

**Universidade de São Paulo
Instituto de Matemática e Estatística**

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RAE-CEA-20P12

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

“Avaliação de Fibrose Hepática por métodos não invasivos em pacientes curados de Hepatite C Crônica e sua associação com os desfechos clínicos”

**Danilo Vieira Silva
Julio da Motta Singer
Rodrigo Passos Martins**

São Paulo, 18 de dezembro de 2020

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Avaliação de Fibrose Hepática por métodos não invasivos em pacientes curados de Hepatite C Crônica e sua associação com os desfechos clínicos”.

PESQUISADORA: Taisa Grotta Ragazzo

ORIENTADORA: Prof. Dr. Mário Guimarães Pessôa

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas (FM-USP)

FINALIDADE DO PROJETO: Doutorado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Danilo Vieira Silva
Julio da Motta Singer
Rodrigo Passos Martins

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: SILVA, D.V., SINGER, J.M. e MARTINS, R.P.
Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Avaliação de Fibrose Hepática por métodos não invasivos em pacientes curados de Hepatite C Crônica e sua associação com os desfechos clínicos”. São Paulo, IME-USP, 2020. (RAE–CEA-20P12).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

CAMPIOTTO, S. et al. (2005). Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, **38**, 41-49.

JORGE, Stefano Gonçalves (2006). **Critério de MELD para Transplante Hepático**. Disponível em: <<http://www.hepcentro.com.br/portaria1160.htm>> Acesso em 07 de dezembro de 2020.

NASCIMENTO, M.A.J. (2017). **Avaliação da concordância entre três métodos não-invasivos (APRI, FIB-4 e Elastografia) para diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com hepatites virais e esquistossomose mansônica**. Aracaju. 55p. Trabalho de Conclusão de Curso. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - UFS.

PAULA, G. A. (2004). **Modelos de regressão: com apoio computacional**. São Paulo: IME-USP.

PINHEIRO, J., BATES, D. (2006). **Mixed-effects models in S and S-PLUS**. New York. Springer Science & Business Media.

PINHEIRO, J., BATES, D. (2020). **nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models**. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=nlme>>. Acesso em 6 de novembro de 2020. pacote R versão 3.1-150.

SEN, P.K., SINGER, J.M., PEDROSO DE LIMA, A.C. (2010). **From finite sample to asymptotic methods in statistics**. Cambridge. Cambridge University Press.

SINGER, J.M, NOBRE J.S., ROCHA F.M.M. (2018). **Análise de dados longitudinais (versão parcial preliminar)**. Disponível em: <<http://www.ime.usp.br/~jmsinger/MAE0610/Singer&Nobre&Rocha2018jun.pdf>>. Acesso em 20 de outubro de 2020.

SINGER, J.M., NOBRE, J.S., ROCHA, F.M.M. (2017). Graphical tools for detecting departures from linear mixed models assumptions and some remedial measures. **International Statistical Review**, 85, 290–324.

STRASINOPOULOS, M., et al. (2006). **Flexible Regression and Smoothing: Using GAMLSS in R**. Boca Raton. Chapman and Hall/CRC.

STRASINOPOULOS, M. (2020). **gamlss: Generalised Additive Models for Location Scale and Shape**. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=gamlss>>. Acesso em 6 de novembro de 2020. pacote R versão 5.2-0.

VEJA - SAÚDE (2020). **Prêmio Nobel de Medicina vai para cientistas que descobriram a hepatite C**. Disponível em: <<https://saude.abril.com.br/medicina/premio-nobel-de-medicina-vai-para-cientistas-que-descobriram-a-hepatite-c/>> Acesso em 12 de outubro de 2020.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Google Docs (versão 2020);

Google Sheets (versão 2020);

Libre Office (versão 7.0);

Pacote Office (versões 2007, 2010 e 2013);

R para Windows (versão 4.0.2).

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

Análise Descritiva Unidimensional (03:010).

ÁREA DE APLICAÇÃO:

Medicina Epidemiologia (14:040).

Resumo

A pesquisa sobre hepatite C apresentou grandes resultados que contribuíram para um melhor tratamento e, conseqüentemente, cura da doença. Um dos desdobramentos da área é o estudo a evolução da fibrose hepática dos pacientes após o tratamento e a cura. O estudo descrito e analisado neste relatório tem como um dos objetivos estudar a evolução da fibrose hepática em pacientes tratados e curados da hepatite C por um período de 3 anos. A fibrose foi coletada por métodos não invasivos e a concordância desses métodos também foi analisada. Qualquer agravamento do quadro clínico dos indivíduos é um sinal de alerta e foi objeto de estudo para previsão da chance desses acontecimentos. De modo geral, a fibrose hepática é reduzida após o tratamento e segue reduzindo ao longo do tempo para grupos mais graves. Os métodos não invasivos não são concordantes entre si e a previsão de casos extremos de doenças hepáticas tem como base o desempenho do tratamento na redução da fibrose.

Sumário

1. Introdução	8
2. Objetivos	9
3. Descrição do estudo	9
4. Descrição das variáveis	11
5. Análise descritiva	14
6. Análise inferencial	23
6.1. Variação relativa da fibrose	23
6.2. Evolução da fibrose hepática	25
6.2.1. Estratégia de análise.....	26
6.2.2. Resultados	28
6.3. Relação com os desfechos	33
6.3.1. Estratégia de análise.....	34
6.3.2. Resultados	35
7. Conclusão	37
APÊNDICE A	38
APÊNDICE B	41
APÊNDICE C	49
APÊNDICE D	53
APÊNDICE E.....	57

1. Introdução

A hepatite C é um processo inflamatório do tecido hepático causado pelo vírus C (VHC). Sua evolução, na forma crônica, pode acarretar cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) – câncer hepático mais comum. Atualmente, a hepatite C possui uma taxa de cura de mais de 95% dos casos com drogas DAA (*direct-acting antiviral* – ação-direta antiviral), cujo princípio ativo é combatente direto do VHC¹.

Uma das consequências da hepatite C é a fibrose hepática, em que o fígado do enfermo se cicatriza das diversas lesões causadas pelo vírus e, por conta disso, sofre de acúmulo de tecido cicatricial (fibrose). Esse tecido substitui as células hepáticas, mas não desempenha as funções do órgão, o que pode distorcer sua estrutura interna e interferir no seu fluxo sanguíneo. A deficiência sanguínea ocasiona mais mortes celulares e mais tecido cicatricial é formado. Quando a hepatite C é curada, o paciente ainda possui um quadro de fibrose hepática remanescente.

Sabe-se que o tratamento da hepatite C reduz o inchaço na região hepática, que pode reduzir a fibrose em até 30%. Após a cura da doença, é possível que a fibrose hepática diminua ao longo do tempo. A diminuição pode ser acompanhada com métodos invasivos (via coleta de amostra do fígado por biópsia) ou métodos não invasivos (via exames laboratoriais com análise de vibrações ou análise sanguínea). O padrão ouro é o método invasivo, em que há uma extração de parte do fígado do paciente para a amostra. Esse procedimento tem uma taxa de mortalidade de 0,5%, o que o torna eticamente inviável. Os métodos não invasivos têm uma alta concordância e precisão nas medições de fibrose durante o tratamento, mas não se conhece o seu desempenho após o fim do tratamento.

