



ALFA FETOPROTEÍNA E MARCADORES SÉRICOS DE FIBROSE HEPÁTICA COMO PREDITORES DO DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR APÓS TERAPIA ANTIVIRAL PARA O VÍRUS DA HEPATITE C

Introdução: Alguns estudos mostraram que o comportamento da AFP e de alguns marcadores séricos de fibrose hepática (MSF) antes e/ou após o tratamento contra o HCV podem ser preditivos do desenvolvimento do CHC.

Objetivo: Analisar o comportamento da AFP e dos MSF no pré-tratamento e no pós-RVS; e avaliar o valor preditivo da AFP e MSF no desenvolvimento do CHC.

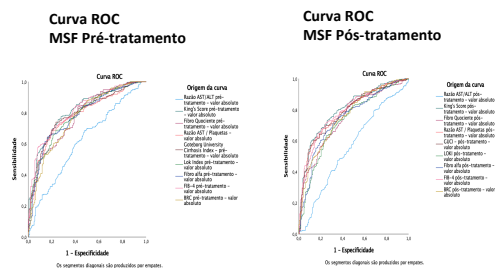
Pacientes e métodos: Estudo retrospectivo; selecionados pacientes portadores de hepatite C crônica tratados entre 1995 e 2019 e que alcançaram a RVS. Excluídos aqueles com outras causas de hepatopatia crônica, renais crônicos em diálise, transplantados e aqueles com diagnóstico de CHC prévio ou em até seis meses de finalizado o tratamento. Foram calculados os MSF pré-tratamento e pós-RVS e registrados os valores de AFP nos dois períodos. O grupo que desenvolveu CHC após seis meses da RVS foi comparado com o grupo que não desenvolveu CHC até o final do estudo

Resultados:

Comportamento da AFP e dos marcadores séricos de fibrose hepática no pré-tratamento e no pós-tratamento no grupo que não desenvolveu CHC e no que desenvolveu CHC

| | GRUPO NÃO CHC | | | GRUPO CHC | | | | |
|-------|----------------|--------------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|------------------|--------|
| | Pré-tratamento | Pós-tratamento | Valor P | Pré-tratamento | Pós-tratamento | Valor P | | |
| | N | Mediana (variação) | | N | Mediana (variação) | | | |
| AFP | 512 | 4,42 (0,2-993) | 2,7 (0,3-34,2) | < 0,001 | 15 | 6,20 (2,1-55,8) | 4,3 (1,6-78,8) | 0,053 |
| AAR | 571 | 0,86 (0,3-4,6) | 1,18 (0,4-9,3) | < 0,001 | 19 | 0,97 (0,5-1,5) | 1,23(0,6-3,1) | 0,003 |
| KS | 357 | 22,42 (0,8-365,1) | 8,56 (1,3-160,2) | < 0,001 | 10 | 67,25 (9,4-140) | 14,66(6,1-67,7) | 0,005 |
| FQ | 357 | 3,26 (0,3-44,7) | 4,45 (0,5-49,1) | < 0,001 | 10 | 6,16 (1,7-25,6) | 9,74(2-32,2) | 0,028 |
| APRI | 572 | 1,02 (0,1-13,3) | 0,38 (0,1-9,4) | < 0,001 | 19 | 2,52 (0,4-5,5) | 0,64 (0,2-3,1) | <0,001 |
| GUCI | 357 | 1,07 (0-14,8) | 0,42 (0,1-9,8) | < 0,001 | 10 | 3,02 (0,4-7,1) | 0,71 (0,2-3,3) | 0,005 |
| LOKI | 357 | 0,41 (0-1) | 0,52 (0,02-1) | < 0,001 | 10 | 0,69 (0,21-0,9) | 0,73 (0,28-0,99) | 0,285 |
| Fib-α | 521 | 1,35 (0,87-10,97) | 1,4(0,95-3,32) | < 0,001 | 15 | 1,58 (1,19-1,98) | 1,62 (1,2-2,02) | 0,609 |
| FIB-4 | 571 | 2,44 (0,38-21,59) | 1,71 (0,3-16,15) | < 0,001 | 19 | 5,24 (1,5-15,04) | 2,68 (1,05-9,12) | 0,002 |
| BRC | 527 | 10,64 (0,3-407,1) | 9,7(0,78-39,92) | < 0,001 | 15 | 14,47 (7,8-34,2) | 11,44(7,11-39,9) | 0,053 |

