



HEPATO 2019
XXV CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA



Avaliação não invasiva da fibrose nas doenças do fígado – Módulo I

O que você precisa saber sobre metodologia?

Roberto J. Carvalho-Filho

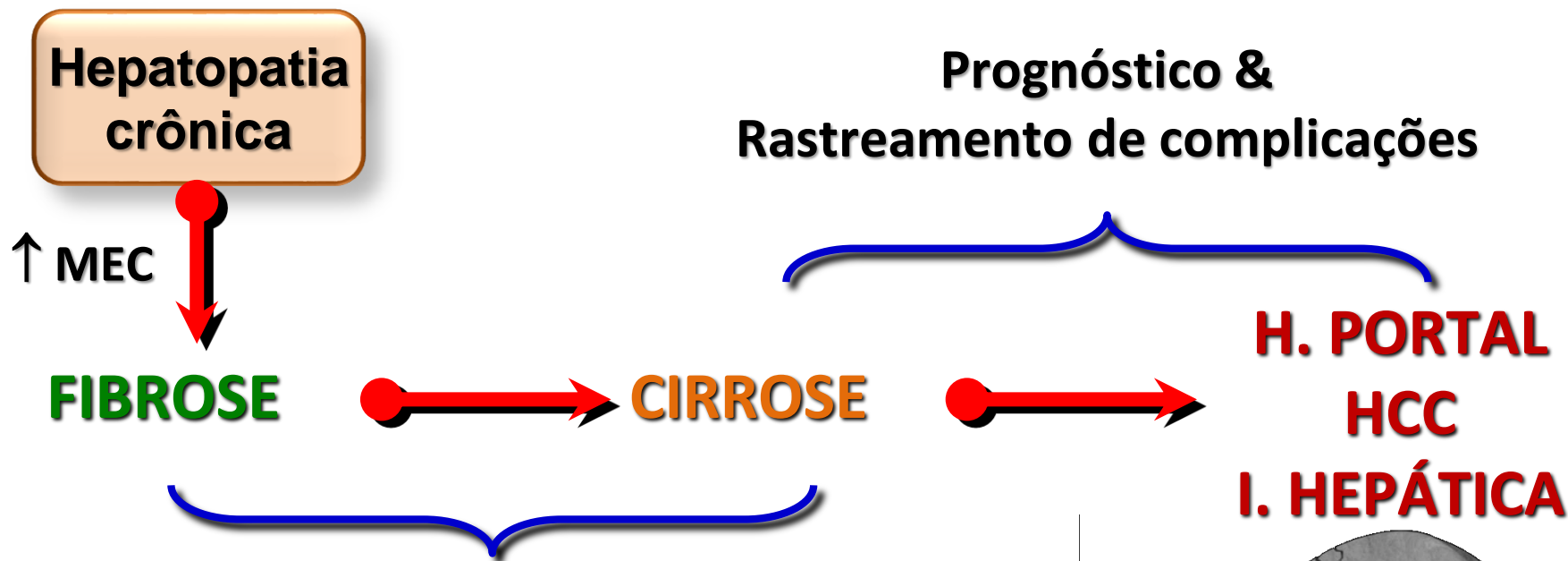
02 de outubro de 2019

Conflitos de interesse



0%

Importância da fibrose hepática



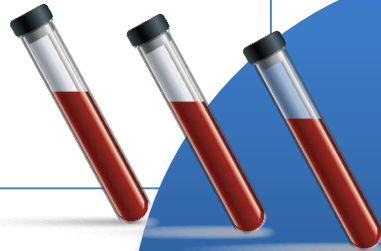
Como estimar o grau de fibrose?



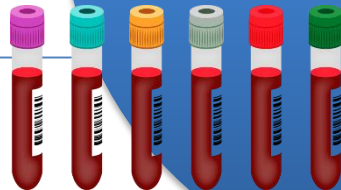
Testes não invasivos de fibrose

Testes séricos

- Simples



- Complexos



Testes físicos

- Ultrassônicos



- RM



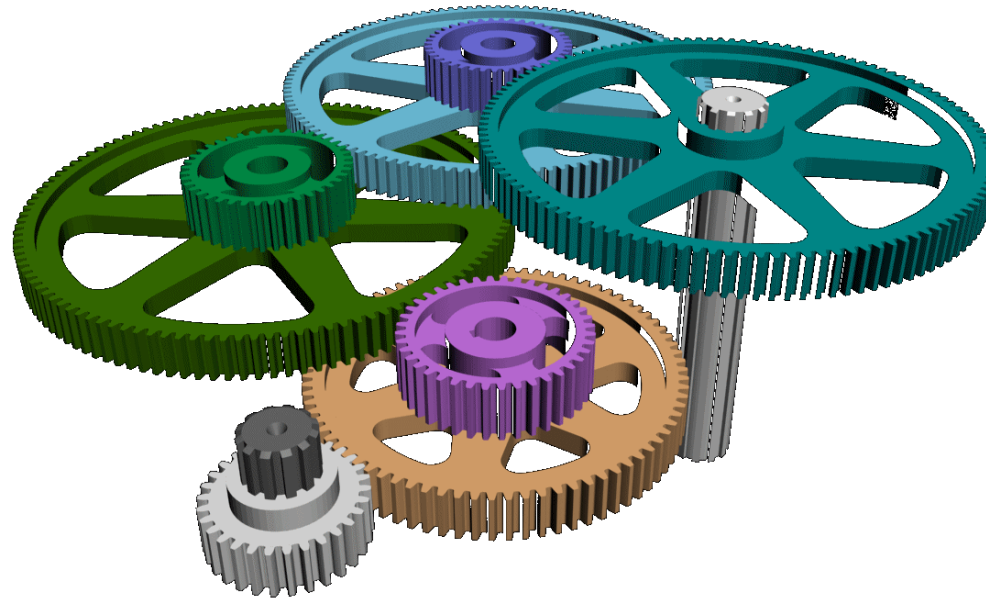
Testes não invasivos de fibrose



Metodologia dos TNIFs

Fase analítica

*Fase
pré-analítica*

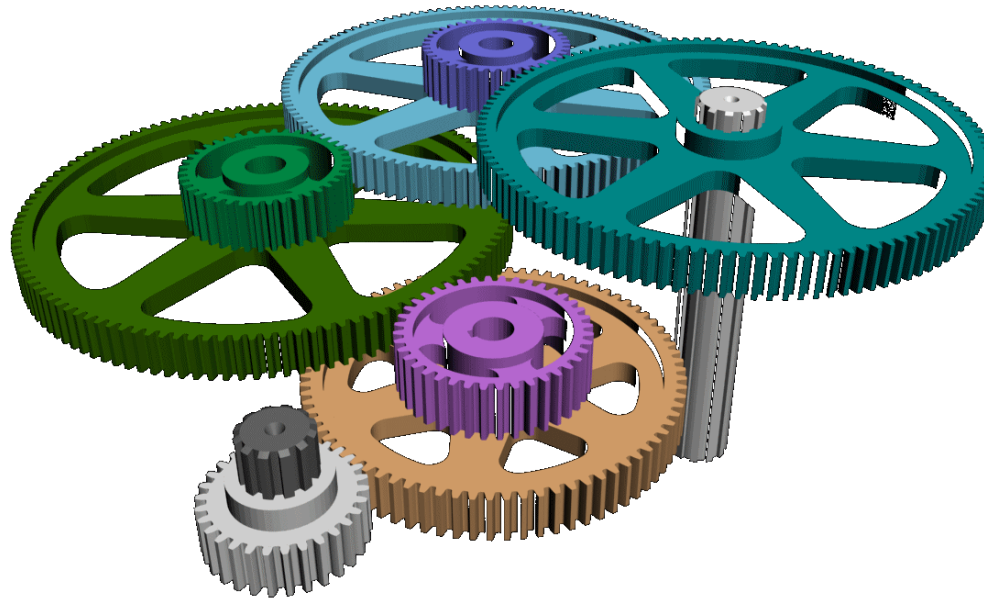


*Fase
pós-analítica*

Metodologia dos TNIFs

Fase analítica

*Fase
pré-analítica*

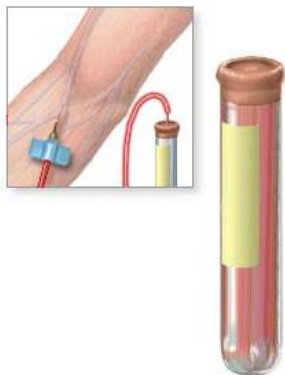


*Fase
pós-analítica*

Fase pré-analítica dos TNIFs

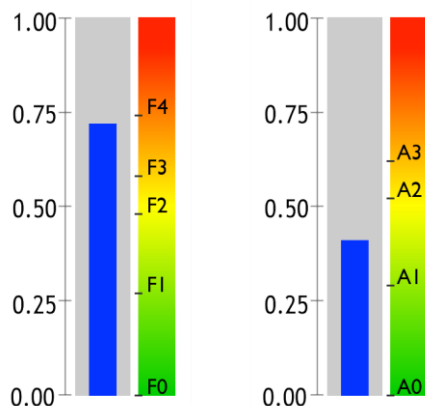
Quais as necessidades clínicas?