Este estudo envolve o acompanhamento de pacientes tratados e curados da hepatite C no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, com a coleta de dados em seis visitas, sendo a primeira antes do tratamento, a segunda no fim do tratamento e as quatro restantes 6 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos após o fim do tratamento. O monitoramento foi feito com métodos não invasivos. Um dos objetivos

¹ Todo esse desenvolvimento e sucesso no tratamento da hepatite C se deu por conta da descrição do vírus C, que foi publicada em 1989 pelos ganhadores do Nobel de Medicina de 2020: Alter H., Rice C. e Houghton M.. (mais detalhes na Revista Veja – Saúde, 2020).

consiste em avaliar a evolução da fibrose hepática ao longo do tempo e identificar quais fatores são relevantes na predição dessa evolução.

Na Seção 2, detalhamos os principais objetivos deste estudo. Na Seção 3, descrevemos o estudo e o processo da coleta de dados. Na Seção 4, apresentamos as variáveis utilizadas. Na Seção 5, realizamos uma análise descritiva dos dados. Na Seção 6, desenvolvemos a análise inferencial.

2. Objetivos

Avaliar a evolução da fibrose hepática dos pacientes curados de hepatite C, após o tratamento com DAA ao longo de 3 anos. A partir disso:

1. Identificar quais características físicas (sexo, idade...), comportamentais (tabagismo, elitismo...) e clínicas (histórico de doenças, grau de fibrose no pré-tratamento...) influenciam a evolução da fibrose hepática;
2. Averiguar a concordância entre os diferentes métodos não invasivos na medição da fibrose hepática após a cura da hepatite C;
3. Estudar a associação da evolução da fibrose com possíveis desfechos.

3. Descrição do estudo

Pacientes encaminhados ao tratamento da hepatite C no Hospital das Clínicas (HC) foram convidados a participar do estudo. Todos os pacientes incluídos no estudo fizeram ou fazem acompanhamento no ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC - FMUSP). Eles receberam tratamento para hepatite C segundo os critérios do Protocolo de Condutas de Diretriz Terapêutica (PCDT) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde, a critério do médico assistente. Este tratamento consiste do uso de drogas DAA por, em média, 12 semanas.

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram adotados:

- **Critérios de inclusão:**

- Idade maior que 18 anos;
- HCV-RNA positivo (teste que conta a quantidade de vírus C presente no organismo);
- Monoinfectado pelo HCV.

- **Critérios de exclusão:**

- Coinfecção com HIV ou HBV (Hepatite B);
- Mulheres grávidas ou em lactação;
- Recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE);
- Não obter resposta virológica sustentada (cura).

Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o TCLE e foram convocados a fazer 6 visitas, sendo:

- **1ª visita:** Coleta de todos os dados antes do início do tratamento;
- **2ª a 6ª visita:** Medição da fibrose via Fibroscan (ver Seção E.1 do Apêndice E), Apri (ver Seção E.2 do Apêndice E) e Fib4 (ver Seção E.3 do Apêndice E). Além da coleta de sangue, cálculo dos índices Meld (ver Seção E.4 do Apêndice E) e Child (ver Seção E.5 do Apêndice E) e atualização do IMC, verificação da ocorrência de ascite, hemorragia digestiva alta (HDA) e encefalopatia.

Essas visitas procuraram seguir a seguinte métrica temporal:

- **1ª visita:** Antes do tratamento;
- **2ª visita:** Ao fim do tratamento;
- **3ª visita:** 6 meses após o fim do tratamento;
- **4ª visita:** 1 ano após o fim do tratamento;
- **5ª visita:** 2 anos após o fim do tratamento;

- **6ª visita:** 3 anos após o fim do tratamento.

Na terceira visita, o paciente foi testado para averiguar a cura sustentada da hepatite C. Os pacientes que apresentaram o vírus C ainda presente em seu organismo após 6 meses do fim do tratamento (foram retirados do estudo). Logo, todos os pacientes do estudo foram curados após o tratamento com DAA.

Os quadros clínicos considerados graves no âmbito da pesquisa foram rotulados como desfecho. Esses desfechos indicam que o paciente apresentou hepatocarcinoma (ou carcinoma hepatocelular – CHC) ou uma descompensação hepática (ascite, hemorragia digestiva alta ou encefalopatia hepática) em alguma das visitas. Os desfechos podem acarretar a saída do paciente no estudo. Contudo, em alguns casos de descompensação, o paciente pode compensar o fígado, ou seja, reverter o quadro clínico desfavorável.

O estudo conta com 228 pacientes, sendo que nem todos completaram as seis visitas, seja por abandono do estudo, transplante do fígado, câncer hepático ou óbito. Além disso, alguns pacientes ainda não completaram todas as visitas (falta a última visita).

4. Descrição das variáveis

As variáveis do estudo que não foram significativas na análise inferencial estão descritas no Apêndice A.

Variável comportamental:

- **Etilismo:** Sim ou Não para o consumo de bebida alcoólica.

Variáveis clínicas observadas na 1ª visita:

- **Medicação para diabetes:** Sim ou Não para o uso de medicação para *diabetes mellitus*;

- **Síndrome metabólica:** Sim ou Não para o quadro de síndrome metabólica (conjunto de fatores de risco metabólico que aumentam as chances de desenvolver doenças cardíacas, derrames e diabetes);
- **Fibroscan na primeira visita:** Classificação do estado do fígado do paciente via Fibroscan na primeira visita:
 - F0 ou F1, que indica sem fibrose ou fibrose mínima, respectivamente;
 - F2, que indica fibrose leve;
 - F3, que indica fibrose moderada;
 - F3/F4, que indica transição para cirrose;
 - F4, que indica cirrose.

Para mais detalhes, consultar a Seção E.1 do Apêndice E.

Variáveis observadas em cada visita:

- **Ascite:** Sim ou Não para presença de ascite;
- **Hemorragia:** Sim ou Não para presença de hemorragia digestiva alta;
- **Encefalopatia:** Sim ou Não para presença de encefalopatia hepática;
- **Fibroscan (kPa):** Resultado do Fibroscan para rigidez hepática. Para mais detalhes, consultar a Seção E.1 do Apêndice E;
- **Apri (escore):** Valor do índice *Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index* para avaliação do grau de fibrose hepática. Para mais detalhes, consultar a Seção E.2 do Apêndice E;
- **Fib4 (escore):** Valor do índice *Fibrosis 4* para avaliação do grau de fibrose hepática. Para mais detalhes, consultar a Seção E.3 do Apêndice E;
- **Meld (pontuação):** Valor da pontuação do *Model for End-Stage Liver Disease*, que estima a gravidade da fibrose já existente. Quanto maior a pontuação, maior o risco de se desenvolver uma hepatopatia grave. Para mais detalhes, consultar a Seção E.4 do Apêndice E.

Variável clínica final:

- **Desfecho:** Estado do paciente no fim de sua participação do estudo:
 - Com intercorrência, que indica que o paciente desenvolveu CHC e/ou alguma descompensação hepática detectada em alguma visita;
 - Sem intercorrência, que indica que o paciente não desenvolveu CHC ou descompensação hepática.

5. Análise descritiva

Todos os dados coletados foram organizados em uma planilha de controle. Das 1368 linhas da planilha referentes às visitas dos pacientes, sendo até 6 do mesmo paciente, retiramos as linhas que não tinham nenhum dado longitudinal. Assim, consideramos 1220 visitas e 31 variáveis listadas na seção anterior.

A Tabela 1 apresenta a distribuição de frequência da presença dos pacientes nas visitas. Na 6ª visita ainda faltam 86 indivíduos ainda avaliados.

Tabela 1: Frequências de pacientes por visita.

Visita	n	%
1	228	19
2	228	19
3	223	18
4	218	18
5	207	17
6	116	10

A Tabela 2 mostra a distribuição de frequências da variável comportamental.

