

Resumo

Introdução: Marcadores serológicos que permitem avaliar a presença de cirrose hepática têm sido intensamente estudados. Contudo, a biópsia hepática continua a ser o Gold-standard para avaliar o grau de fibrose. O modelo de Lok é um teste indirecto que consiste numa fórmula que analisa marcadores indirectos de fibrose e foi formulado para permitir detectar cirrose em doentes com hepatite C crónica.

Objectivos: Estudar a fiabilidade do modelo de Lok no diagnóstico de cirrose hepática em doentes com hepatopatia crónica terminal de etiologia não colestática. Determinar qual o marcador indirecto com maior associação com a existência de cirrose.

Metodologia: Estudo retrospectivo de dados laboratoriais e histopatológicos de explantes obtidos de doentes com hepatopatia crónica terminal. Foram avaliados os valores de alanina e aspartato-aminotransferases (ALT e AST), plaquetas, índice internacional normalizado (INR), bilirrubina total, albumina, creatinina, γ -glutamyltransferase (γ -GT) e fosfatase alcalina. Os casos com diagnóstico de cirrose no explante foram retidos para estudo. Excluíram-se doentes com patologia colestática. A partir do modelo de Lok, determinou-se a existência de cirrose na amostra e analisou-se a correlação entre os marcadores bioquímicos e a probabilidade de diagnóstico de cirrose.

Resultados: A amostra foi constituída por 100 doentes, dos quais 82% do sexo masculino. A média da idade foi de $47 \pm 10,46$ anos. Não houve correlação da AST, albumina e fosfatase alcalina com a probabilidade de cirrose pelo método de Lok. Quanto a AST, a razão AST/ALT, a bilirrubina, o INR, as plaquetas e a γ -GT, observou-se haver correlação com a probabilidade de

diagnóstico de cirrose. O modelo de Lok detectou cirrose em 98% dos doentes. A probabilidade de diagnóstico de cirrose na biópsia pelo teste de Lok nesta amostra foi de 93,77%.

Conclusão: Entre os parâmetros bioquímicos avaliados o INR apresentou maior correlação com a probabilidade de cirrose ($p < 0.05$). O modelo de Lok foi fiável na detecção de cirrose quando aplicado numa população com hepatopatia crónica terminal de causa não colestática.

Abstract

Introduction: Serological markers for assessing the presence of liver cirrhosis have been intensively studied. However, liver biopsy (LB) remains the gold standard for assessing the degree of fibrosis. Lok's model is an indirect test that consists in a formula that analyzes indirect markers of fibrosis and has been formulated for detecting cirrhosis in patients with chronic hepatitis C.

Objectives: Study the reliability of the Lok's model in the diagnosis of liver cirrhosis in patients with terminal chronic liver disease except in cholestatic etiology. Determine the indirect marker with the highest association with the presence of cirrhosis.

Methodology: Retrospective analysis of laboratory and histopathological data of explants obtained from patients with terminal chronic liver disease. The values of alanine and aspartate aminotransferase (ALT and AST), platelet count, International Normalized Ratio (INR), total bilirubin, albumin, creatinine, γ -glutamyltransferase (γ -GT) and alkaline fosfastase were evaluated. Cases with diagnosis of cirrhosis of the explant were retained for study. We excluded patients with cholestatic disease. From Lok's model, we determined the existence of cirrhosis in

the population and analyzed the correlation between biochemical markers and the probability of diagnosis of cirrhosis.

Results: Population consisted of 100 patients, of whom 82% were male. The average age was 47 ± 10.46 years. There was no correlation of AST, albumin and alkaline phosphatase with the probability of cirrhosis by the method of Lok. The ration AST/ALT, value of AST, bilirubin, INR, platelets, and γ -GT, there was no correlation with the probability of cirrhosis. The Lok model detected cirrhosis in 98% of patients. In our population, the probability of diagnosis of cirrhosis in the biopsy with Lok's test was 93.77%.

Conclusion: Among the biochemical parameters evaluated, INR showed a higher correlation with the probability of cirrhosis ($p < 0.05$). Lok's model was reliable in the detection of cirrhosis when applied in a population with chronic terminal liver disease not cholestatic.