N, número de pacientes que apresentaram a informação disponível em prontuário. AAR=Aspartate to Alanine Aminotransferase Ratio; KS=King's Score; FQ=Fibro-quotient; APRI=Aspartate aminotransferase to platelets Ratio; GUCI, Goteborg University Cirrhosis Index; LOKI=Lok index; Fib-α, Fibro-alpha score; FIB-4=Fibrosis-4 index for liver fibrosis; BRC= Biotechnology Research Center.



**Melhores preditores de fibrose hepática:
BRC pós-RVS, FIB-4 pós-RVS e
Fibro-α pós-RVS**

Análise univariada dos fatores preditores de CHC, entre os pacientes incluídos no estudo – dados demográficos, clínicos e laboratoriais

| Variável | HR (IC 95%) | Valor p |
|---------------------------------------|-------------------------|---------|
| Idade > 63 anos* | 4,065 (1,528 ; 10,817) | 0,005 |
| Gênero feminino | 0,311 (0,110 ; 0,883) | 0,028 |
| Transmissão parenteral | 1,319 (0,491 ; 3,545) | 0,583 |
| Genótipo 1 do HCV † | 0,705 (0,248 ; 2,002) | 0,512 |
| Esquema terapêutico com DAAs ‡ | 2,164 (0,525 ; 8,920) | 0,285 |
| Número de tratamentos antivirais | 1,747 (0,990 ; 3,083) | 0,054 |
| Fibrose hepática grau 3-4 (Metavir) § | 9,304 (1,227 ; 70,564) | 0,031 |
| AFP pós-tratamento > 3,67ng/mL | 5,028 (1,920 ; 0,996) | 0,003 |
| Fibro-α pós-tratamento > 1,61¶ | 5,767 (2,268 ; 14,666) | <0,001 |
| FIB-4 pós-tratamento > 4,36 ** | 8,468 (3,174 ; 22,589) | <0,001 |
| BRC pós-tratamento > 13,85 * | 10,094 (3,602 ; 28,292) | <0,001 |

* Em relação a ≤ 63 anos; † Em relação a genótipo não-1 do HCV; ‡ Em relação a terapia baseada em interferon; § Em relação à fibrose grau 0-2. ¶ Em relação a ≤ 1,61; ** Em relação a ≤ 4,36; * Em relação a ≤ 13,85. Fibro-alfa, Fibro-alfa score; FIB-4, Fibrosis-4 index for liver fibrosis; BRC, Biotechnology Research Center; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança.

Modelo dos riscos proporcionais de Cox para fatores preditores de CHC, com estimativas dos coeficientes corrigidos pelo método de Firth

| | HR | I.C. 95% | Valor p |
|----------------------------|-------|----------------|---------|
| Covariável | | | |
| Gênero masculino | 3,794 | 1,428 ; 11,560 | 0,006 |
| Alfa fetoproteína > 3,67 * | 3,799 | 1,492 ; 10,226 | 0,005 |
| Fibro-α > 1,61 # | 6,522 | 2,448 ; 16,940 | < 0,001 |

Alfa fetoproteína * Em relação a ≤ 3,67; # Em relação a ≤ 1,61. HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; AFP, alfa fetoproteína; Fibro-α, Fibro-alfa score.

$$\text{Fibro-}\alpha = 1,35 + (\text{AFP} \times 0,009584) + (\text{AST/ALT} \times 0,243) - [\text{plaquetas} (10^9/\text{L}) \times 0,001624]$$

Conclusão: AFP pós-RVS e Fibro-α pós-RVS mostraram ter valor preditivo para desenvolvimento do CHC quando **AFP > 3,67ng/mL** e **Fibro-α > 1,61** em pacientes do **sexo masculino** que alcançaram **RVS** após tratamento para HCV