Tabela 2: Distribuição de frequências de **Etilismo**.

Etilismo	n	%
Sim	36	16
Não	192	84
Total	228	100

Nas Tabelas 3 a 5, temos a análise em relação às variáveis clínicas na 1ª visita.

Tabela 3: Distribuição de frequências de **Medicação para diabetes**.

Medicação para diabetes	n	%
Sim	73	32
Não	155	68
Total	228	100

Tabela 4: Distribuição de frequências de **Síndrome metabólica**.

Síndrome metabólica	n	%
Sim	92	40
Não	136	60
Total	228	100

Na Tabela 5, apresentamos a distribuição marginal do grau de fibrose inicial dos pacientes.

Tabela 5: Distribuição de frequências dos grupos oriundos da categorização de **Fibroscan na primeira visita** por visita.

Visita	Fibroscan na primeira visita					Total
	Cirrose	Transição para cirrose	Fibrose moderada	Fibrose leve	Fibrose mínima/sem fibrose	
1	90 (39%)	23 (10%)	36 (16%)	47 (21%)	32 (14%)	228 (100%)
2	89 (39%)	23 (10%)	36 (16%)	46 (20%)	32 (14%)	226 (100%)
3	88 (39%)	23 (10%)	35 (16%)	45 (20%)	32 (14%)	223 (100%)
4	82 (38%)	22 (10%)	35 (16%)	45 (21%)	30 (14%)	218 (100%)
5	77 (37%)	21 (10%)	31 (15%)	45 (22%)	30 (14%)	207 (100%)
6	44 (38%)	14 (12%)	18 (16%)	24 (21%)	16 (14%)	116 (100%)

A Tabela 6 mostra a distribuição de frequências dos desfechos dos pacientes.

Tabela 6: Distribuição de frequências de **Desfecho**.

Desfecho	n	%
Sem intercorrência	205	90
Com intercorrência	23	10
Total	228	100

As Tabelas 7, 8 e 9 apresentam as distribuições de frequências das possíveis descompensações hepáticas, por visita.

Tabela 7: Distribuição de frequências de **Ascite** por visita.

Visita	Ascite		Total
	Sim	Não	
1	9 (4%)	219 (96%)	228 (100%)
2	6 (3%)	222 (97%)	228 (100%)
3	8 (4%)	215 (96%)	223 (100%)
4	7 (3%)	211 (97%)	218 (100%)
5	5 (2%)	202 (98%)	207 (100%)
6	1 (1%)	115 (99%)	116 (100%)

Tabela 8: Distribuição de frequências de **Hemorragia** por visita.

Visita	Hemorragia		Total
	Sim	Não	
1	1 (0,4%)	227 (99,6%)	228 (100%)
2	3 (1%)	225 (99%)	228 (100%)
3	2 (1%)	221 (99%)	223 (100%)
4	0 (0%)	218 (100%)	218 (100%)
5	1 (0,5%)	206 (99,5%)	207 (100%)
6	0 (0%)	116 (100%)	116 (100%)

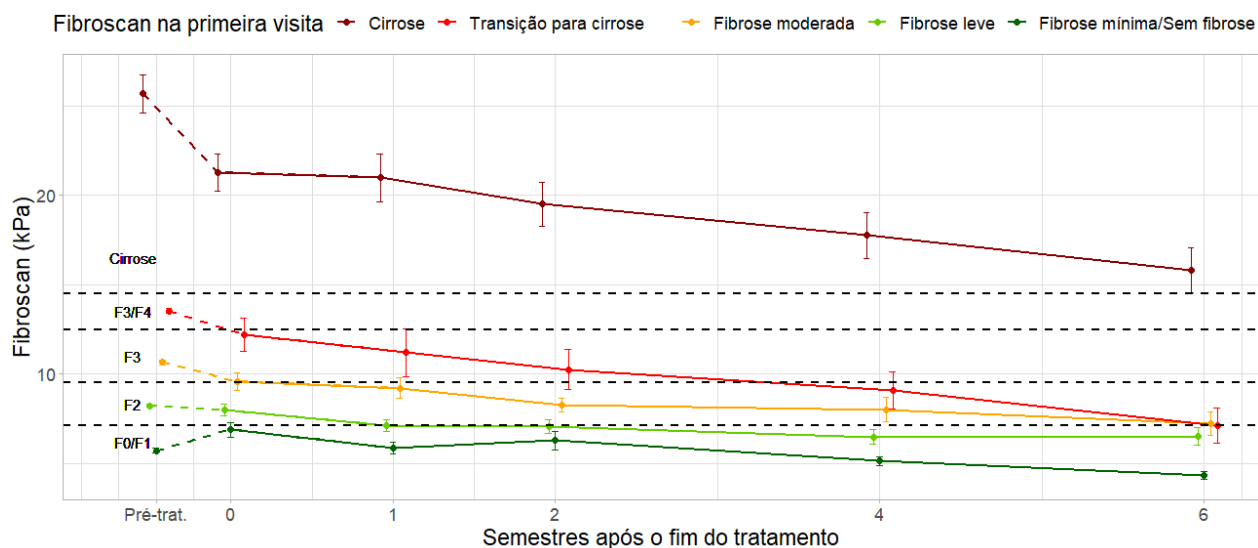
Tabela 9: Distribuição de frequências de **Encefalopatia** por visita.

Visita	Encefalopatia		Total
	Sim	Não	
1	1 (0,4%)	227 (99,6%)	228 (100%)
2	2 (1%)	226 (99%)	228 (100%)
3	3 (1%)	218 (99%)	223 (100%)
4	1 (0,5%)	217 (99,5%)	218 (100%)
5	0 (0%)	207 (100%)	207 (100%)
6	1 (1%)	115 (99%)	116 (100%)

Na Tabela 10, apresentamos as medidas resumo da avaliação de fibrose hepática via Fibroscan. Há uma diminuição na média e na mediana do Fibroscan. Já era esperada uma queda significativa da primeira para a segunda visita, após o tratamento. Na Figura 1, apresentamos a evolução de medidas resumo do Fibroscan ao longo do tempo.

Tabela 10: Medidas resumo para **Fibroscan** (kPa).

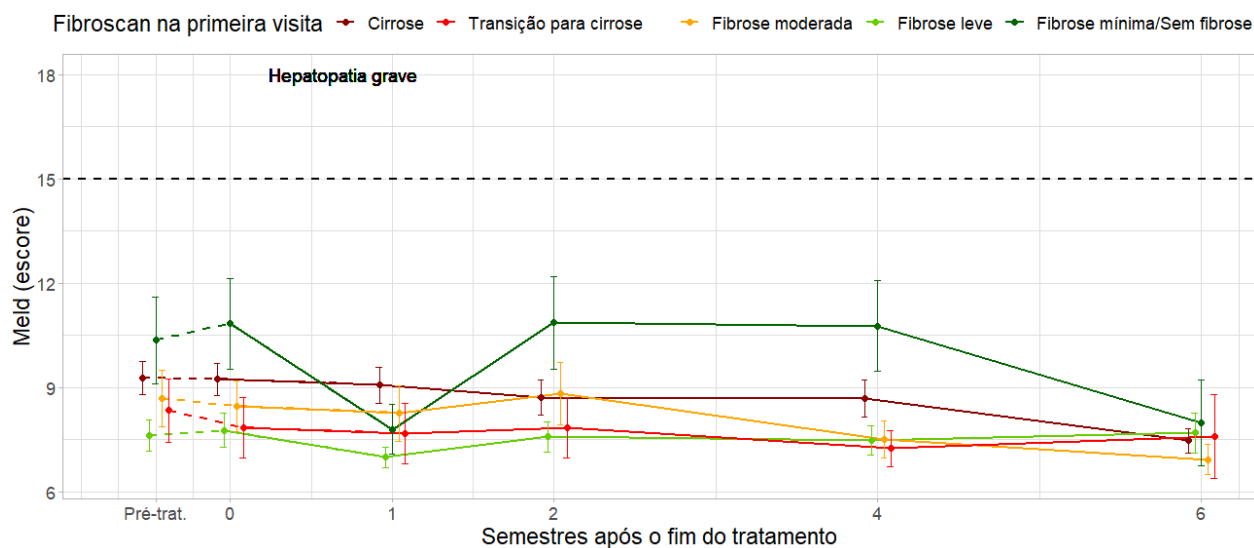
Visita	n	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
1	228	3,8	12,2	15,7	67,8	10,5
2	226	3,7	10,6	13,7	56,1	9,0
3	223	2,2	9,2	13,3	67,8	10,7
4	214	3,6	8,7	12,3	72,0	9,5
5	204	2,8	7,8	11,0	66,4	9,1
6	116	2,9	7,2	9,9	36,3	7,2