Introdução

A fibrose hepática resulta de uma agressão persistente dos hepatócitos, observando-se descontrolo na remodelação da matriz extracelular e conseqüentemente uma acumulação de tecido fibrótico anómalo no tecido hepático. Nos dias de hoje, pelo crescente aparecimento de doentes com hepatopatias crónicas, sobretudo causadas pelos vírus da hepatite B e C, houve um crescente estímulo ao estudo de métodos capazes de diagnosticar diversos estádios de fibrose com o objectivo de apoiar na decisão e na monitorização da terapêutica.

A biópsia hepática (BH) é o método nomeado até a data como o gold-standard para a avaliação do grau de fibrose de um determinado doente com patologia hepática crónica. Contudo

não tem uma fiabilidade absoluta, apresenta vários riscos (6%) e envolve mortalidade (0,01%), factos que põem em questão a sua escolha como um método gold-standard. A BH é, além disso, dispendiosa, demorada e não exequível em todos os doentes. Por isso, vários investigadores tentaram encontrar um novo método que fosse capaz de ser tão eficiente, não invasivo, de fácil execução, rápido e barato.

Após várias décadas de investigação e um conhecimento mais aprofundado da fibrinogénese hepática, vários cientistas encontraram diversos métodos não invasivos que permitem avaliar a fibrose hepática. Os testes indirectos de fibrose analisam marcadores (plaquetas, INR, bilirrubina, transaminases entre outros) que reflectem o disfuncionamento hepático consequente à fibrose preexistente. A avaliação de múltiplos marcadores de fibrose em fórmulas matemáticas apresenta maior acuidade diagnóstica em comparação com os resultados obtidos com um único marcador.

Existem outros testes ditos directos, que avaliam produtos resultantes do metabolismo da matriz extracelular, reflectindo o balanço entre a fibrogénese e a fibrólise hepática. Contudo factores extrahepáticos, por exemplo a inflamação sistémica ou a insuficiência renal, poderão alterar estes parâmetros independentemente da deposição de material fibrótico no tecido hepático.

As técnicas imagiológicas como os ultra-sons, a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética também podem ser utilizadas para detectar fibrose porém em estádios avançados. Recentemente, desenvolveu-se uma técnica (elastrografia) que permite medir a elasticidade hepática a qual envolve a propagação e a reflexão de ondas acústicas pelo parênquima hepático. Esta técnica não está estandardizada sendo difícil a comparação dos resultados obtidos por diversos grupos.

O modelo de Lok, resultado de manipulações estatísticas de testes indirectos, será o nosso principal objecto de estudo. Este modelo foi desenvolvido para predizer cirrose em portadores de

hepatite C crónica e envolve a contagem de plaquetas, a razão AST/ALT e o valor de INR. Os autores analisaram dados relativos a 1141 pacientes, sendo 429 cirróticos. Variáveis significativas na análise univariada para pacientes com ($F \geq 5$ de Ishak) e sem ($F < 5$ de Ishak) cirrose foram submetidas a regressão logística. Entre os diversos modelos testados, o que teve o melhor desempenho para diagnosticar cirrose foi o seguinte: $- 5,56 - 0,0089 \times \text{contagem de plaquetas (x } 10^3/\text{mm}^3) + 1,26 \times \text{AST/ALT} + 5,27 \times \text{INR}$. O limiar $< 0,2$ excluiu a existência de cirrose com um VPN de 86% e o limiar $> 0,5$ garantiu a presença de cirrose com VPP de 75%.

Neste estudo, pretende-se avaliar em que medida o modelo de Lok (ou APRI modificado), pode prever a presença de cirrose em doentes transplantados no contexto de uma hepatopatia crónica terminal de origem não colestática. Determinar quais os marcadores bioquímicos indirectos (ATL, AST, AST/ALT, plaquetas, INR, bilirrubina total, γ -GT, albumina e fosfatase alcalina) com maior relação com existência de cirrose.

Material e Métodos

Efectuou-se um estudo retrospectivo de análise de dados laboratoriais e histopatológicos num grupo de doentes com hepatopatia crónica, submetidos, de Janeiro de 2001 a Setembro de 2009, a transplante hepático nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC). Os doentes tinham idades compreendidas entre os 18 e 75 anos de idade.

Retiveram-se 100 casos de cirrose definida pela análise histológica do explante sendo excluídos os doentes com doença hepática de causa colestática. As peças operatórias foram avaliadas no serviço de Anatomia Patológica dos HUC por diferentes patologistas cegos para os marcadores laboratoriais. Cirrose corresponde a F4 nos critérios METAVIR.

