

# ANÁLISE DO TESTE APRI COMO MARCADOR NÃO-INVASIVO DE FIBROSE HEPÁTICA APÓS TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA<sup>1</sup>

## ANALYSIS OF APRI TEST AS A NON-INVASIVE MARKER OF HEPATIC FIBROSIS AFTER TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Ivanete do Socorro Abraçado AMARAL<sup>2</sup>, Lizomar de Jesus Maués Pereira MOIA<sup>3</sup>, Carlliane Lima e Lins Pinto MARTINS<sup>4</sup>, Manoel do Carmo Pereira SOARES<sup>5</sup>, Samia DEMACHKI<sup>6</sup> e Marialva ARAÚJO<sup>7</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** descrever os resultados do teste APRI (AST to platelet ratioindex) em pacientes com hepatite C crônica antes e depois do tratamento com Interferon. **Método:** estudo transversal constituído de 95 pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica, submetidos ao tratamento com Interferon e Ribavirina, todos com avaliação histológica de fibrose hepática prévia ao tratamento (METAVIR). Foi considerada positiva qualquer redução do índice APRI após seis meses do término do tratamento. **Resultados:** a curva ROC (*receiver operator characteristic*) para teste APRI na predição de cirrose encontrou AUC (área abaixo da curva) de  $0,76 \pm 0,07$  com acurácia de 73%. Encontrada Resposta Viroológica Sustentada (RVS) em 55,8% (53/95) e redução do APRI no pós-tratamento, havendo também diminuição do APRI, mesmo entre os pacientes sem resposta virológica sustentada. **Considerações Finais:** o teste APRI é útil na avaliação de fibrose hepática no pós-tratamento da hepatite C.

**DESCRITORES:** fibrose hepática, hepatite C crônica, aspartato aminotransferase, plaquetas.

### INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) afeta cerca de 170 milhões de pessoas, aproximadamente 3% da população mundial. Estima-se que 54% a 86% dos pacientes infectados evoluam para a forma crônica, predispondo a complicações, como cirrose, falência hepática e hepatocarcinoma. Dessa forma, o conhecimento do estágio de fibrose hepática na hepatite C crônica é essencial para a avaliação das indicações terapêuticas e do prognóstico<sup>1,2</sup>.

A biópsia hepática percutânea é o método de escolha e padrão-ouro para avaliação e análise evolutiva das hepatopatias. É considerada um procedimento seguro, porém não é isenta de complicações. Além disso, possui limitações, relacionadas, principalmente, às suas contra-indicações, ao alto custo, à disponibilidade limitada, aos erros de

amostragem e às discrepâncias intra e inter-observadoras que ocorrem em 10% a 20% das biópsias<sup>3,4,5,6,7,8</sup>.

As hepatopatias, naturalmente, apresentam caráter evolutivo dinâmico e contínuo, necessitando de avaliação periódica. Por esta razão, a biópsia não constituiria o método ideal para essa pesquisa, uma vez que representa uma visão estática do processo fibrótico e sua aplicação de forma seriada acumularia danos aos pacientes<sup>9,10</sup>.

Por essas razões, testes baseados em resultados laboratoriais de rotina, disponíveis na maioria dos hospitais vêm sendo aplicados em fórmulas, visando estabelecer índices correlacionáveis ao estudo histopatológico, isto é, serem aptos a refletir as mudanças metabólicas, morfológicas e funcionais de acordo com a progressão da hepatopatia<sup>8</sup>.

1. Trabalho realizado na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA)
2. Professora Ms da UEPA e médica da FSCMPA - Grupo do Fígado da FSCMPA.
3. Professora Doutora da UEPA e UFPA e médica da FSCMPA - Grupo do Fígado da FSCMPA
4. Médica Concluinte do programa de Residência em Clínica Médica da FSCMPA.
5. Médico pesquisador do Instituto Evandro Chagas/SVS-MS.
6. Professora de Anatomia Patológica da UFPA.
7. Médica patologista do Instituto Evandro Ghagas e UFPA.

Destaca-se nesse grupo, o “*AST-to-platelet ratio index*” (APRI), descrito por WAI et al<sup>2</sup> em 2003. Este consiste em relacionar o nível de aspartato-aminotransferase (AST) ao de plaquetas<sup>2,11,12</sup>.