**Figura 1:** Perfis médios de **Fibroscan** separados por **Fibroscan na primeira visita**. As linhas tracejadas separam as diferentes classificações de **Fibroscan** e as barras correspondem ao erro padrão.

A Tabela 11 mostra as medidas resumo para a pontuação do Meld ao longo do tempo. Ele é utilizado para verificar se a fibrose do paciente está evoluindo para um quadro mais grave, o que não é aplicável para pacientes sem fibrose (para mais detalhes, ver Seção E.4 do Apêndice E). A Figura 2 apresenta essa mesma informação ao longo do tempo, levando em consideração a divisão pelo estado inicial da fibrose.

Tabela 11: Medidas resumo para **Meld** (pontos).

Visita	n	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
1	217	6,0	7,0	8,9	25,0	4,3
2	207	6,0	7,0	9,1	23,0	4,4
3	176	6,0	7,0	8,4	26,0	3,9
4	164	6,0	7,0	8,7	26,0	4,3
5	161	6,0	7,0	8,5	25,0	4,0
6	104	6,0	6,0	7,5	21,0	2,8

**Figura 2:** Perfis médios de **Meld** separados por **Fibroscan na primeira visita**. As linhas tracejadas separam as diferentes classificações de **Meld** e as barras correspondem ao erro padrão.

A Tabela 12 apresenta as medidas resumo para a Apri.

Tabela 12: Medidas resumo para **Apri** (pontos) por visita.

Visita	n	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
1	227	0,14	0,97	1,80	18,7	2,22
2	221	0,07	0,41	0,66	4,03	0,69
3	211	0,07	0,41	0,69	3,22	0,65
4	200	0,09	0,41	0,66	3,28	0,62
5	192	0,11	0,38	0,56	4,27	0,54
6	112	0,05	0,36	0,49	2,58	0,43

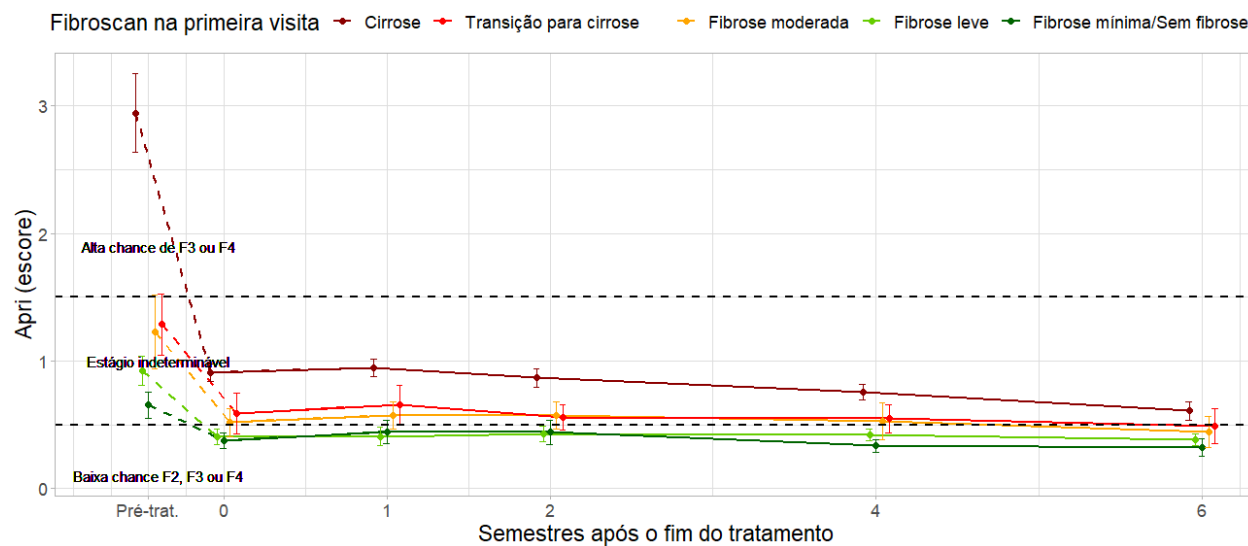


Figura 3: Perfis médios de **Apri** separados por **Fibroscan na primeira visita**. As linhas tracejadas separam as diferentes classificações de **Apri** e as barras correspondem ao erro padrão.

Na Tabela 13, mostramos as medidas resumo do escore do exame Fib4.

Tabela 13: Medidas resumo para **Fib4** (pontos).

Visita	n	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
1	227	0,40	2,53	4,03	21,20	3,84
2	221	0,41	1,92	2,84	18,72	2,64
3	211	0,39	1,92	3,00	20,41	2,86
4	200	0,04	1,84	2,87	15,32	2,48
5	192	0,25	1,86	2,55	13,22	2,03
6	112	0,49	1,69	2,33	12,20	1,93

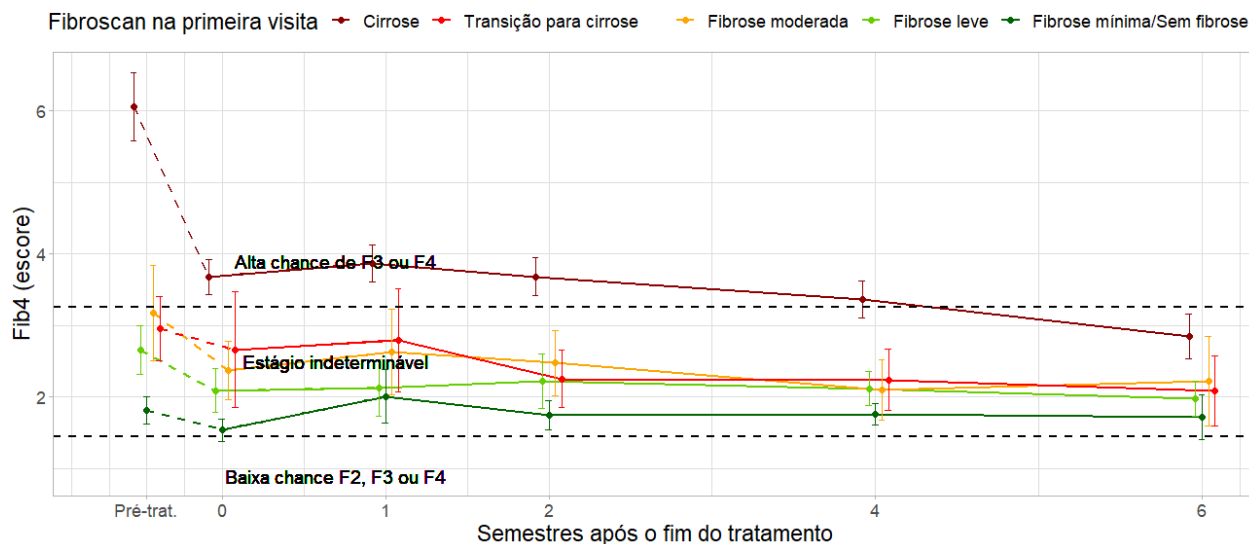


Figura 4: Perfis médios de **Fib4** separados por **Fibroscan na primeira visita**. As linhas tracejadas separam as diferentes classificações de **Fib4** e as barras correspondem ao erro padrão.