Foram analisados ALT, ASL, INR, plaquetas, bilirrubina total, creatinina, albumina, γ -glutamyltransferase e fosfatase alcalina obtidos no dia da realização do transplante hepático. Este marcadores bioquímicos foram processados no laboratório de análises dos HUC, através de métodos habituais de rotina executados neste serviço. Os dados do exame físico correspondente a existência ou não de ascite, icterícia e encefalopatia foram recolhidos das notas de admissão dos doentes na imediata vizinhança da intervenção. O score MELD foi calculado através da fórmula disponível no site <http://www.mayoclinic.org/meld>.

Utilizamos a seguinte fórmula de Lok: $- 5,56 - 0,0089 \times \text{contagem de plaquetas (x } 10^3/\text{mm}^3) + 1,26 \times \text{AST/ALT} + 5,27 \times \text{INR}$. O cálculo automático da probabilidade de cirrose pelo modelo de Lok obteve-se no site <http://www.haltctrial.org>. Os valores limiar escolhidos foram os seleccionados por Lok, em que $<0,2$ indica ausência de cirrose e $>0,5$ indica presença de cirrose.

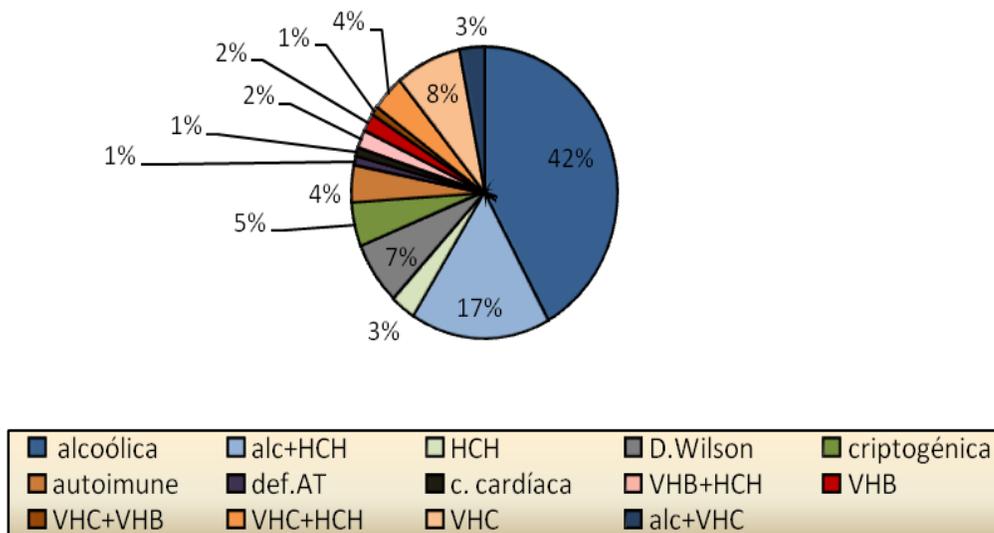
O programa Excel 2007 foi utilizado para armazenar os dados e o PASW statistics 18 para analisar as variáveis da amostra. As variáveis quantitativas foram apresentadas sob forma de média e desvio-padrão e as variáveis qualitativas foram apresentadas em forma de frequência e percentagem. Para verificar a associação entre variáveis contínuas, foi utilizado o teste de Pearson. O nível de significância assumido foi de 5%.

Resultados

82% dos 100 indivíduos cirróticos avaliados são do sexo masculino e 18% do sexo feminino, todos de raça caucasiana. A média de idade foi de $47 \pm 10,46$ anos. A população (n=100) apresenta as seguintes causas etiológicas de cirrose: 62% de causa alcoólica (áreas azuis

no gráfico), tendo 4,84% (n=3) infecção concomitante pelo vírus da hepatite C (VHC), e 27,42% (n=17) carcinoma hepatocelular (CHC); 16% infectados pelo VHC, em que 6,25% (n=1) estão co-infectados pelo vírus da hepatite B (VHB), 25% (n=4) com CHC e 18,75% (n=3) com cirrose alcoólica; 5% infectados pelo VHB, dos quais 20% (n=1) estão co-infectados com VHC e 40% (n=2) apresentam CHC; 7% com doença de Wilson; 5% cirrose criptogénica; 4% por doença autoimune; 3% CHC; 1% com défice de α -antitripsina; e finalmente 1% com cirrose cardíaca (gráfico I).

