5): 1409-1415.
10. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patientes with chronic viral hepatitis. Br J Haematol, 2001; 113(3): 590-595.
11. Poynard, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. J Viral Hepatitis, 1997; 4(3): 199-208.
12. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Biomarkers as non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2004 (suppl 1); 19: S236-S245.
13. Wilson L, Torberson M, Astemborski J, et al. Progression of liver fibrosis among drug users with chronic hepatitis C. Hepatology 2006; 43(4): 788-795.
14. Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, et al. Efficacy of AST to platelet ratio index in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infection. Korean J Gastroenterol 2005; 45(5): 340-347.
15. Lackner C, Struber G, Liegi B, et at. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41(6): 1376-1382.
16. Fabris C, Smirne C, Toniutto P, et al. Assessment of liver fibrosis progression in pacients with chronic hepatitis C and normal alanine aminotransferase values: The role of AST to the platelet ratio index. Clinical Biochemistry 2006;39(4): 339-343.
17. Wai C, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cihrrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38(2): 518-526.
18. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. Hepatology, 2002; 36 (suppl1): S47-S56.
19. Gamez-Domanguéz E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo A, García-Buey L, Moreno-Otero R. Transient elastopraphy: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24(3): 513-518.

08-58-preditores laboratoriais de atividade.pmd258 9/1/2008, 10:36