Fibrose



> TNIFs

**Fibrose
+ Atividade**



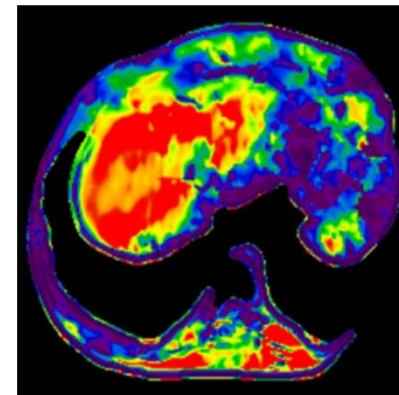
FibroTest/Actitest®

**Fibrose
+ Esteatose**



FibroScan®

**Fibrose
+ Esteatose
+ ↑[Fe]**



RM-MP

Fase pré-analítica dos TNIFs

Qual o contexto?

Rastreamento
populacional

HCV

Hepatopatia
crônica

Prognóstico &
Rastreamento de complicações

↑ MEC
↓

NAFLD
DHA

FIBROSE

CIRROSE

H. PORTAL
CHC
I. HEPÁTICA

Tratamento
HBV
NAFLD

Avaliação
individual



Viewpoint



Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action

Pere Ginès, Isabel Graupera, Frank Lammert, Paolo Angeli, Llorenç Caballeria, Aleksander Krag, I Neil Guha, S Darwish Murad, Laurent Castera

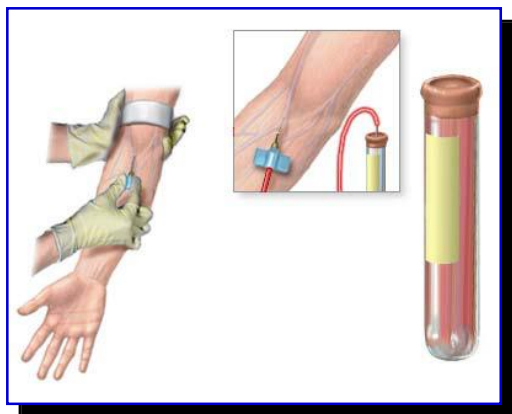
	Period of study	Prevalence of fibrosis \geq F2 (result of test)	Prevalence of cirrhosis (result of test)	Common causes
Poynard et al (2010) ²¹	2006–08	2.8% (>0.48)	0.3% (>0.75)	NAFLD
Roulot et al (2011) ²²	2005–08	7.5% (>8 kPa)	0.6% (>13 kPa)	NAFLD
Koehler et al (2016) ²³	2011–13	5.6% (>8 kPa)	0.7% (>13 kPa)	NAFLD
Kwok et al (2016) ²⁴	2013–14	18% (>9.6 kPa)*	11% (>11.5 kPa)	NAFLD
Harman et al (2015) ²⁵	2012–13	27% (>8 kPa)	..	NAFLD, alcoholic liver disease

NAFLD=non-alcoholic fatty liver disease.

Validação dos TNIFs

	Consolidadas	Em andamento
Marcadores séricos	HCV HBV DHA NAFLD	HAI CBP
Elastografia	HCV HBV DHA	NAFLD HAI CBP CEP Hemocromatoses Doença de Wilson Fibrose cística Atresia biliar Esquistossomose, etc.

Marcadores séricos – *Qualidade*



- ✓ **Jejum de 12 horas:**
 - Forns: colesterol
 - Fibrometer: HA
 - Fibromax: gli, TG, colesterol
- ✓ **Tubos de coleta específicos:**
 - Citrato de Na: AP
 - EDTA: plaquetas
 - Tubo seco: HA, A2M, etc.
- ✓ **Sem hemólise**
- ✓ **Armazenamento:**
 - +2°C a +8°C / máx. 4 dias
 - Se > 4 dias: -80°C
 - Proteção contra luz (BT)
 - Centrifugação em até 2h

FibroScan® não interpretável

7,2%



Gênero MAS

Idade < 52

IMC < 25

Sem diabetes

Sem hipertensão

60,4%



Gênero FEM

Idade > 52

Jejum 2-4h!