Gráfico I – Valor percentual das patologias na população.



Na tabela I estão representados os resultados da análise descritiva dos marcadores bioquímicos, na qual se observa uma elevação da AST, ALT, INR, bilirrubina total, γ -GT e fosfatase alcalina. Por outro lado, a média do número de plaquetas e da albumina são inferiores aos valores de referência, contudo o valor médio de albumina está muito próximo de um valor

normal. Esta amostra possui em média um score MELD $16,87 \pm 5,59$ e Child-Pugh $8,84 \pm 1,94$ (tabela II).

Tabela I- Análise descritiva dos dados analíticos da amostra.

Marcadores	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	Valores de referência
ALT (U/L)	10	254	55,52	47,868	< 34
AST (U/L)	19	452	76,28	66,971	< 31
INR	1,02	3,50	1,7001	0,43967	0,85-1,34
Plaquetas ($10^3 \times \text{mm}^3$)	23	280	90,53	49,837	150-400
Bilirrubina T (mg/dL)	0,5	18,1	3,910	3,6419	0,3-1,2
Albumina (g/dL)	1,0	6,0	3,215	0,7984	3,5-5,2
γ-GT (U/L)	15	633	107,95	107,831	< 38
Fosfatase alcalina (U/L)	18	428	144,58	68,528	30-120

Tabela II- Análise dos scores MELD e Child-Pugh.

Scores	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
MELD	7	40	16,87	5,59
Child-Pugh	5 (A)	14 (C)	8,84 (B)	1,94

A nossa amostra foi comparada os dados obtidos por Lok et al. Verificou-se serem amostras bastante díspares, com valores de marcadores muito mais elevados no presente estudo.

Tabela III- Dados analíticos desta amostra (A) e da amostra de doentes com diagnóstico de cirrose na biópsia estudada por Lok (B).

	Média	
	A n=100	B n=429
ALT/LSN	1,6	2,5
AST/LSN	2,5	2,3
AST/ALT	1,62	0,83
INR	1,70	1,02
Plaquetas ($10^3 \times \text{mm}^3$)	90,5	171
Bilirrubina T (mg/dL)	3,91	0,76
Albumina (g/dL)	3,2	3,9
Fosfatase alcalina/LSN	1,20	0,82

A- Presente estudo

B- Estudo de Lok

LSN- limite superior da normalidade

Foi avaliada a correlação que existe entre diversos marcadores bioquímicos e a probabilidade de se diagnosticar cirrose como mostra na tabela seguinte.

Tabela IV – Correlação entre probabilidade de cirrose e marcadores bioquímicos.

	Probabilidade da biópsia demonstrar cirrose	
	r	p
AST	0,198	0,049
ALT	0,058	0,566
AST/ALT	0,261	0,009
INR	0,536	0,001
Plaquetas	- 0,466	0,001
Bilirrubina Total	0,337	0,001
γ-GT	0,301	0,002
Fosfatase alcalina	0,151	0,134
Albumina	- 0,097	0,339

r = correlação de Pearson

p = significância estatística

Os marcadores bioquímicos que apresentaram moderada correlação ($r > 0,3$) com a probabilidade de cirrose na biópsia foram o valor de INR, o número de plaquetas (correlação negativa), a dosagem de bilirrubina total e de γ -GT. O valor plasmático de AST e a razão AST/ALT apresentaram fraca correlação. O valor plasmático de ALT, de fosfatase alcalina e de albumina não apresentaram correlação estatisticamente significativa.

Foi avaliado a percentagem de doentes com diagnóstico de cirrose pelo uso de outros métodos de avaliação, mas que utilizam marcadores utilizados na fórmula de Lok. O teste da razão AST/ALT > 1 , indicou cirrose em 79% dos doentes, e o teste isolado do número de plaquetas $< 130 \times 10^3 / \text{mm}^3$ indicou cirrose em 81% dos doentes.