De uma forma geral, os resultados corroboram a hipótese de melhora dos pacientes quanto à evolução média da fibrose hepática após três anos do final do tratamento da hepatite C. Essa melhora ocorre com maior intensidade para o grupo de pacientes com cirrose ou transição para cirrose da fibrose inicial.

Calculamos a correlação entre os valores de cada método não invasivos na medição da fibrose hepática. A Tabela 14 apresenta essas correlações. Há maior correlação entre o Apri e o Fib4, que são cálculos derivados de exames laboratoriais, enquanto o Fibroscan é um método mecânico (para mais detalhes, ver Apêndice E).

Tabela 14: Correlações entre os métodos não invasivos para medição da fibrose ao longo do tempo para todos os pacientes.

Visita	Correlações entre os métodos		
	Fibroscan/Apri	Fibroscan/Fib4	Apri/Fib4
1	0,41	0,45	0,90
2	0,34	0,32	0,92
3	0,49	0,38	0,92
4	0,44	0,46	0,92
5	0,40	0,48	0,84
6	0,49	0,48	0,95

Também calculamos essa correlação considerando os pacientes mais ou menos graves em relação ao grau de fibrose (medido pelo Fibroscan) na primeira visita, ou seja, entre os pacientes com o Fibroscan na primeira visita indicando Cirrose ou Transição para cirrose (mais graves) e entre os pacientes com fibrose moderada, fibrose leve ou fibrose mínima/sem fibrose (menos graves). A Tabela 15 apresenta essas correlações.

Tabela 15: Correlações entre os métodos não invasivos para medição da fibrose ao longo do tempo para mais graves e menos graves.

Visita	Correlações (pacientes mais graves)			Correlações (pacientes menos graves)		
	Fibroscan/Apri	Fibroscan/Fib4	Apri/Fib4	Fibroscan/Apri	Fibroscan/Fib4	Apri/Fib4
1	0,23	0,32	0,88	0,17	0,17	0,95
2	0,21	0,20	0,91	0,13	0,14	0,90
3	0,44	0,36	0,92	0,25	0,23	0,92
4	0,41	0,49	0,93	0,24	0,27	0,90
5	0,29	0,45	0,91	0,55	0,40	0,72
6	0,45	0,51	0,94	0,51	0,51	0,98

Para mais detalhes computacionais sobre a análise descritiva, veja o arquivo `codigo_descritiva_V11.R` na documentação do projeto.

6. Análise inferencial

6.1. Variação relativa da fibrose

Para analisar a variação relativa dos métodos entre a primeira e a segunda visita, consideramos a variável definida pela Expressão 1:

$$VR = \frac{\text{Valor da fibrose na visita 2} - \text{Valor da fibrose no visita 1}}{\text{Valor da fibrose no visita 1}} \times 100 \quad (1)$$

As Tabelas 16, 17 e 18 apresentam os correspondentes valores médios para todos os métodos considerando cada um dos cinco grupos formados pela variável Fibroscan na primeira visita, juntamente com o respectivo intervalo de confiança. Espera-se uma redução média na fibrose hepática por volta de 30% para os pacientes dos grupos mais graves. Somente o Apri apresenta uma redução dessa ordem e todos os métodos têm maiores reduções para pacientes mais graves. Somente a medida via Fibroscan para pacientes do grupo fibrose mínima/sem fibrose apresenta variação relativa média positiva, ou seja, para tais pacientes há um aumento médio da fibrose entre o início e fim do tratamento, segundo a medida por Fibroscan.

Tabela 16: Variação relativa do **Fibroscan** entre o início e fim do tratamento, com erro padrão e intervalo de confiança de 95% associados.

Grupo	n	Variação relativa (%)	Erro padrão (%)	IC(95%) (%)
Cirrose	89	-16,3	2,3	[-20,9; -11,7]
Transição para cirrose	23	-9,9	6,6	[-22,8; 3,0]
Fibrose moderada	36	-10,2	4,3	[-18,6; -1,8]
Fibrose leve	46	-3,0	3,9	[-10,7; 4,7]
Fibrose mínima/sem fibrose	32	23,9	8,4	[7,4; 40,5]
Total	228	-6,3	2,1	[-10,4; -2,1]

Tabela 17: Variação relativa do **Apri** entre o início e fim do tratamento, com erro padrão e intervalo de confiança de 95% associados.

Grupo	n	Variação relativa (%)	Erro padrão (%)	IC(95%) (%)
Cirrose	87	-54,8	3,3	[-61,2; -48,5]
Transição para cirrose	22	-48,4	5,5	[-59,2; -37,6]
Fibrose moderada	36	-41,3	6,6	[-54,3; -28,4]
Fibrose leve	46	-45,3	5,3	[-55,8; -34,9]
Fibrose mínima/sem fibrose	29	-19,2	18,2	[-54,9; 16,6]
Total	220	-45,3	3,2	[-51,6; -39,0]

Tabela 18: Variação relativa do **Fib4** entre o início e fim do tratamento, com erro padrão e intervalo de confiança de 95% associados.

Grupo	n	Variação relativa (%)	Erro padrão (%)	IC(95%) (%)
Cirrose	87	-29,3	3,2	[-35,5; -23,1]
Transição para cirrose	22	-18,0	7,9	[-33,5; -2,4]
Fibrose moderada	36	-12,5	6,9	[-26,1; 1,1]
Fibrose leve	46	-17,5	5,0	[-27,4; -7,7]
Fibrose mínima/sem fibrose	29	-8,3	5,4	[-19,0; 2,3]
Total	220	-20,2	2,3	[-24,7; -15,7]

Também calculamos essas variações relativas entre a primeira e a terceira visita (entre o início do tratamento e a comprovação da cura da hepatite C). Adaptando a Expressão 1 convenientemente.

As Tabelas 19, 20 e 21 apresentam essas variações médias. Identificamos o mesmo comportamento das tabelas anteriores de maiores reduções para pacientes inicialmente mais graves segundo todos os métodos, porém com maiores reduções para os valores do Fibroscan e menores nos outros métodos. Segundo todos os métodos, pacientes do grupo fibrose mínima/sem fibrose apresenta variação relativa média positiva.

Tabela 19: Variação relativa do **Fibroscan** entre o início e 6 meses depois do fim do tratamento, com erro padrão e intervalo de confiança de 95% associados.