XL⁺ probe
for **OBES** patients

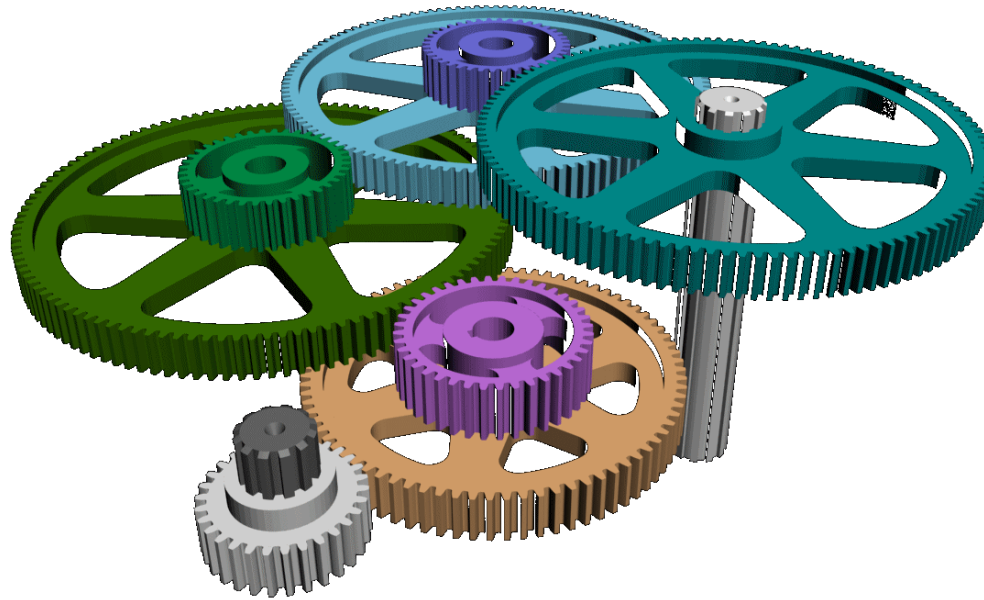


n = 13.369

Metodologia dos TNIFs

Fase analítica

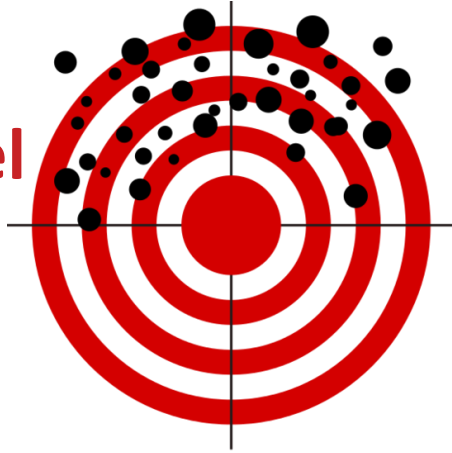
*Fase
pré-analítica*



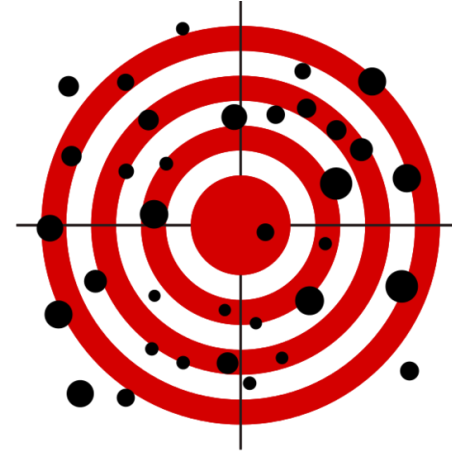
*Fase
pós-analítica*

Confiabilidade vs. validade

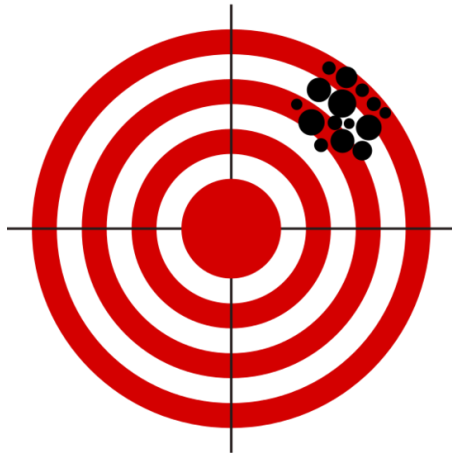
Não confiável
&
Inválido



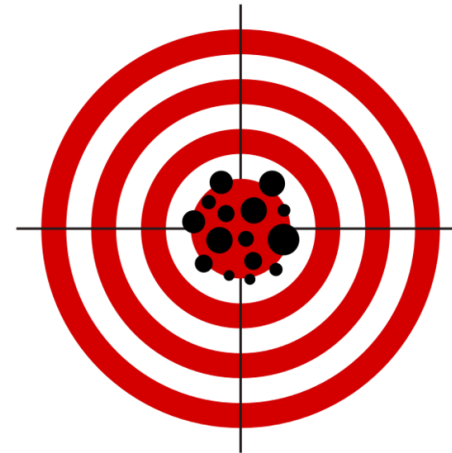
Não confiável
&
Válido



Confiável
&
Inválido



Confiável
&
Válido



Confiabilidade do FibroScan®

Castéra L, et al.
Gastroenterology 2005

$\text{IQR/M} \leq 30\% + \text{TS} \geq 60\%$

Lucidarme D, et al.
Hepatology 2009

$\text{IQR/M} < 21\%$

Muito
confiável

$\text{IQR/M} \leq 10\%$

Boursier J, et al.
Hepatology 2013

Confiável

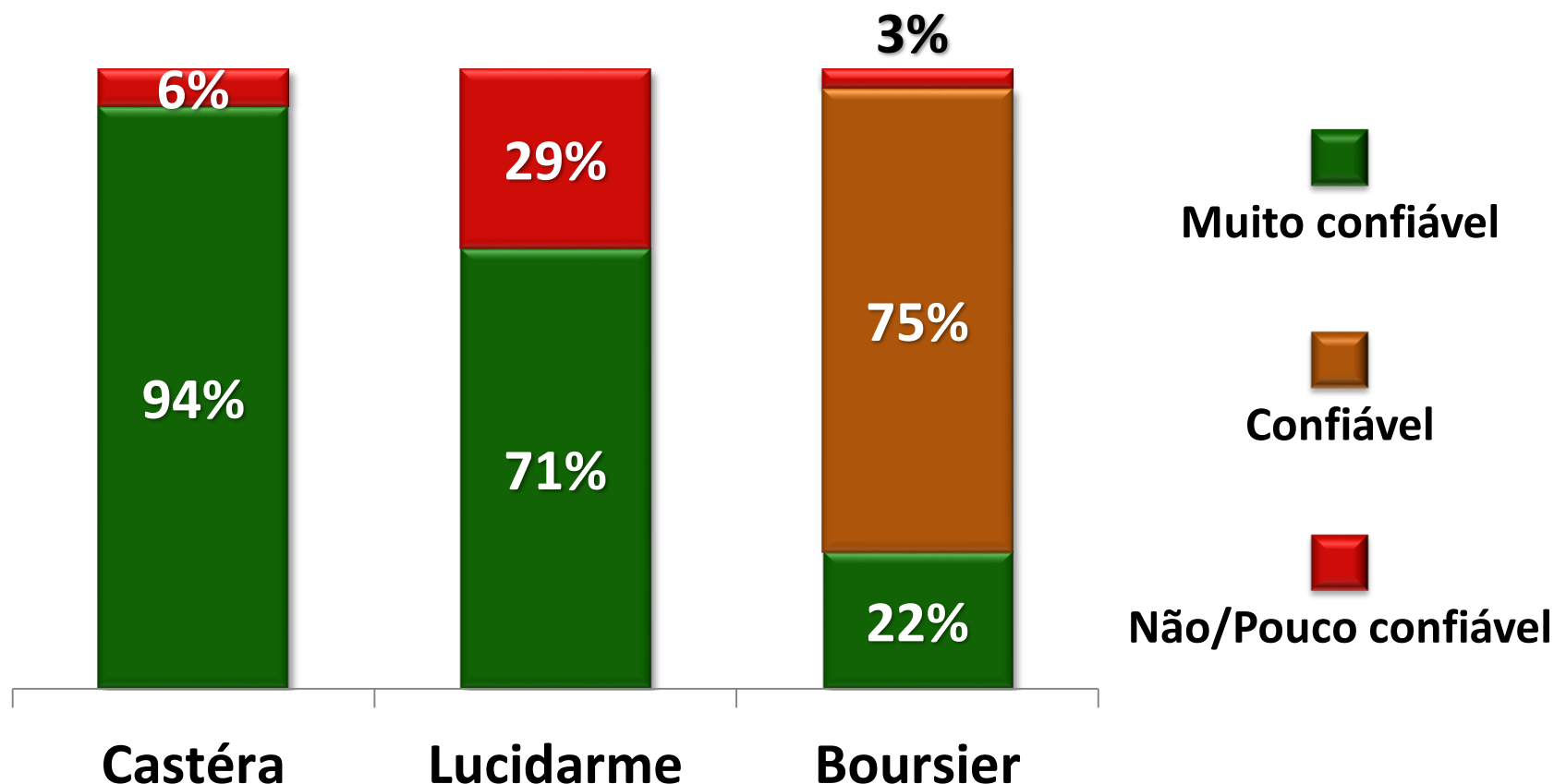
$\text{IQR/M} = 11-30\%$; **ou**
 $\text{IQR/M} > 30\% + \text{RH} < 7,1$

Pouco
confiável

$\text{IQR/M} > 30\% + \text{RH} \geq 7,1$

Confiabilidade do FibroScan®

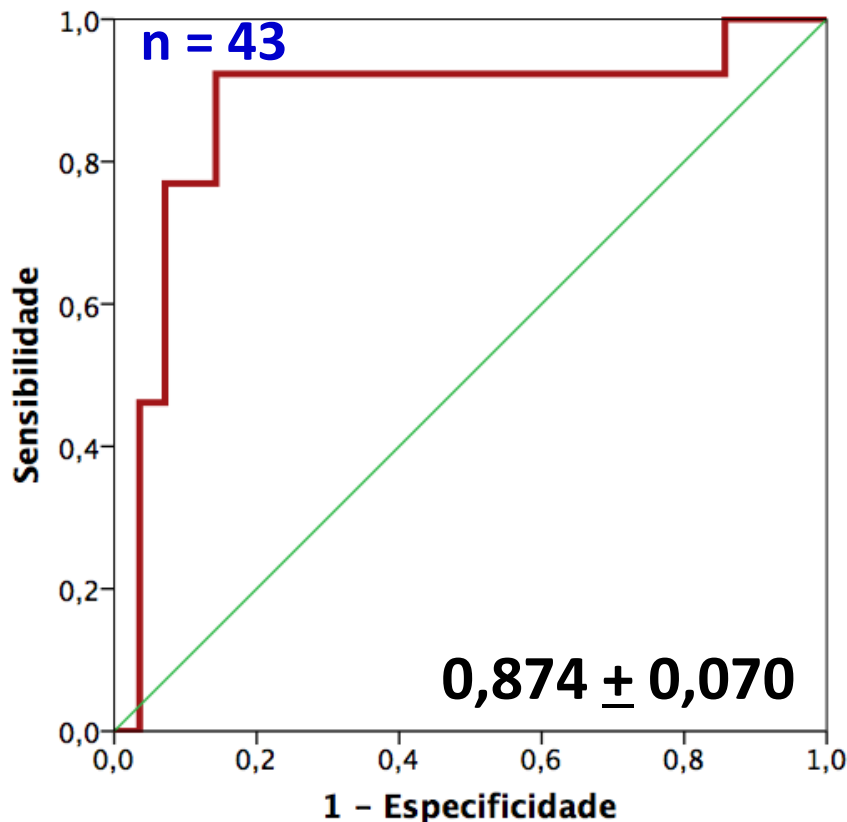
Confiabilidade dos exames de EHT (n = 1.230)