Tabela V- Análise de testes indicadores de cirrose na nossa amostra.

	n =100 (%)	Média	Desvio padrão
AST/ALT > 1	79	1,835	0,923
Plaquetas < 130 (10³/mm³)	81	71,20	25,67

A tabela VI apresenta os resultados obtidos através do cálculo da fórmula desenvolvida por Lok (APRI_m). Obtivemos resultados >0,5 em 98% de doentes e < 0,2 em 2% de doentes. Todos os doentes foram classificados, ou seja, nenhum doente apresentou valores compreendidos entres os dois limiares.

Tabela VI – Resultados obtidos pela fórmula de Lok (APRI_m)

	n (%)	Mín	Máx	Média (m)	Desvio padrão	Probabilidade cirrose (m)	Desvio padrão	MELD (m)	Chid-Pugh (m)
APRI_m	100	-1,19	31,52	5,0345	4,1306	93,77%	11,99	16,87	8,80 (B)
APRI_m>0,5	98	0,60	31,51	5,1493	4,0916	95,00%	8,23	17,06	8,90 (B)
APRI_m<0,2	2	-1,19	0,01	-0,5878	0,8482	33,50%	16,26	7,50	6,00 (A)

Os dados relativos aos dois doentes que não obtiveram resultados > 0,5 , ou seja, em aqueles que não foi detectado cirrose pelo modelo de Lok, estão descritos na tabela VII.

Tabela VII – Análise descritiva dos dois doentes (A e B) com APRIm <0,2 (falsos negativos)

	Doentes	
	A	B
AST (U/L)	39	23
ALT (U/L)	33	25
AST/ALT	1,18	0,92
INR	1,02	1,04
Plaquetas (10³×mm³)	280	120
Bilirrubina T (mg/dL)	0,8	0,8
γ-GT (U/L)	258	247
Fosfatase alcalina (mg/dL)	285	137
Albumina (g/dL)	1,0	3,8
MELD	8	7
Child-Pugh	B7	A6
Patologia	C.criptogénica	C. alcoólica
Probabilidade de cirrose %	22	45

Os únicos 2 doentes (2% da amostra) em que o teste afirmou ausência de cirrose apresentavam como patologia uma cirrose criptogénica e uma cirrose alcoólica mais carcinoma hepatocelular. Apresentavam ascite, sem encefalopatia hepática ou icterícia. Valores de INR e transaminases normais, e número de plaquetas normal ou muito próximo da normalidade. A γ -GT e a fosfatase alcalina estavam bastante aumentadas.

A fórmula desenvolvida a partir do modelo de Lok, $\exp(\text{modelo de Lok})/(1+\exp(\text{modelo de Lok}))$, permite prever a probabilidade de diagnosticar cirrose na biópsia quando utilizamos este modelo. Nesta amostra, a média da probabilidade de se diagnosticar cirrose foi de 93,77%. Observamos que 100% de probabilidade de cirrose na biópsia foi o valor de probabilidade

atingido em 35% dos doentes. Verificou-se que 72% da amostra em estudo possuíam igual ou superior à 95% de probabilidade de diagnóstico de cirrose pelo modelo de Lok (tabela VIII).

Tabela VIII- Resultados dos doentes com $\geq 95\%$ de probabilidade de cirrose

Probabilidade de cirrose	n (%)	APRIm (média)	Desvio padrão
100%	35	8,7035	4,95156
99%	16	4,7492	0,18465
98%	8	3,9462	0,11787
97%	6	3,5616	0,21570
96%	4	3,3125	0,16187
95%	3	3,0113	0,26086
$\geq 95\%$	72	6,3310	4,16681

Discussão

A amostra seleccionada foi composta por 100 doentes, todos com diagnóstico de cirrose hepática concluído a partir do exame anatomopatológico do explante. Este estudo teve a vantagem de não presumir a existência de uma cirrose como aqueles que utilizam a biópsia hepática para a diagnosticar. A única e verdadeira forma de avaliar o grau de fibrose hepática, ou seja, "o verdadeiro Gold standard", seria através da análise histológica de todo o fígado e não apenas de uma fracção mínima de 1,5-2 mm de tecido hepático colhido através da biópsia, que representa apenas 1/50 000 do volume hepático total. Os diversos testes não invasivos estudados até agora não tiveram alternativa em comparar os seus resultados com os da biópsia hepática, que

por si só apresentam 10-30% de erros de classificação do grau de fibrose, complicando a correlação estabelecida entre a histologia e os marcadores de fibrose. Por isso, realizamos este estudo, com objectivo de retirar este viés, comparando assim um modelo de avaliação de cirrose hepática (modelo de Lok) com os resultados obtidos pelo “verdadeiro Gold-standard”- análise anatomopatológica de todo o parênquima hepático.