O APRI é bastante atraente, pois, além de utilizar uma fórmula de fácil aplicação com índices laboratoriais simples, disponíveis na maioria dos centros de saúde, tem sido demonstrado ser um teste de elevada acurácia como preditor da fibrose hepática nos portadores de hepatite C crônica. Além disso, uso do teste APRI, também, tem sido avaliado na monitoração terapêutica desses pacientes, já que eles têm apresentado regressão pós-tratamento do grau histológico de fibrose, atribuída à ação antifibrogênica do Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ )<sup>1,2,13</sup>.

Sendo assim, essa pesquisa visa analisar o teste APRI como marcador não-invasivo de fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite C crônica, acompanhados no Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), descrevendo os resultados antes e depois do tratamento com Interferon e Ribavirina.

## OBJETIVO

Demonstrar a acurácia preditiva do teste APRI na evolução da hepatite C crônica após tratamento com Interferon e Ribavirina nos pacientes matriculados na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), portadores de hepatite C crônica e acompanhados no Grupo do Fígado desta instituição.

## MÉTODO

Realizou-se um estudo transversal com 95 pacientes acompanhados pelo Grupo do Fígado da FSCMPA, com diagnóstico confirmado de hepatite C crônica e que foram submetidos ao tratamento com Interferon e Ribavirina durante 48 semanas.

Os dados demográficos e laboratoriais para avaliação de inclusão no estudo foram obtidos no banco de dados do Grupo do Fígado, sendo, também, necessária a revisão dos prontuários selecionados, com o cuidado e sigilo requeridos. Antes do início da pesquisa, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética

da FSCMPA. Todos os casos apresentavam avaliação histológica hepática prévia ao tratamento mediante biópsia, realizada conforme a rotina do serviço, sendo utilizado o escore METAVIR para o estadiamento da fibrose e da atividade inflamatória. Os testes bioquímicos considerados foram os que antecederam o tratamento antiviral e os que correspondiam ao sexto mês do pós-tratamento. Com estes dados, o APRI foi calculado utilizando-se a fórmula  $[(AST/LSN) / \text{Plaquetas } (10^9/L)] \times 100$ , sendo considerado como limite superior de normalidade (LSN) do aspartato aminotransferase (AST) os valores 19 e 30 para o sexo feminino e masculino, respectivamente. A partir dos valores de APRI, foram admitidos pontos de corte para cirrose e não-cirrose, considerando-se os valores  $\geq 1,8$  e  $\leq 1,5$ , respectivamente.

Os casos também foram divididos em dois grupos, segundo à resposta à terapia antiviral empregada: grupo com Resposta Viroológica Sustentada (RVS), ou seja, aquele com pacientes que mantiveram negativo o teste de detecção do VHC por biologia molecular (realizado no Instituto Evandro Chagas) no sexto mês do pós-tratamento, e o grupo da Não-Resposta Viroológica Sustentada (NRVS), ou seja, aquele com os demais pacientes, tendo eles obtido resposta virológica anterior e não mantida ou não apresentado qualquer resposta em qualquer tempo. Cada um desses grupos foram avaliados quanto à redução do APRI no pós-tratamento, considerando-se também os diferentes níveis de fibrose (F1F2 e F3F4).

A análise, organização e tabulação dos dados da pesquisa foram feitos com auxílio do programa EPI INFO (versão 6.2) e o programa Biostat 5.0 (AYRES et al, 2008). Na análise das variáveis foi utilizado o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Acurácia do teste APRI foi avaliada pelo cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e pela construção de curvas ROC (*receiver operator characteristic*) para mensuração da área abaixo da curva (AUROC), que demonstra o poder discriminativo de cada variável, sendo adotado nível de significância  $\leq 0.05$  (5%).

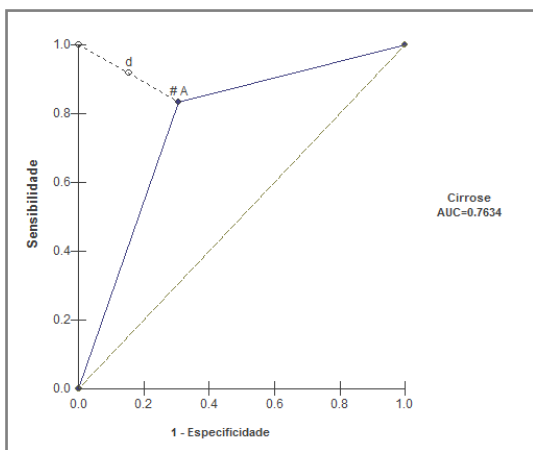
## RESULTADOS

Dos 95 pacientes incluídos no estudo, 75,8% eram do sexo masculino. A média de idade foi de 58 anos ( $\pm 9,9$  anos). O grau de fibrose dos pacientes segundo o escore METAVIR é apresentado na **Tabela 1**.