Confiabilidade do FibroScan®

AUROC para fibrose significativa ($F \geq 2$) na hepatite C

Confiáveis por Boursier, mas não confiáveis por Lucidarme



Confiabilidade do FibroScan®

Castéra L, et al.
Gastroenterology 2005

$APRI \leq 30\% + TS \geq 60\%$

Lucidarme D, et al.
Hepatology 2009

$IQR/M < 21\%$

Boursier J, et al.
Hepatology 2013

Muito
confiável

$IQR/M \leq 10\%$

Confiável

$IQR/M = 11-30\%$; **ou**
 $IQR/M > 30\% + RH < 7,1$

Pouco
confiável

$IQR/M > 30\% + RH \geq 7,1$

Parâmetros de acurácia

Sensibilidade

Especificidade

Acurácia

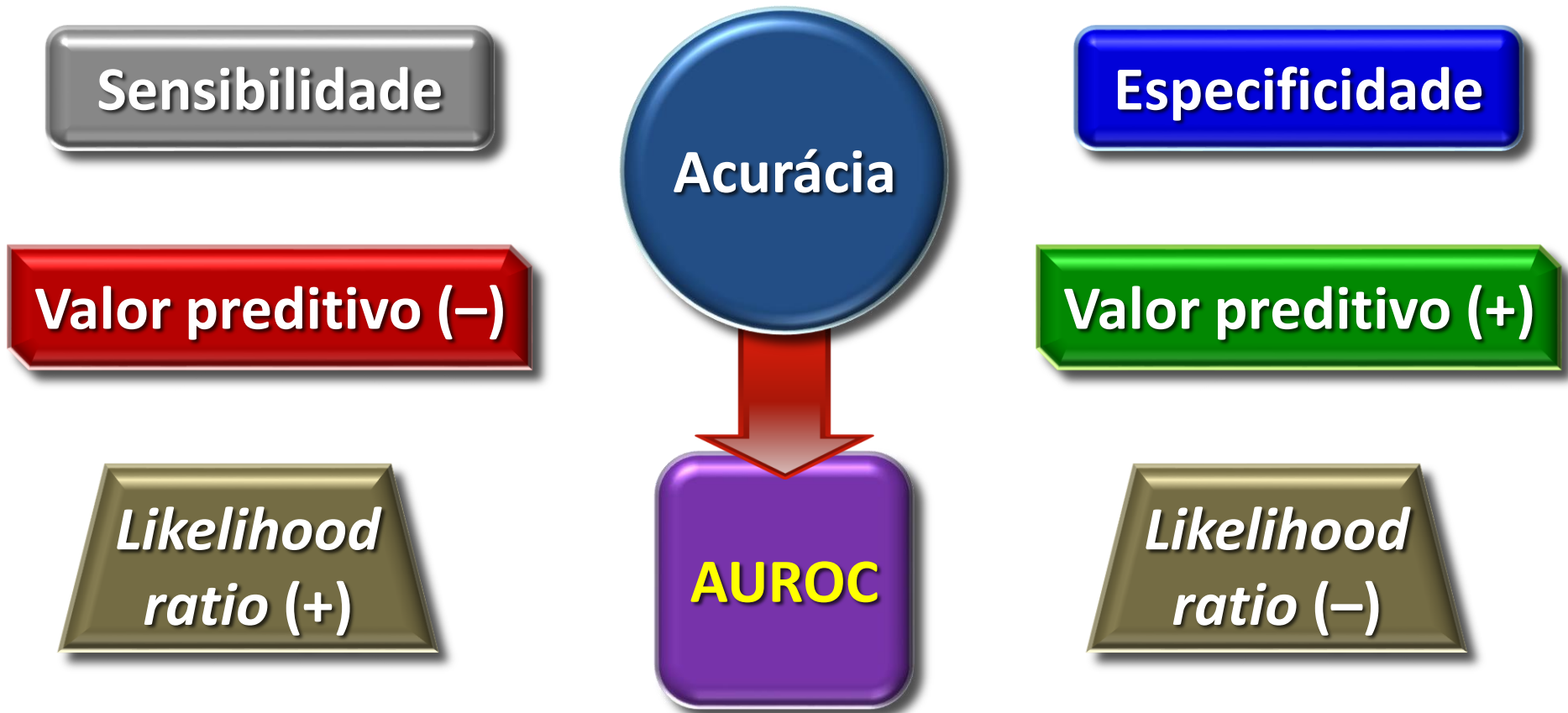
Valor preditivo (–)

Valor preditivo (+)