Há urgência que um método não invasivo seja desenvolvido e validado, não só para avaliar a fibrose mas também para o desenvolvimento de novas terapêuticas farmacológicas para regressão da fibrose que é neste momento prejudicado pelo uso necessário da biópsia. O teste invasivo ideal deve ser simples, facilmente disponível, de baixo custo e com bom desempenho. Contudo, até hoje nenhum dos modelos estudados apresenta todas estas características. Uma grande vantagem dos testes que avaliam marcadores indirectos, como é o caso do modelo de Lok, e por isso seleccionado, em comparação com os que avaliam marcadores directos, é o facto de analisarem marcadores que são pedidos em exame de rotina, disponíveis em qualquer laboratório de análises clínicas, com rápidos resultados e de baixo custo. Em contrapartida, estes marcadores não são produtos resultantes na formação de fibrose, logo não estão directamente relacionados com este processo, apenas reflectindo alterações da função hepática. Além disso, o modelo de Lok utiliza uma fórmula de regressão logística de alguma complexidade operacional. Entretanto, encontra-se disponível na internet a fórmula que nos permitiu calcular, de modo mais simples, a probabilidade de um doente apresentar cirrose na biópsia pelo modelo de Lok. Este modelo analisa marcadores que foram previamente estudados: AST/ALT, plaquetas e INR; e foi formulado com o objectivo de diagnosticar ausência ou presença de cirrose em doentes com hepatite C crónica. Uma limitação no nosso estudo foi da amostra ser bastante heterogénia no sentido de ser constituída por doentes com diversas etiologias de cirrose, podendo existir variáveis não identificáveis.

Em primeiro passo, iremos analisar os dados bioquímicos recolhidos na nossa amostra. Esta análise servirá para analisar e compararmos os valores médios dos marcadores do presente estudo com aqueles obtidos no estudo de Lok. Verificamos que neste estudo todos os marcadores avaliados apresentavam parâmetros anormais. Na comparação dos valores médios dos marcadores na amostra de doentes com cirrose pela biópsia no estudo de Lok, observamos uma grande discrepância relativamente aos valores médios obtidos na nossa amostra. A amostra de Lok apresentava INR, albumina, bilirrubina total e fosfatase alcalina com parâmetros normais. Os únicos valores que se encontravam alterados foram o número de plaquetas e das transaminases. À partida, pela análise destes resultados, esperávamos obter, pela fórmula de Lok, valores mais elevados, ou seja, detectar um maior número de doentes com grande probabilidade de cirrose.

Para compreender a escolha dos marcadores incluídos na fórmula de Lok e a possibilidade de utilização de outros marcadores para futuros estudos, fomos analisar os marcadores bioquímicos e a sua correlação com a probabilidade de cirrose pelo modelo de Lok.

Primeiro iremos abordar o nível de ALT. Verificou-se em diversos estudos que o nível de ALT plasmático reflecte lesão dos hepatócitos, porém têm baixa correlação com o grau de necroinflamação e fibrose. Apesar de se ter observado baixa correlação em estudos posteriores, a maioria dos doentes com valores normais de ALT têm menos inflamação e fibrose, e demonstraram ter uma menor progressão da fibrose em comparação com doentes com elevados níveis de ALT. O presente estudo revelou não haver correlação da ALT com a probabilidade de diagnóstico de cirrose. Por isso, podemos concluir que este marcador não é um bom indicador de fibrose hepática. Relativamente à AST, estudos demonstraram uma grande correlação do AST com a histologia hepática, em particular com o grau de fibrose, porém foi demonstrado neste estudo baixa correlação com a probabilidade de cirrose.