**Tabela 1** – Distribuição dos casos quanto ao grau de fibrose (escore METAVIR).

Grau de fibrose	Número de casos	%
F1	13	14
F2	38	40
F3	27	27
F4	17	17

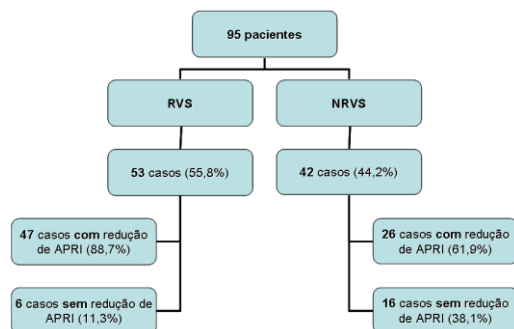
Foi construída uma curva ROC para predição de cirrose, adotando-se como ponto de corte APRI  $\geq 1,8$  para a presença de cirrose e APRI  $\leq 1,5$  para não-cirróticos com fibrose significativa (**Figura 1**). A curva consiste em demonstrar o quanto o teste APRI se aproxima do padrão-ouro, sendo encontrada uma AUROC (área abaixo da curva) de  $0,76 \pm 0,07$  (95% IC, 0,6253 - 0,9015), com sensibilidade de 83%, especificidade de 69%, VPP de 44,1%, VPN de 93,5% e acurácia de 73%.



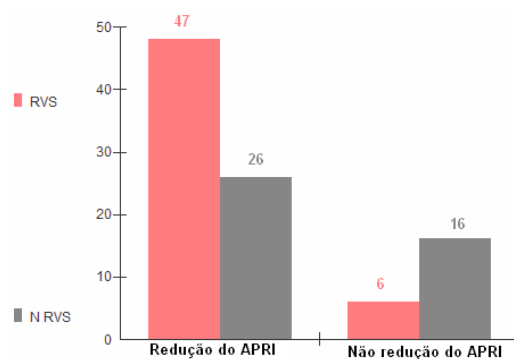
**Figura 1** – Curva ROC na predição de cirrose.

O teste APRI foi avaliado antes e depois do tratamento antiviral e seus valores apresentaram redução após o tratamento numa maior proporção nos pacientes do grupo com RVS (47/53, 88,7%), mas essa diminuição também ocorreu entre os pacientes do grupo de

NRVS (26/42, 61,9%), em ambos com significância estatística (**Figura 2 e 3**).



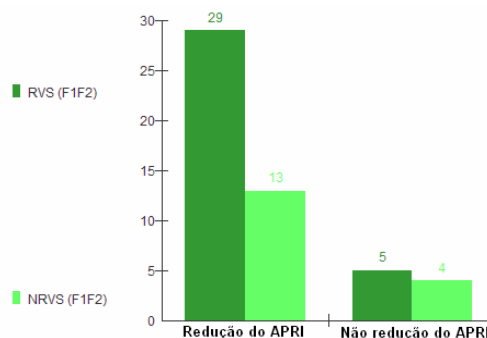
**Figura 2** – Resposta virológica e redução do APRI.



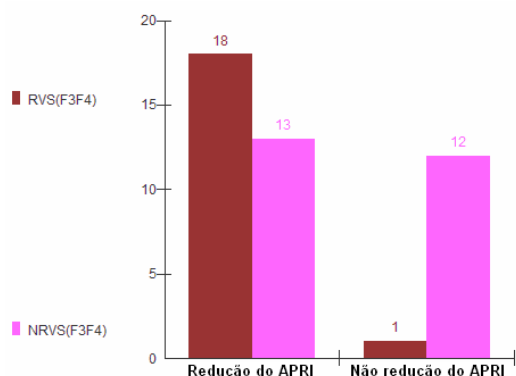
**Figura 3** – Redução do APRI quanto à resposta virológica nos 95 pacientes do estudo ( $p=0,0003$ ).