Grupo	n	Variação relativa (%)	Erro padrão (%)	IC(95%) (%)
Cirrose	87	-21,0	3,0	[-26,9; -15,1]
Transição para cirrose	23	-17,5	9,4	[-35,9; 0,8]
Fibrose moderada	35	-13,0	5,8	[-24,3; -1,7]
Fibrose leve	44	-13,4	4,2	[-21,6; -5,3]
Fibrose mínima/sem fibrose	32	3,5	6,9	[-8,2; 15,3]
Total	221	-14,3	2,1	[-18,6; -10,0]

Tabela 20: Variação relativa do **Apri** entre o início e 6 meses depois do fim do tratamento, com erro padrão e intervalo de confiança de 95% associados.

Grupo	n	Variação relativa (%)	Erro padrão (%)	IC(95%) (%)
Cirrose	81	-50,2	4,2	[-58,4; -42,0]
Transição para cirrose	19	-44,8	7,2	[-58,9; -30,6]
Fibrose moderada	33	-21,1	18,2	[-56,7; 14,5]
Fibrose leve	42	-41,2	6,5	[-54,0; -28,5]
Fibrose mínima/sem fibrose	28	10,0	41,7	[-71,7; 91,7]
Total	203	-14,3	2,1	[-18,6; -10,0]

Tabela 21: Variação relativa do **Fib4** entre o início e 6 meses depois do fim do tratamento, com erro padrão e intervalo de confiança de 95% associados.

Grupo	n	Variação relativa (%)	Erro padrão (%)	IC(95%) (%)
Cirrose	81	-24,4	4,0	[-32,3; -16,6]
Transição para cirrose	19	-20,2	7,5	[-34,9; -5,4]
Fibrose moderada	33	-4,3	8,6	[-21,2; 12,6]
Fibrose leve	42	-16,2	5,3	[-26,5; -5,9]
Fibrose mínima/sem fibrose	32	38,6	42,8	[-45,2; 122,5]
Total	203	-10,4	6,5	[-23,1; 2,3]

6.2. Evolução da fibrose hepática

Para avaliar a evolução da fibrose hepática considerando os três métodos não invasivos, analisamos, individualmente, a evolução média da fibrose hepática por meio de curvas ao longo dos semestres depois da cura da hepatite C.

6.2.1. Estratégia de análise

Baseados na observação das Figuras 1, 3 e 4, ajustamos modelos iniciais de curvas quadráticas ao longo dos semestres para cada método, considerando como resposta o valor do grau de fibrose respectivo método a partir da terceira visita com diferentes coeficientes para cada um dos cinco grupos formados pela variável Fibroscan na primeira visita, considerando também as variáveis de controle: Etilismo, Síndrome metabólica, Medicação para diabetes e Variação relativa do método entre a segunda e primeira visita. Esses modelos foram ajustados pelo método de máxima verossimilhança (Pinheiro & Bates, 2006), implementado na linguagem R, no pacote `nlme` (Pinheiro & Bates, 2020), com o comando `glS()`.

Os modelos levam em conta que a estrutura de correlação marginal entre as medidas feitas no mesmo paciente tem forma autorregressiva heterocedástica (Singer et al., 2018). Tal estrutura foi selecionada depois de compararmos com os ajustes de outras estruturas considerando os critérios AIC e BIC (Tabela C.1 do Apêndice C). Para mais detalhes sobre o modelo, veja a Expressão C.1 e seus desdobramentos no Apêndice C.

Consideramos testes de Wald e Razão de verossimilhanças (Sen et al., 2010) para reduzir o modelo inicial. Não encontramos evidências para rejeitar modelos marginais em que os perfis médios são regidos por retas com diferentes interceptos para cada um dos cinco grupos e duas inclinações, uma para os grupos Cirrose e Transição para cirrose e outra para os grupos fibrose moderada, fibrose leve e fibrose mínima/sem fibrose. Foram mantidas da mesma forma as variáveis controle do modelo inicial.

Nos modelos marginais reduzidos foram testadas a inclusão, uma a uma, de interações de primeira ordem entre as variáveis controle e tempo, mas nenhuma se mostrou significativa com nível de 5% e, por isso, não as incluímos nos modelos. Para esses modelos, realizamos análises de resíduos, apesar de considerar a estrutura de correlação para as medidas feitas no mesmo paciente, os resíduos obtidos com todos os métodos são heterocedásticos nas visitas. Para mais detalhes sobre a análise de resíduos para o modelo marginal reduzido do Fibroscan, veja a Figura D.1 do Apêndice

D. Os ajustes dos modelos marginais e as outras análises de resíduos podem ser obtidos por meio dos códigos R disponíveis no `arquivocodigo_inferencia_gls_fibroscan_V3.R`, `codigo_inferencia_gls_apri_V3.R` e `codigo_inferencia_gls_fib4_V3.R` na documentação do projeto.

Gráficos QQ sugerem que as distribuições das variáveis respostas têm cauda pesada à direita. Para resolver esse problema e o da heterocedasticidade, ajustamos para cada método um modelo misto normal inicial com os termos fixos como os do modelo marginal reduzido e a termos aleatórios formados por interceptos aleatórios, com mesma distribuição, para cada paciente. Esses modelos induzem naturalmente uma estrutura de correlação uniforme entre as medidas obtidas no mesmo paciente. Esses modelos foram ajustados pelo método de máxima verossimilhança (Pinheiro & Bates, 2006), que foi implementado na linguagem R, no pacote `nlme` (Pinheiro & Bates, 2020), com o comando `nlme()`. Para esses modelos, analisamos os resíduos (Singer et al., 2018) e observamos que a estrutura de covariâncias empregada não estava adequada para alguns pacientes. Para mais detalhes sobre a análise de resíduos para o modelo misto inicial do Fibroscan, veja a Figura D.2 do Apêndice D.

Ajustamos um modelo misto normal final alterando apenas os termos aleatórios, contendo interceptos aleatórios, com mesma distribuição e variâncias diferentes para os grupos mais e menos graves, considerando uma correlação entre esses dois efeitos aleatórios. Também adotamos variâncias diferentes para pacientes em que a estrutura anterior não se mostrou adequada. Pacientes com variâncias diferentes das demais são selecionados com base na análise de resíduos. Para esses modelos com termos aleatórios modificados, não há evidências contrárias à estrutura de covariâncias empregada. Para mais detalhes sobre a análise de resíduos para o modelo misto final do Fibroscan, veja a Figura D.3 do Apêndice D. Os ajustes dos modelos mistos, estimativas dos parâmetros e outras análises de resíduos estão nos arquivos `codigo_inferencia_lme_fibroscan_V3.R`, `codigo_inferencia_lme_apri_V3.R` e `codigo_inferencia_lme_fib4_V3.R` na documentação do projeto.

Com a finalidade de avaliar a robustez dos resultados, também ajustamos modelos mistos com distribuição Gama para interceptos aleatórios. Esses modelos também consideram grupos de variâncias como nos modelos mistos finais e foram

ajustados pelo método de máxima verossimilhança (Stasinopoulos, et al., 2017), implementado na linguagem R, no pacote `gamlss` (Stasinopoulos, 2020), com o comando que tem o homônimo ao pacote. Para esses modelos, os resíduos quantílicos sugerem ajustes adequados. Para mais detalhes computacionais sobre os ajustes dos modelos mistos Gama e as análises de resíduos, veja os arquivos `codigo_inferencia_gamlss_fibroscan_V3.R`, `codigo_inferencia_gamlss_apri_V3.R` e `codigo_inferencia_gamlss_fib4_V3.R` na documentação do projeto.

Os modelos mistos normais e modelos mistos gama mostraram um bom ajuste aos dados e razoabilidade nas suposições empregadas. Os três tipos de modelos produzem resultados muito similares, mostrando que o modelo marginal é robusto à essa assimetria dos resíduos. Adotamos os modelos mistos normais para o ajuste final modelos mistos normais pela maior facilidade na interpretação dos parâmetros e pela análise de resíduos sólida.