A doença hepática avançada está associada a maior dano ao nível das mitocôndrias dos hepatócitos, resultando num aumento mais marcado da AST relativamente ao nível da ALT. Por isso, observou-se que ocorria uma inversão da razão AST/ALT quando doentes com hepatites crónicas progrediam para cirrose ($AST/ALT > 1$), tendo alguns estudos mostrado uma relação estatisticamente significativa com a presença de cirrose. Neste estudo, observamos que 79% dos doentes tinham uma razão > 1 , um valor relativamente alto pois estudos anteriores apontaram uma sensibilidade do teste relativamente reduzida, por volta dos 55%. No entanto, concluiu-se através de diversos estudos que apesar da sua relação com a cirrose, este tipo de teste isolado não é adequado para detectar cirrose hepática. Além disso, a sua correlação com a probabilidade de cirrose foi relativamente fraca, apesar de melhorar a correlação das transaminases quando utilizadas isoladamente. Apesar dos fracos resultados obtidos pelo estudo da AST/ALT, Lok utilizou esta razão na sua fórmula combinado com outros marcadores. À partida, esta escolha de incluir a razão AST/ALT na fórmula proposta por Lok não seria a ideal para poder detectar uma maior percentagem de doentes com cirrose. Outros marcadores obtiveram maior correlação e não estão incluídos na fórmula de Lok. Talvez novos estudos na combinação de outros marcadores nesta fórmula seja promissor.

A bilirrubina, a albumina e o INR também reflectem o funcionamento hepático, porém, em doentes com cirrose compensada, costumam apresentar valores normais ou muito perto da normalidade, demonstrando deste modo não serem bons marcadores indirectos de fibrose. No estudo, talvez por serem doentes descompensados, observamos correlação estatisticamente significativa do INR e da bilirrubina com a probabilidade de cirrose. O marcador INR foi aquele que demonstrou maior força de correlação comparativamente aos outros marcadores. Porém uma limitação desta análise é o facto de o marcador já estar incluído na fórmula que permitiu o cálculo da probabilidade de cirrose. Logo, como o INR é o marcador com maior peso na fórmula, poderá

induzir-nos a erro a correlação deste marcador. Este erro aplica-se também ao correlacionar a razão AST/ALT e a contagem de plaquetas visto também estarem incluídos na fórmula.

A diminuição do número de plaquetas foi considerado um indicador de fibrose hepática, especialmente em doentes com hepatite C crónica. O mecanismo de sequestro esplénico com consequente destruição de plaquetas em doentes com cirrose hepática, a hipertensão portal ou a diminuição da produção de trombopoetina são as prováveis justificações para a sua redução. Gianini, que utilizou como limiar o valor de plaquetas $<130 \times 10^3/\text{mm}^3$ para diagnóstico de cirrose, obteve 91% de sensibilidade, porém, quando aplicado a nossa amostra, observamos apenas 81% de sensibilidade. Desde modo podemos concluir que nem todos os doentes com cirrose hepática apresentam sempre uma redução marcada das plaquetas, talvez porque vários mecanismos estarão por detrás desta diminuição, para além daqueles referidos anteriormente. No estudo, a correlação negativa encontrada entre o número de plaquetas e a probabilidade de cirrose foi estatisticamente significativa.

Outros marcadores não utilizados na fórmula de Lok também apresentaram correlação moderada com a probabilidade de cirrose, que é o caso da bilirrubina total e da γ -GT.

Seguidamente iremos avaliar a detecção de cirrose pelo modelo de Lok. No estudo, mantivemos os pontos de corte previamente definidos pela análise de Lok. Segue-se uma análise crítica aos resultados: detectamos cirrose em 98% dos doentes, valor extraordinariamente alto, representando um excelente resultado. À partida não estaríamos a espera de um valor tão elevado porque a sensibilidade calculada pela equipa de Lok foi bastante baixa, de apenas 54%. Porém, não nos podemos esquecer que o nosso estudo incidiu numa população diferente da de Lok, constituída por doentes portadores de hepatopatias crónicas terminais e não apenas em doentes com hepatite C crónica. A comparação feita no início do estudo da média do valor dos

marcadores da nossa população com a de Lok, indicava que provavelmente iríamos detectar cirrose num maior grupo de doentes.

Os únicos 2 doentes (2%) em que o teste afirmou ausência de cirrose, ou seja, os 2 falsos negativos, apresentavam hepatopatas de etiologias totalmente diferentes e apresentavam score MELD e Child-Pugh relativamente baixos. Apresentavam ascite mas sem encefalopatia hepática ou icterícia, e ao nível das análises bioquímicas apresentavam alteração sobretudo na γ -GT e na fosfatase alcalina e não nos parâmetros avaliados no modelo de Lok. Com estes valores normais ou próximos da normalidade dos parâmetros analisados na fórmula de Lok, foi de esperar que o resultado não indicasse cirrose nestes doentes. Não conseguimos explicar o porquê destes doentes apresentarem estes valores bioquímicos apesar de doença cirrótica histologicamente evidente.