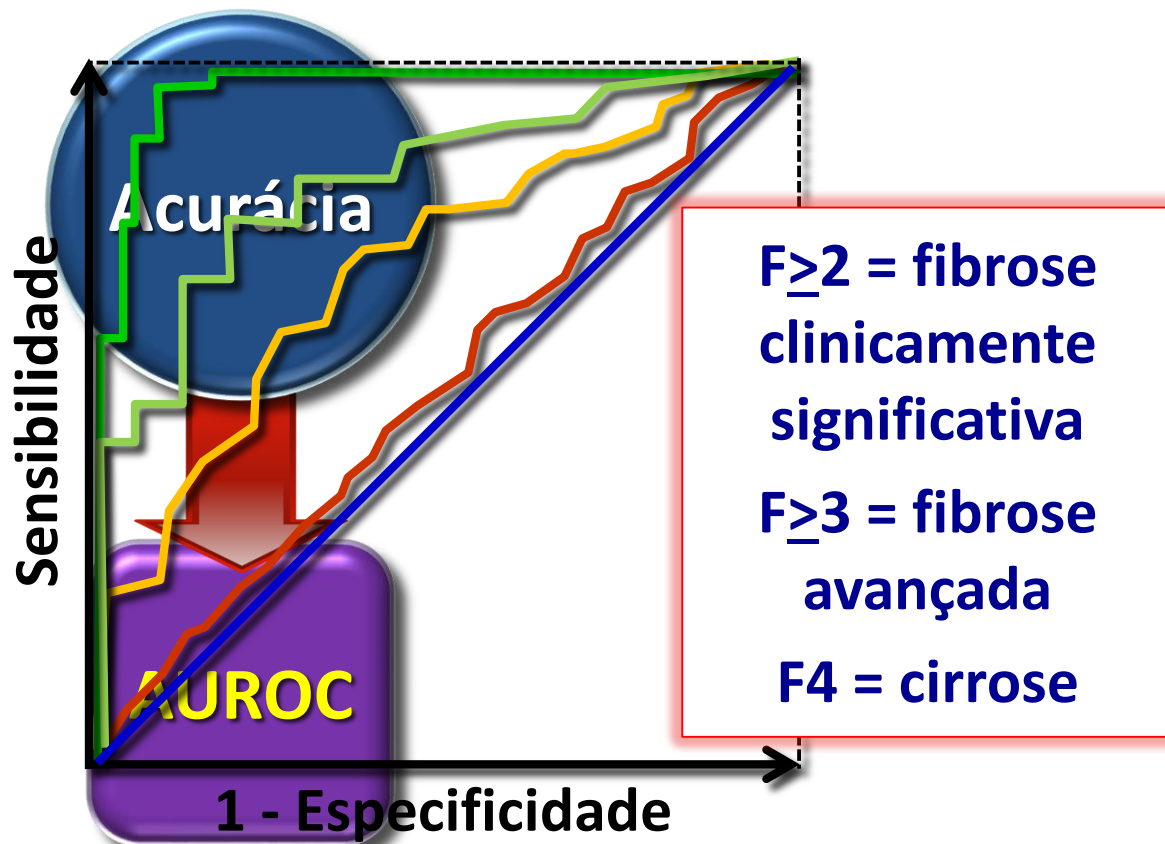
*Likelihood
ratio (+)*

AUROC

*Likelihood
ratio (–)*

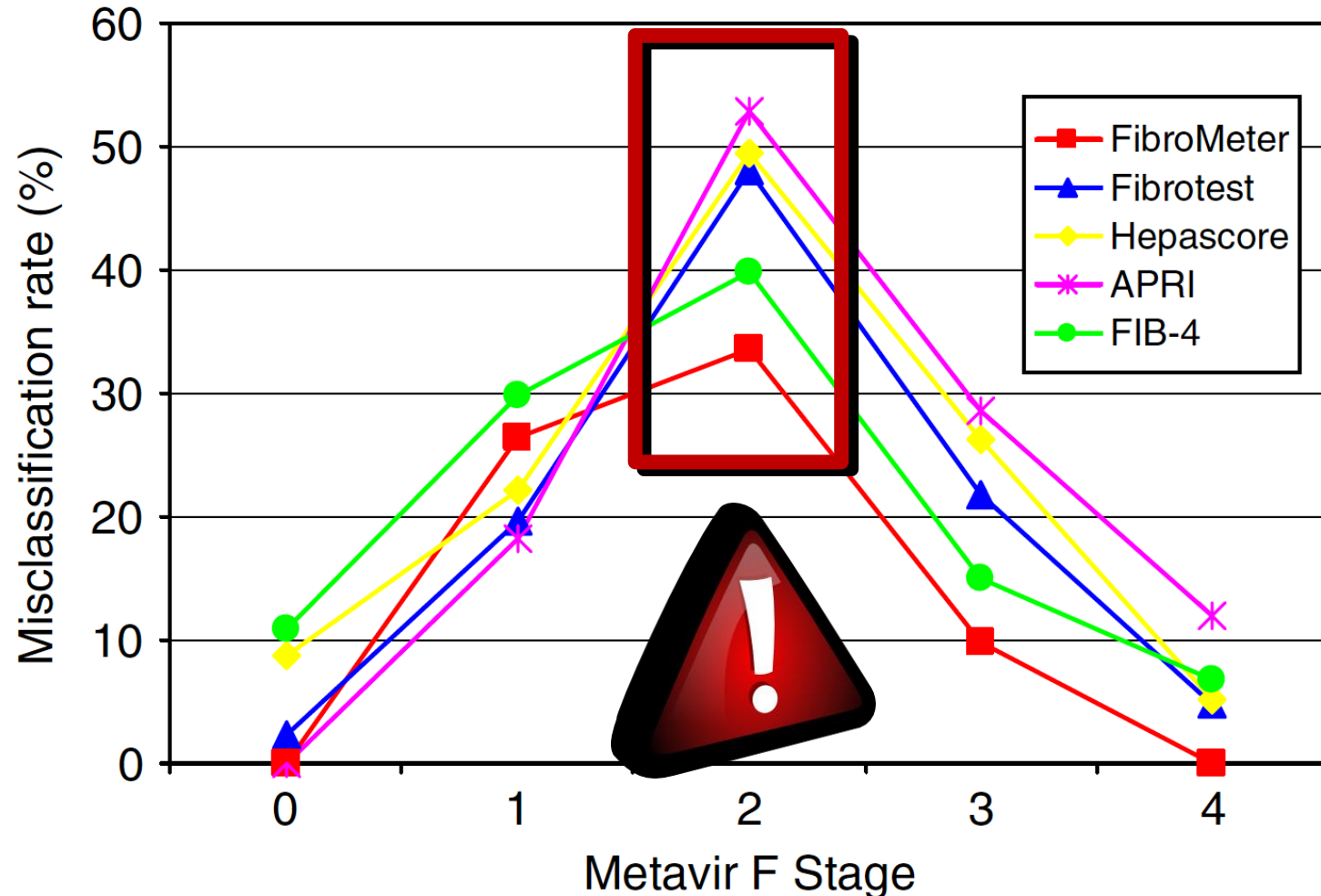


Parâmetros de acurácia



0,900 – 1,000	0,800 – 0,900	0,700 – 0,800	0,600 – 0,700	0,500 – 0,600
Excelente	Bom	Razoável	Ruim	Inútil

Discordância > nos F2...



FibroScan® na DHA

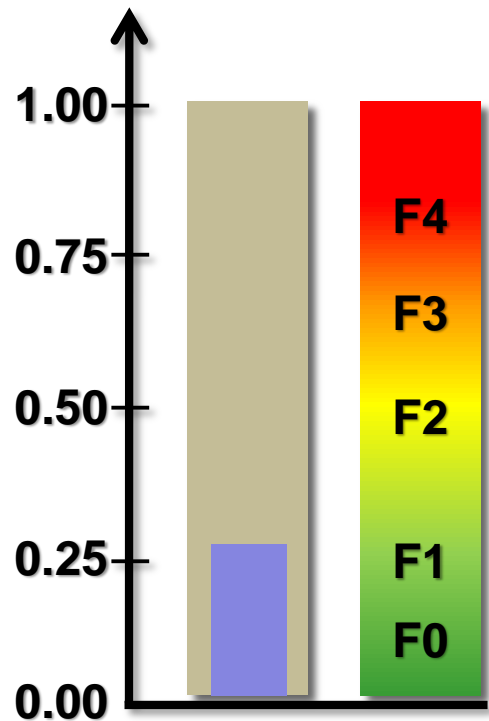
CO é proporcional à prevalência de cirrose

Autor	CO (kPa)	F4	AUROC	AH	n
Voican	15,0	15%	0,93	28%	193
Thiele	19,7	18%	0,96	?	199
Fernandes	18,0	30%	0,93	30%	135
Nguyen-Khac	19,5	32%	0,92	20%	103
Mueller	17,1	36%	0,86	?	452
Janssens	21,1	41%	0,86	12%	49
Nahon	22,6	54%	0,84	60%	174
Kim	25,8	64%	0,97	?	45

Nahon, et al. J Hepatol 2008. Nguyen-Khac, et al. APT 2008. Kim, et al. KJH. Janssens, et al. JCG 2010. Mueller, et al. LI 2015. Fernandes, et al. EJGH 2015. Thiele, et al. Gastro 2016. Voican, et al. LI 2017