6.2.2. Resultados

A Tabela 22 apresenta os modelos mistos normais finais obtidos para cada método da avaliação de fibrose, juntamente aos coeficientes ajustados, erros padrões e valores-p. Retiramos, um a um, os coeficientes não significativos com nível de 5%. Os coeficientes correspondentes às variáveis de controle foram mantidos mesmo não sendo significativos.

Cada coeficiente pode ser interpretado individualmente em função do valor esperado da fibrose via método não invasivo a partir da terceira visita (6 meses depois do fim do tratamento da hepatite C, em que há a verificação da cura sustentada) para entender o comportamento de cada grupo. A interpretação de cada coeficiente, com uma amplitude de intervalo de 95% acompanhando a estimativa, está descrita abaixo.

- **Modelo para o Fibroscan:** O valor esperado do Fibroscan 6 meses após o tratamento para pacientes do grupo Cirrose, com variação relativa da fibrose hepática de 0%, não etilista, não diabético, sem síndrome metabólica e com

efeito aleatório igual a zero (paciente típico) é de 19,06 kPa ($\pm 1,51$ kPa). A fibrose hepática diminui de 0,66 kPa ($\pm 0,10$ kPa) por semestre.

O valor esperado do Fibroscan 6 meses após o tratamento para pacientes com as mesmas características, do grupo Transição para cirrose é de 11,46 kPa ($\pm 2,65$ kPa). A fibrose hepática também diminui de 0,66 kPa ($\pm 0,10$ kPa) por semestre. Para pacientes com essas características, mas dos outros grupos, temos que:

- Grupo com fibrose moderada: valor esperado de 8,66 kPa ($\pm 0,61$ kPa) e decaimento de 0,25 kPa ($\pm 0,08$ kPa) por semestre;
- Grupo com fibrose leve: valor esperado de 7,07 kPa ($\pm 0,59$ kPa) e decaimento de 0,25 kPa ($\pm 0,08$ kPa) por semestre;
- Grupo com fibrose mínima/sem fibrose: valor esperado de 5,26 kPa ($\pm 0,10$ kPa) e decaimento de 0,25 kPa ($\pm 0,08$ kPa) por semestre.

Apesar de não significativas, as variáveis controle apresentam o seguinte comportamento: aumento de 0,16 kPa ($\pm 0,76$ kPa) para paciente etilista, aumento de 0,49 kPa ($\pm 0,70$ kPa) para paciente diabético e um aumento de 0,26 kPa ($\pm 0,63$ kPa) para paciente com síndrome metabólica.

A cada 1% a mais na variação relativa, há um aumento de 0,02 kPa ($\pm 0,01$ kPa). Analogamente, para cada -1% na variação relativa, a fibrose hepática reduz em 0,02 kPa ($\pm 0,01$ kPa).

- **Modelo para o Apri:** O valor esperado do Apri 6 meses após o tratamento para pacientes do grupo Cirrose, não etilista, não diabético, sem síndrome metabólica e com efeito aleatório igual a zero (paciente típico) é de 0,85 ($\pm 1,51$). A fibrose hepática diminui de 0,02 ($\pm 0,01$) por semestre.

O valor esperado do Apri 6 meses após o tratamento para pacientes com as mesmas características, do grupo Transição para cirrose é de 0,54 ($\pm 0,20$). A fibrose hepática diminui de 0,02 ($\pm 0,01$) por semestre. Para pacientes com essas características, mas dos outros grupos, temos que:

- Grupo com fibrose moderada: valor esperado de 0,37 ($\pm 0,06$) em todos os semestres;

- Grupo com fibrose leve: valor esperado de 0,37 ($\pm 0,04$) em todos os semestres;
- Grupo com fibrose mínima/sem fibrose: valor esperado de 0,31 ($\pm 0,06$) em todos os semestres.

Apesar de não significativas, as variáveis controle apresentam o seguinte comportamento: diminuição de 0,02 ($\pm 0,08$) para paciente etilista, diminuição de 0,001 ($\pm 0,06$) para paciente diabético e uma diminuição de 0,04 ($\pm 0,06$) para paciente com síndrome metabólica.

- **Modelo para o Fib4:** O valor esperado do Fib4 6 meses após o tratamento para um paciente do grupo Cirrose, com variação relativa de 0, não etilista, não diabético, sem síndrome metabólica e com efeito aleatório igual a zero (paciente típico) é de 3,80 ($\pm 0,43$). A fibrose hepática diminui de 0,06 ($\pm 0,06$) por semestre.

O valor esperado do Fib4 6 meses após o tratamento para o mesmo paciente do grupo Transição para cirrose é de 2,15 ($\pm 0,80$). A fibrose hepática diminui de 0,06 ($\pm 0,06$) por semestre. Para pacientes com essas características, mas dos outros grupos, temos que:

- Grupo com fibrose moderada: valor esperado de 1,89 ($\pm 0,27$) e não há decaimento por semestre;
- Grupo com fibrose leve: valor esperado de 1,86 ($\pm 0,27$) e não há decaimento por semestre;
- Grupo com fibrose mínima/sem fibrose: valor esperado de 1,84 ($\pm 0,31$) e não há decaimento por semestre.

Apesar de não significativas, as variáveis controle apresentam o seguinte comportamento: diminuição de 0,18 ($\pm 0,39$) para paciente etilista, diminuição de 0,005 ($\pm 0,35$) para paciente diabético e diminuição de 0,24 ($\pm 0,31$) para paciente com síndrome metabólica.

A cada 1% a mais na variação relativa, há um aumento de 0,004 ($\pm 0,004$). Analogamente, para cada -1% na variação relativa, a fibrose hepática reduz em 0,004 ($\pm 0,004$).

Tabela 22: Ajuste da parte fixa dos modelos mistos finais para os três métodos não-invasivos diferentes.

Parâmetros no modelo	Fibroscan			Apri			Fib4		
	Estimativa	Erro padrão	Valor-p	Estimativa	Erro padrão	Valor-p	Estimativa	Erro padrão	Valor-p
Intercepto (Cirrose)	19,06	0,77	<0,0001	0,85	0,05	<0,0001	3,80	0,22	<0,0001
Intercepto (Transição para cirrose)	11,46	1,35	<0,0001	0,54	0,10	<0,0001	2,15	0,41	<0,0001
Intercepto (Fibrose moderada)	8,66	0,31	<0,0001	0,37	0,03	<0,0001	1,89	0,14	<0,0001
Intercepto (Fibrose leve)	7,07	0,30	<0,0001	0,37	0,02	<0,0001	1,86	0,14	<0,0001
Intercepto (Fibrose mínima/sem fibrose)	5,26	0,05	<0,0001	0,31	0,03	<0,0001	1,84	0,16	<0,0001
Inclinação (Cirrose e Transição para cirrose)	-0,66	0,05	<0,0001	-0,02	0,004	<0,0001	-0,06	0,02	<0,0001
Inclinação (Fibrose moderada a sem fibrose)	-0,25	0,04	<0,0001	-	-	-	-	-	-
Indicadora (Etilismo = Sim)	0,16	0,39	0,6855	-0,02	0,04	0,5202	-0,18	0,20	0,6855
Indicadora (Diabetes = Sim)	0,49	0,36	0,1722	-0,001	0,03	0,9797	-0,005	0,18	0,1722
Indicadora (Síndrome Metabólica = Sim)	0,26	0,32	0,4204	-0,04	0,03	0,1673	-0,24	0,16	0,4204
Variação Relativa (entre antes e depois do tratamento)	0,02	0,004	<0,0001	-	-	-	0,004	0,002	<0,0001

Desenvolvemos uma planilha para previsão da evolução da fibrose hepática considerando o método desejado. A planilha está disponível no arquivo Comportamento_da_Fibrose_Hepatica.xlsx da pasta da documentação do projeto. A Figura 5 apresenta o funcionamento da planilha para o valor do Fibroscan de pacientes com as características:

- 10,0 kPa de fibrose via Fibroscan antes do tratamento (grupo fibrose moderada);
- 7,4 kPa de fibrose via Fibroscan no fim do tratamento;
- Não etilista;
- Não diabético;
- Não possui síndrome metabólica.