Relativamente aos resultados obtidos da probabilidade de diagnóstico de cirrose pela fórmula de Lok, observamos que a amostra teve uma média bastante elevada, 93,77%. O desejado era atingir os 100% de probabilidade de cirrose pelo modelo de Lok, que infelizmente não se concretizou. Se avaliarmos apenas os casos em que detectamos presença de cirrose pelo teste de Lok, verificamos um óptimo resultado na probabilidade destes doentes realmente possuírem cirrose numa biópsia (95%). Ainda mais, 35% dos doentes obtiveram 100% de probabilidade de cirrose, logo estes 35% de doentes não necessitariam recorrer a biópsia se utilizássemos apenas esta fórmula. Além disso, se utilizássemos um limiar de probabilidade igual ou superior à 95% para o diagnóstico de cirrose, poderíamos não realizar biópsia em 72% da nossa amostra, o que seria excelente.

Para concluir, o modelo estudado demonstrou ser fiável no diagnóstico de cirrose hepática quando aplicado a uma população de transplantados por hepatopatia crónica terminal, de origem não colestática. Contudo em dois doentes não foi possível diagnosticar cirrose por este método, talvez por se encontrem num estado menos avançado de cirrose e com marcadores

inexplicavelmente normais com a exceção da fosfatase alcalina e da γ -glutamyltransferase que estavam bastante elevadas. Novas investigações no sentido de melhorar esta fórmula ou até de combina-la com outros meios de avaliação de cirrose, de modo a obter melhores resultados, deverão ser incentivados, diminuído assim o recurso a biópsia hepática e todas a desvantagens que aí advém. Alargar a investigação a uma população com patologias hepáticas que ainda não foram alvo de estudo parece encorajador pois obtivemos bons resultados na nossa amostra que era bastante heterogénia. Outra sugestão será aumentar o estudo deste modelo e/ou de outros métodos confrontando os resultados não apenas com a biópsia, mas também com outros métodos de avaliação de cirrose.

Bibliografia

Lok A, Ghany M, Goodman Z, Wright E, Everson G (2005) Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology*, 42: 282-292.

Lok A, Fontana R (2002) Noninvasive monitoring of Patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 36: 57-64.

Wai C, Greenon J, Fontana R, Kalbfleish J (2003) A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38: 518-526.

Stauber R, Lackner C (2007) Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterology*, 13(32): 4287-4294.

Viegas A, Tovo C, Damo D (2007) Preditores laboratoriais de actividade inflamatória e de fibrose hepática em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C. *Revista da AMRIGS*, 51(4): 255-258.

Lima L, Martins J, Nader H, Lacet C (2008) Valor preditivo de marcadores séricos de fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite crónica viral C. *J Bras Patol Med Lab*, 44(3): 185-191.

Afdhal N, Nunes D (2004) Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J of Gastroenterology*, 1160-1174

Afdhal N, Manning D (2008) Diagnosis and quantification of fibrosis. *Gastroenterology*, 134: 1670-1681.

Naveau S, Raynard B, Ratziu V, Abella A (2005) *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3: 167-174.

Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, Marelli L (2006) A systematic review of the quality of liver biopsy. *Am J Pathol*, 125: 710-721.

Grigorescu M (2006) Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointestin Liver Dis*, 15(2): 149-159.

Ziol M, Handr-Luca A, Kettaneh A, Christidis A (2005) Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 41: 48-54.

Lukac E, Gligorijevic J, Konstantinovic L(2007) Serum transaminase levels and fibrose stage in zero biopsy of the liver chronic hepatitis C, *Medicine and Biology*; 1: 19-24

Sebastiani G, Alberti A (2006) Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy, *Gastroenterol*, 12(23): 3682-3694

Bourliere M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund B (2006) Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis of indexes for patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies, *Journal of Viral Hepatitis*, 13: 659–670

Poynard T, Morra R, Ingiliz P, Thabut D (2008) Assessment of liver fibrosis: noninvasive means. *Gastroenterology*, 14(4): 163-173

Rossi E, Adams L, Bulsara M, Jeffrey G (2007) Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clin Biochem Rev*, 28: 3-10