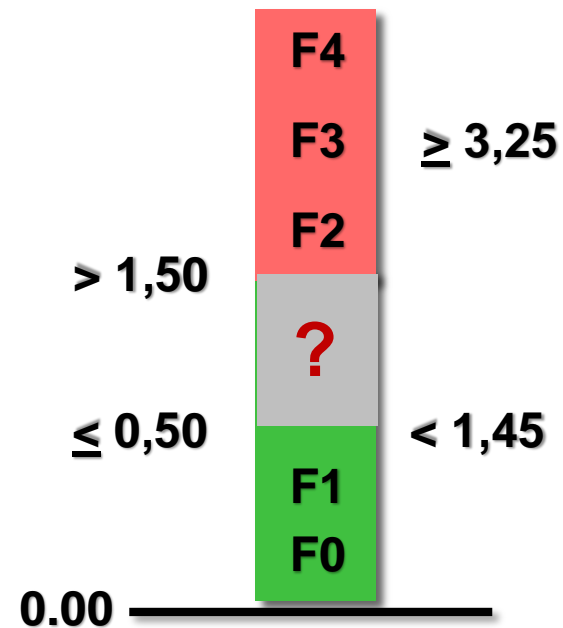
Testes contínuos vs. intervalares

FibroTest
Fibrometer

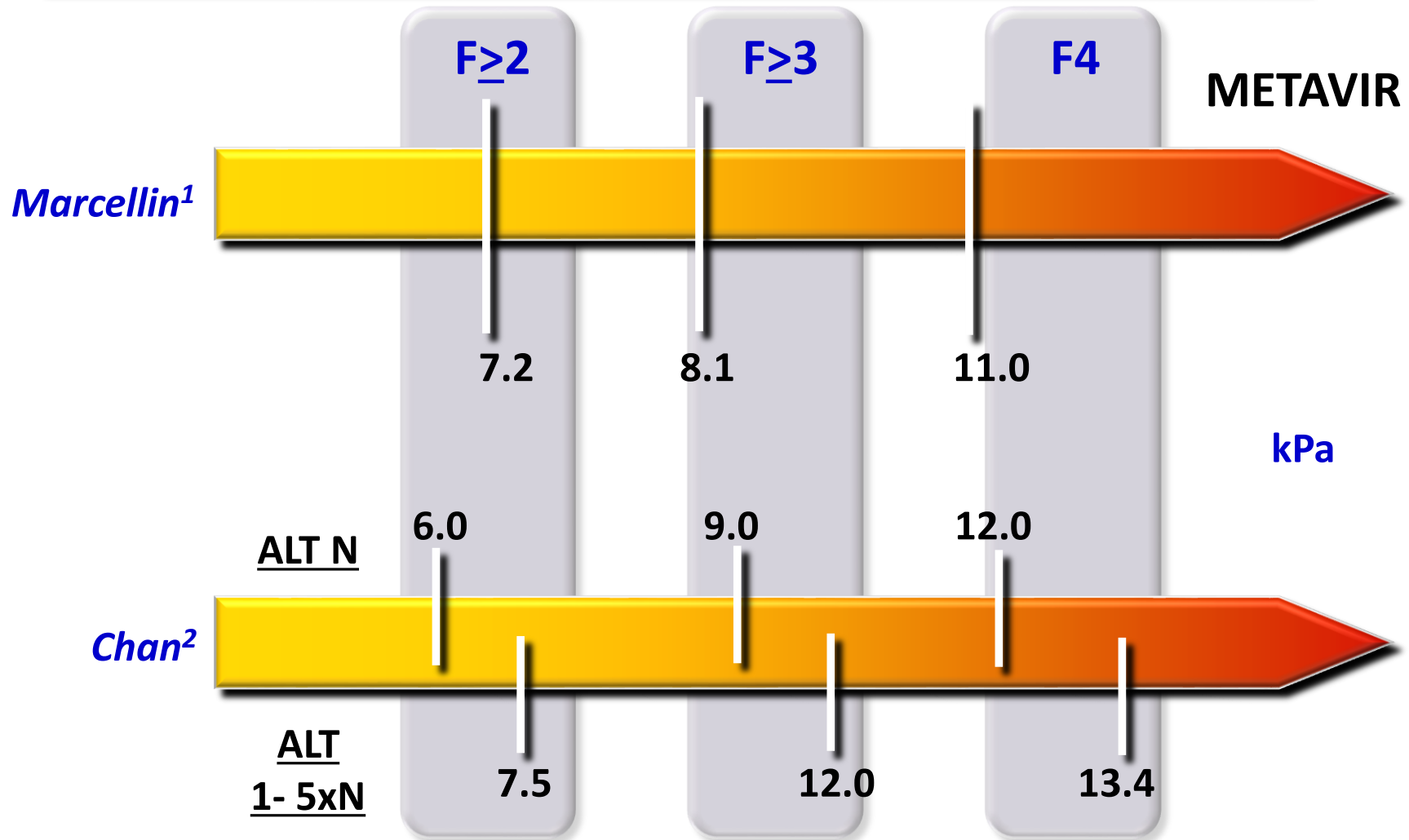


APRI

FIB-4



FibroScan na hepatite B



¹Marcellin P et al. Liver Int 2008. ²Chan HL et al. J Viral Hepat 2009.

ALT e o FibroScan® na DHA

Meta-análise de 10 estudos (n = 1026)

Estádio	CO (kPa)	AUROC
$F \geq 1$	7,0	0,83
$F \geq 2$	9,0	0,86
$F \geq 3$	12,1	0,90
F4	18,6	0,91