Se considerarmos apenas os pacientes com fibrose de leve a moderada (F1 e F2), observamos que a maioria também apresentou redução nos valores de APRI em ambos os grupos (29/54 se RVS e 13/17 se NRVS), porém sem significância estatística (**Figura 4**).

Já entre os pacientes com fibrose severa e cirrose (F3 e F4), a redução do APRI obteve significância estatística independente do grupo de pacientes, ocorrendo em 95% (18/19) quando RVS e em 52% (13/25) quando NRVS (**Figura 5**).



**Figura 4** – Redução do APRI quanto à resposta virológica nos pacientes com fibrose leve a moderada ( $p=0,4359$ ).



**Figura 5** – Redução do APRI quanto à resposta virológica nos pacientes com fibrose severa e cirrose ( $p=0,0021$ ).

## DISCUSSÃO

O teste APRI tem sido demonstrado em alguns estudos como sendo um teste de elevada acurácia capaz de se correlacionar com a gravidade de fibrose e cirrose hepáticas.

Neste estudo, a acurácia do teste APRI em diferenciar fibrose significativa de cirrose foi semelhante à encontrada por outros autores como Pereira KB e col (2008)<sup>14</sup>, cujo estudo demonstrou uma AUROC de 0,76 com sensibilidade de 86%.

Um outro aspecto importante é o elevado valor preditivo negativo do teste encontrado neste estudo (93,5%), ou seja, a grande força que o teste possui em afastar cirrose, resultado, também, compartilhado por outras pesquisas, como a de Wai et al em 2003<sup>2</sup>, cujo valor foi de 93%.

As mudanças na fibrose hepática após terapia com Interferon podem ser importantes na determinação da evolução da hepatite C crônica. Em virtude disso, a avaliação do APRI antes e após o tratamento com Interferon e Ribavirina é importante no sentido de avaliar o impacto do tratamento na histologia hepática. Os achados desse estudo sugerem regressão do grau de fibrose, provavelmente atribuída à ação antifibrótica do Interferon, que somente poderia ser confirmada mediante nova biópsia hepática pós-tratamento, que não é uma opção viável como procedimento de rotina, além de ser passível de erros de amostra. Esse aspecto também foi

observado e discutido por Lima LSTB e col (2008)<sup>1</sup>.

Os pacientes que apresentaram fibrose leve a moderada, apesar de também terem evoluído com redução dos valores de APRI, essa não foi estatisticamente significativa, provavelmente por possuírem níveis de APRI já baixos, uma vez que o teste apresenta boa correlação com o grau de fibrose, como já mencionado. É também relevante destacar que a melhora histológica do grau de fibrose provavelmente não é um privilégio apenas dos pacientes que apresentam resposta virológica sustentada, uma vez que os valores de APRI reduziram em um pouco mais de 50% dos pacientes que não obtiveram resposta virológica em qualquer tempo, resultado também encontrado por Yu et al (2006)<sup>15</sup>. Essa redução demonstra o benefício secundário do tratamento com o Interferon, mesmo que as expectativas de resposta virológica sejam baixas, por exemplo, quando não há redução importante da carga viral na 12ª semana, necessária para se prosseguir com o tratamento. Tal aspecto se traduz em uma discussão que interroga se a possibilidade de melhora histológica não justificaria a manutenção do tratamento com Interferon, mesmo naqueles em que apresentam falha terapêutica precocemente.

Portanto, uma vez que o APRI tem sido demonstrado como um bom marcador não-invasivo de fibrose hepática, seu uso pode ser cada vez mais frequente e abrangente, devendo ser mais detalhadamente analisado por mais estudos na tentativa de ratificar sua aplicabilidade na prática médica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O teste APRI apresenta boa acurácia em diferenciar pacientes com fibrose significativa e cirrose, com boa correlação com o estadiamento histológico. APRI é um índice simples, facilmente disponível, baixo custo e de boa acurácia, podendo ser utilizado na prática clínica no algoritmo de priorização da biópsia hepática entre pacientes com hepatite C crônica, nas suas contra-indicações e, principalmente, no pós-tratamento, quando a biópsia não é realizada por não fazer parte do protocolo de seguimento em curto prazo.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF APRI TEST AS A NON-INVASIVE MARKER OF HEPATIC FIBROSIS AFTER TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Ivanete do Socorro Abraçado AMARAL, Lizomar de Jesus Maués Pereira MOIA, Carlliane Lima e Lins Pinto MARTINS, Manoel do Carmo Pereira SOARES, Samia DEMACHKIE Marialva ARAÚJO