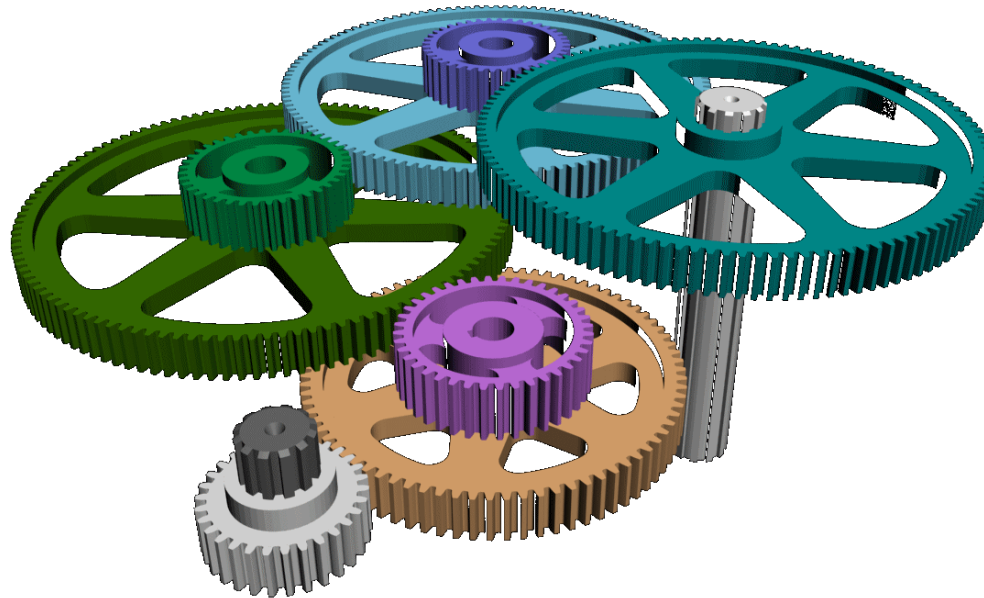
Fatores confundidores na EH



Metodologia dos TNIFs

Fase analítica

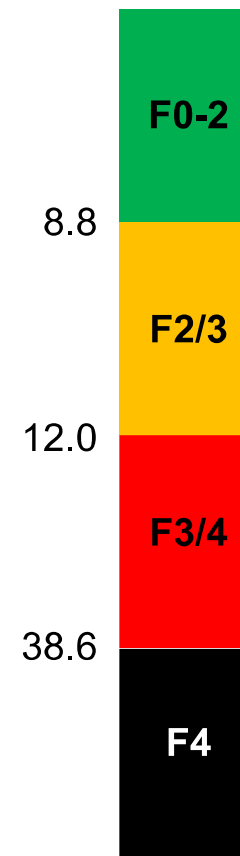
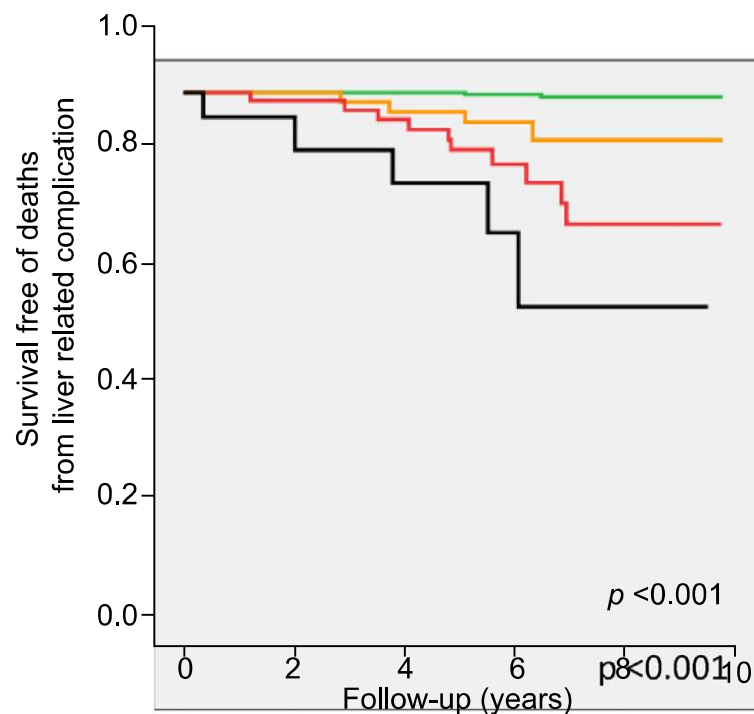
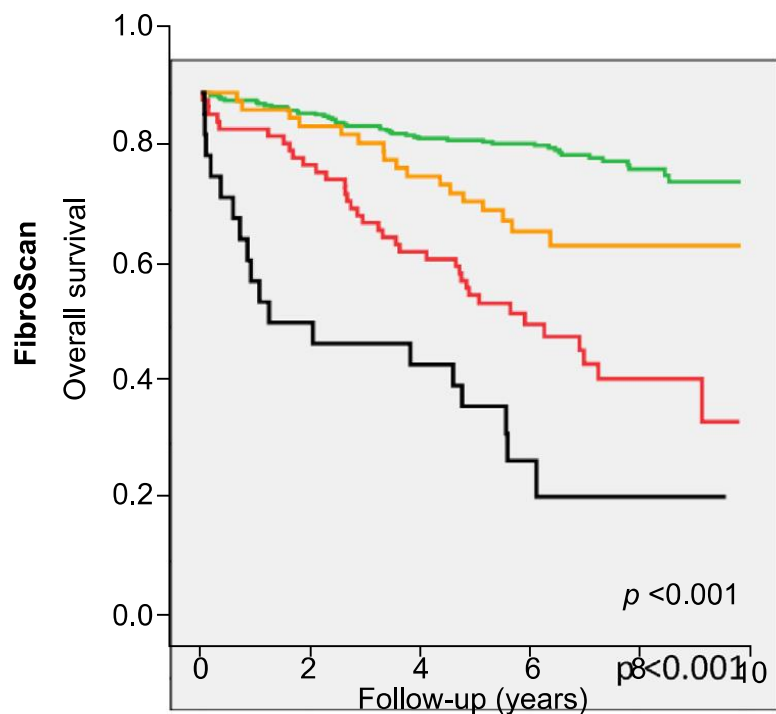
*Fase
pré-analítica*



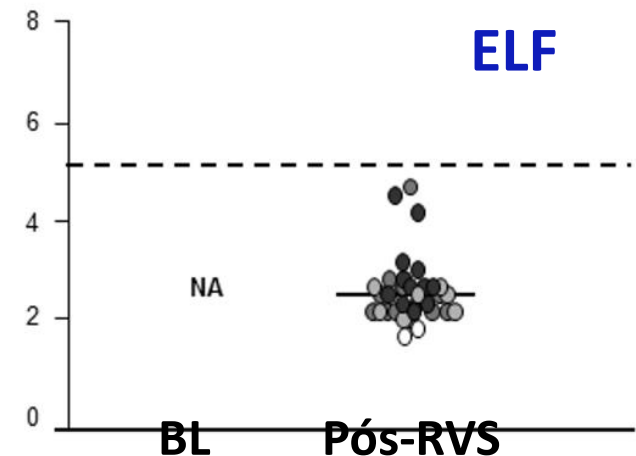
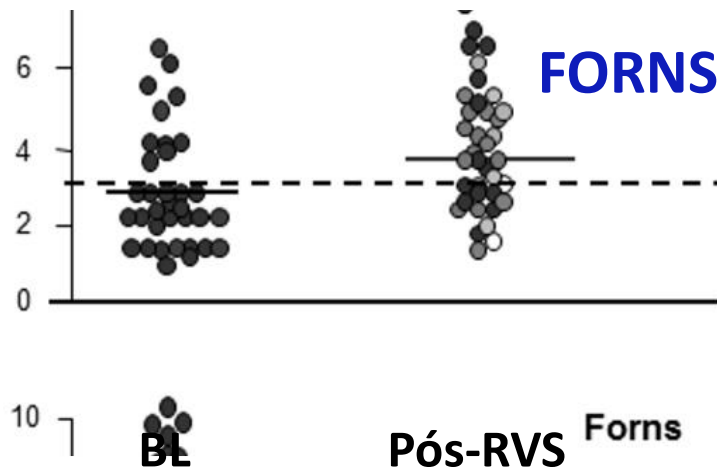
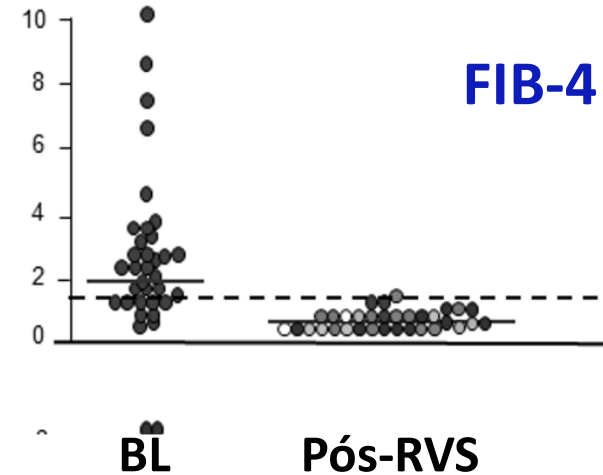
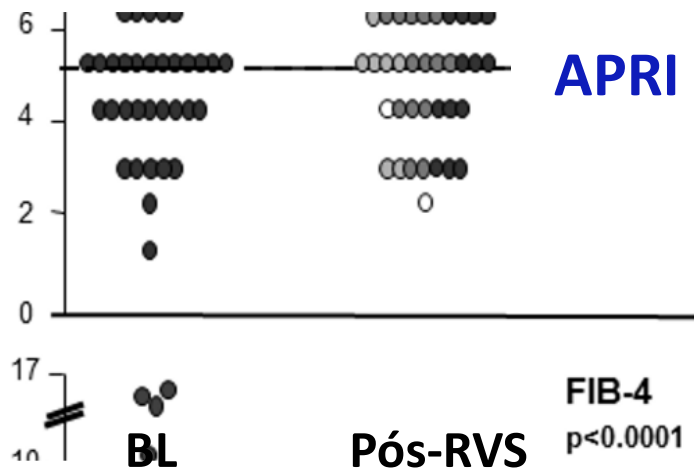
*Fase
pós-analítica*

EHT e evolução na DHENA

Mortalidade hepática aumenta a partir de 8,8 kPa

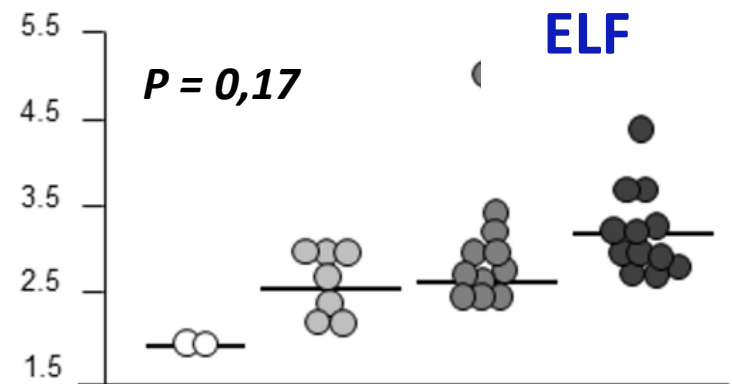
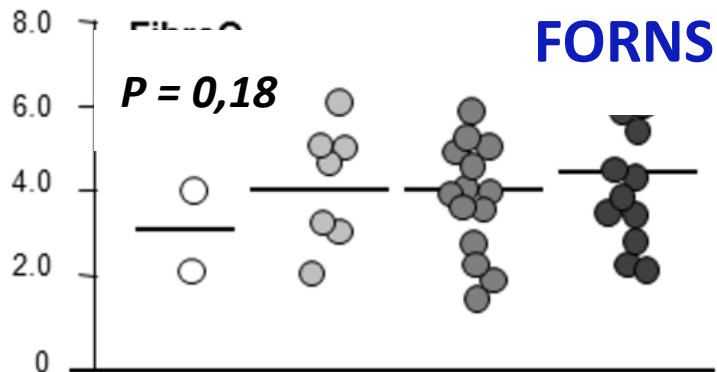
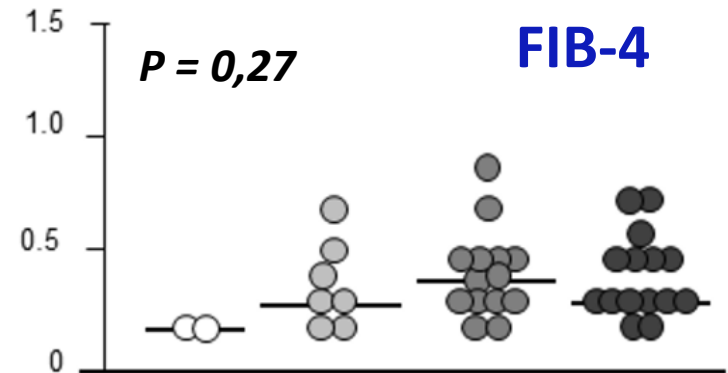
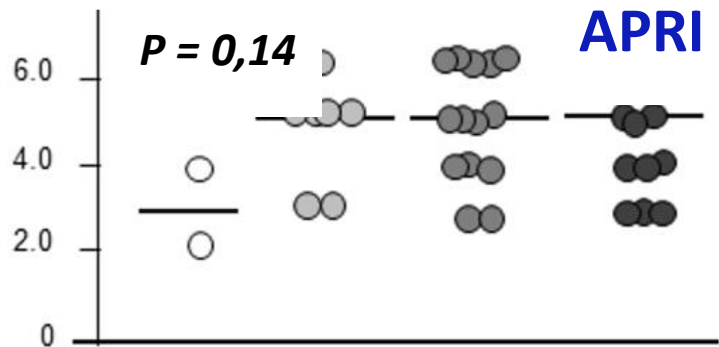


TNIFs após RVS em HCV



$P < 0,0001$

TNIFs após RVS em HCV

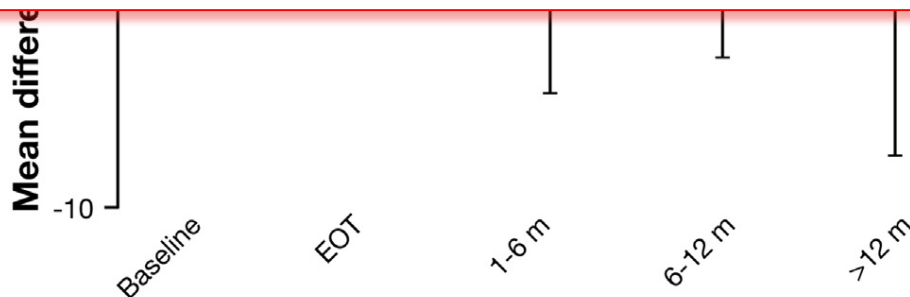


Elastografia após RVS em HCV

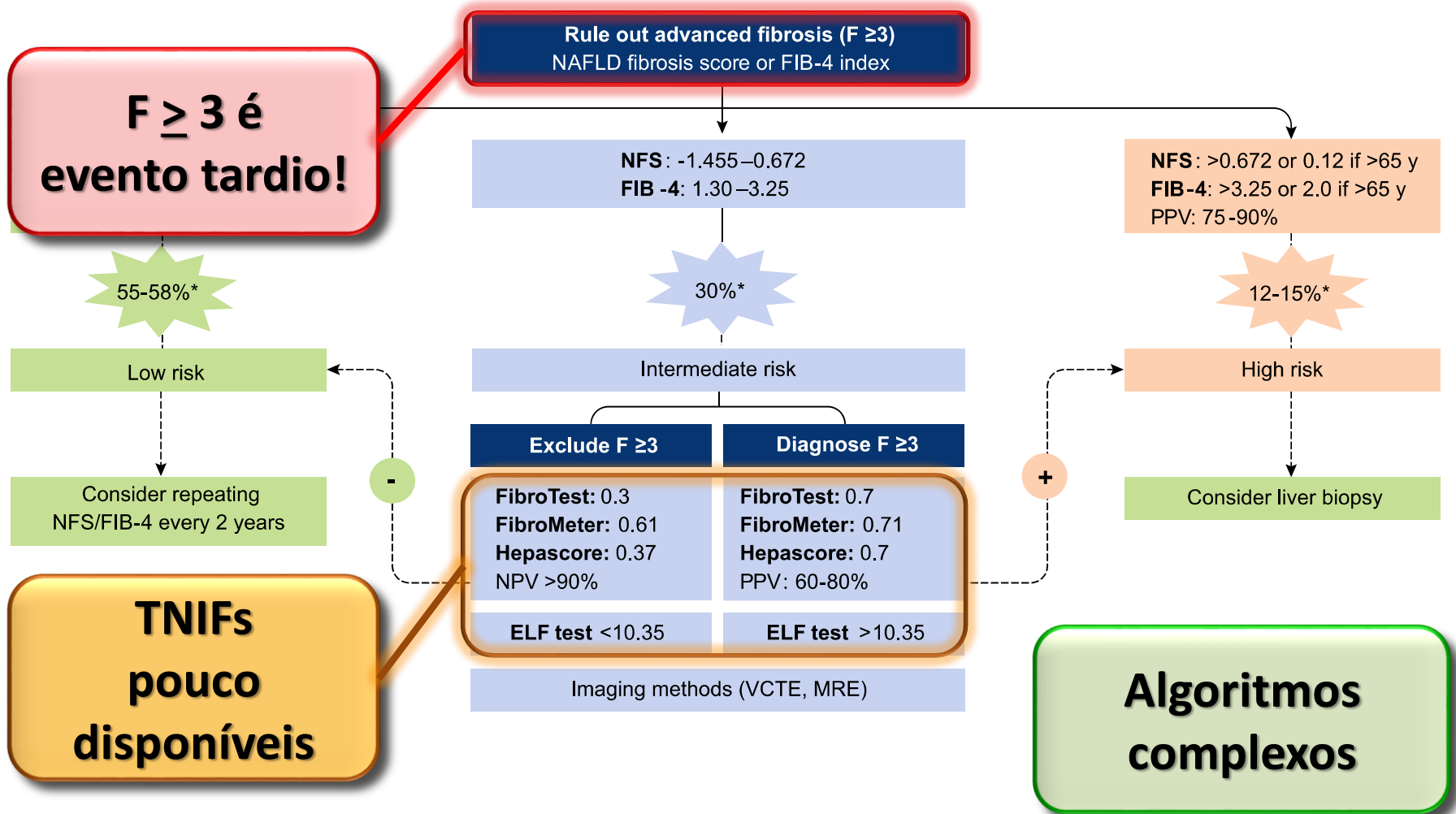
- ✓ 24 estudos (10 com DAAs); n = 2.934, HCV

(Pa) 5
● SVR

***Nas hepatites crônicas B e C, o estadiamento
não invasivo da fibrose deve ser feito
ANTES DA SUPRESSÃO VIRAL!!!***



Avaliação não invasiva da fibrose

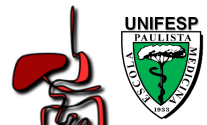


Mensagens para casa sobre TNIFs

- ✓ Defina quais são as suas necessidades clínicas...
- ✓ Escolha TNIF(s) validado(s) para a doença e o contexto...
- ✓ Identifique fatores confundidores: jejum, inflamação, etc.
- ✓ Use pontos de corte pertinentes:
 - Específicos para a gravidade pesquisada
 - Específicos para cada hepatopatia (ou não?)
 - Suficientemente validados
- ✓ Aplique sabiamente os TNIFs para prognosticar...



Obrigado...



Gastroenterologia
Hepatologia