**Objective:** to describe the results of APRI test (AST to platelet ratioindex) in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with Interferon. **Methods:** a cross sectional study which included 95 patients diagnosed with chronic hepatitis C, who had a previous histological assessment of hepatic fibrosis (METAVIR), and were submitted to treatment with Interferon and Ribavirin. It was considered positive any reduction of APRI test values in the sixth month after the end of treatment. **Results:** the AUC (area under the curve) of APRI for predicting cirrhosis was  $0,76 \pm 0,07$  with an accuracy of 73%. It was found a Sustained Virological Response (SVR) in 55,8% (53/95) and a reduction of APRI test values in the post-treatment. Also, this same decrease of APRI test values was observed among patients with No Sustained Virological Response (NSVR). **Final Considerations:** the APRI test is useful in assessing hepatic fibrosis after treatment of patients with chronic hepatitis C.

**KEY WORDS:** liver fibrosis, chronic hepatitis C, aspartate aminotransferase, blood platelets.

## REFERÊNCIAS

1. Lima, LSTB. Valor preditivo de marcadores séricos de fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite crônica viral C, J Bras Patol Med Lab. 2008, 44(3): 185-91.
2. Wai, CT et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C, Hepatology. 2003, 38(2): 518-26.
3. Afdhal, NH; nunes, D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review, Am. J. Gastroenterol. 2004, 99: 1160-74.
4. Ishak, K et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis, J. Hepatol. 1995, 22: 696-9.
5. Toniutto, P et al. Role of AST to platelet ratio index in the detection of liver fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation, J. Gastroenterol. Hepatol. 2007, 22: 1904-8.
6. Wai, CT et al. Noninvasive model for predicting histology in patients with chronic hepatitis B, Liver Int. 2006, 26: 666-72.
7. Al-mohri, H et al. Validation of a simple model for predicting liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients, HIV Med. 2005, 6: 375-8.
8. Thuluvath, PJ et al. Noninvasive markers of fibrosis for longitudinal assessment of fibrosis in chronic liver disease: Are they ready for prime time?, Am. J. Gastroenterol. 2005, 100: 1981-3.
9. Couto, OFM. Validação e comparação de testes laboratoriais simples como preditores de fibrose hepática em portadores de hepatite C crônica. Disponível em: <http://dspace.lcc.ufmg.br/dspace/bitstream/1843/ECJS-73AGQL/1/Osvaldo+FI%C3%A1vio+de+Melo+Couto.pdf>. Acessado em: 25 de junho de 2008.
10. Lieber, CS et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis, Am. J. Gastroenterol. 2006, 101: 1500-8.
11. Kelleher, TB; afdhal, N. Assessment of liver fibrosis in co-infected patients, J. Hepatol. 2006, 44: 126-31.

12. Parise, ER et al. Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection, *Liver Int.* 2006, 26: 1095-9.
13. Afdhal, NH et al. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: Is the pendulum swinging from biopsy to blood tests?, *Hepatology.* 2003, 37: 972-4.
14. Pereira, KB e col. Correlação dos escores APRI e FIB-4 no diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, 2008. Disponível em [http://www.huwc.ufc.br/arquivos/biblioteca\\_cientifica/1204068439\\_74\\_0.pdf](http://www.huwc.ufc.br/arquivos/biblioteca_cientifica/1204068439_74_0.pdf). Acessado em 01 de fevereiro de 2008.
15. Yu et al. A simple noninvasive index for predicting long-term outcome of chronic hepatitis C after interferon-based therapy, *Hepatology.* 2006, 44(5): 1086-1097.

**Endereço p/ correspondência**

Ivanete do Socorro Abraçado Amaral  
Endereço: FSCMPA  
e-mail: [ivaneteabracado@hotmail.com](mailto:ivaneteabracado@hotmail.com)

Carlliane Lima e Lins Pinto Martins  
Endereço: Condomínio Amazon Garden, Rua Cidade de Macapá, 333-B  
Levilândia – Ananindeua – Pará  
CEP 67015-790  
Telefone: (91) 8116-1940  
e-mail: [carllianepmartins@hotmail.com](mailto:carllianepmartins@hotmail.com)

Recebido em 2.03.2010 – Aprovado em 27.08.2010