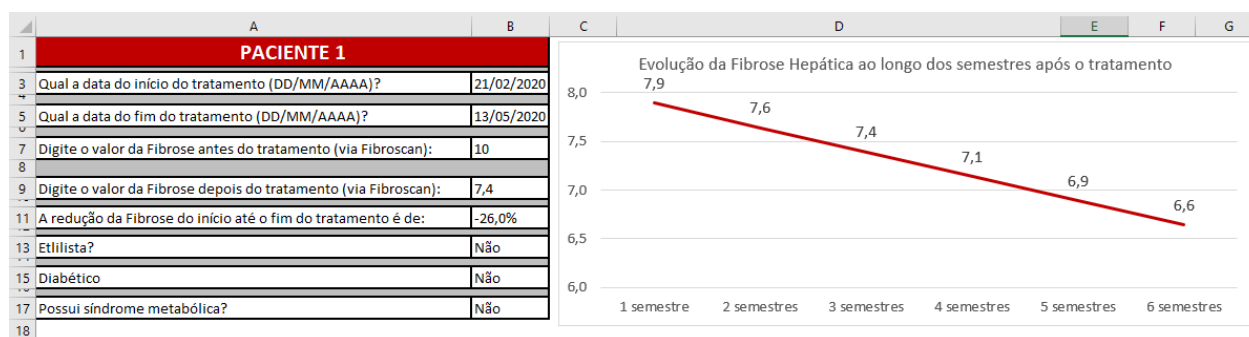


Figura 5: Planilha para previsão da evolução da fibrose hepática para um paciente com as características supramencionadas.

6.3. Relação com os desfechos

Para relacionar a evolução da fibrose hepática com os desfechos clínicos (descompensação ou CHC), analisamos, em cada visita, a chance de ter intercorrência futura pela primeira vez por meio de modelos de regressão logística.

A Tabela 10 apresenta o número de intercorrências futuras para cada um dos cinco grupos formados pela variável Fibroscan na primeira visita. Note que o número de pacientes diminui ao longo das visitas pois pacientes que já tiveram alguma intercorrência nas visitas anteriores não são mais considerados. Por esse motivo, notamos que o número de pacientes na primeira vista é 219, uma vez que 9 pacientes

já entraram no estudo descompensados. Nos grupos fibrose leve e fibrose mínima/sem fibrose nenhum paciente apresentou intercorrência futura em nenhuma das demais visitas.

Tabela 23: Intercorrências futuras nos grupos de pacientes determinados pelo **Fibroscan na primeira visita**.

Visita	Grupos				
	Cirrose	Transição para cirrose	Fibrose moderada	Fibrose leve	Fibrose mínima/sem fibrose
1	11 (13%)	2 (10%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
2	5 (6%)	2 (10%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
3	3 (4%)	2 (10%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
4	0 (0%)	2 (10%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
5	0 (0%)	1 (6%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
6	0 (0%)	1 (6%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)

Pela forma que a resposta foi definida, os pacientes que já começam o estudo descompensados não serão considerados em nenhuma visita. Segue a estratégia de análise para a obtenção dos resultados finais.

6.3.1. Estratégia de análise

Pacientes dos grupos fibrose leve e fibrose mínima/sem fibrose foram desconsiderados por não apresentarem nenhuma intercorrência durante o estudo.

Ajustamos diversos modelos logísticos para cada visita, considerando como resposta o log da chance de ter intercorrências futuras a partir da visita considerada. Por conta do baixo número de intercorrências, tivemos muitas caselas vazias em modelos com mais de uma covariável, então ajustamos cada modelo com apenas uma covariável e o valor ou variação do grau de fibrose em um dos três métodos não invasivos. Algumas covariáveis consideradas foram: Etilismo, Síndrome metabólica, Medicação para diabetes e Plaquetas. Esses modelos foram ajustados pelo método de

máxima verossimilhança (Paula, 2004), que foi implementado na linguagem R, no pacote base stats, com o comando `glm()`. Para mais detalhes sobre o modelo, veja a Expressão C.3 do Apêndice C.

Dos diversos modelos ajustados, somente o modelo para terceira visita (cura) com a variável Variação relativa do Fibroscan entre a terceira e primeira visita teve variáveis significativas ao nível adotado de 5%. Este modelo será o modelo logístico final adotado. Para esse modelo, fizemos a análise de resíduos (Paula, 2004) e todos os gráficos tiveram resultados satisfatórios mostrando que o modelo está bem ajustado. Para mais detalhes sobre a análise de resíduos para o modelo logístico final, veja a Figura D.4 do Apêndice D. E para mais detalhes computacionais sobre o ajuste dos modelos logísticos, consulte o arquivo `codigo_inferencia_glm_fibroscan_V2.R` na documentação do projeto.

6.3.2. Resultados

A Tabela 24 apresenta o modelo logístico final obtido, juntamente aos coeficientes ajustados, erros padrões e valores-p. Cada coeficiente pode ser interpretado individualmente em função da chance ou da razão de chances de intercorrências futuras. A interpretação de cada coeficiente está descrita abaixo.

Tabela 24: Ajuste do modelo logístico final.

Indicadores no modelo	Estimativa	Erro padrão	Valor-p
Intercepto	-2,57	0,43	<0,0001
Variação Relativa do Fibroscan (entre antes e 6 meses depois do tratamento)	0,02	0,01	0,0367

A razão entre as chances de paciente que teve um acréscimo em 1% na Variação relativa do Fibroscan entre a terceira e primeira visita e de paciente que não teve acréscimo é igual a $\exp(0,02) = 1,02$, ou seja, a chance de pacientes terem intercorrência a partir da terceira visita com acréscimo em 1% na Variação relativa do Fibroscan é 2% ($\pm 2\%$) que a chance de pacientes sem esse acréscimo.

Para ilustrar esse desenvolvimento, construímos a Tabela 25 com alguns valores de Variação relativa do Fibroscan entre a terceira e primeira visita e com as estimativas pontuais e intervalares de 95% de confiança para as razões de chances entre um paciente que teve tal variação relativa e um que não teve nenhuma variação.

Tabela 25: Intervalos de confiança de 95% para as razões de chances de algumas variações da fibrose via Fibroscan.

Variação relativa do Fibroscan (1ª e 3ª visita)	Estimativa pontual	IC(95%)
-40%	0,47	[0,23; 0,95]
-30%	0,57	[0,34; 0,97]
-10%	0,83	[0,69; 0,99]
10%	1,21	[1,01; 1,44]
30%	1,76	[1,04; 2,98]
40%	2,12	[1,05; 4,29]

7. Conclusão

Durante o desenvolvimento do projeto foi possível investigar e responder a todas as perguntas da pesquisadora, bem como, manter um certo rigor estatístico. Os conhecimentos médicos prévios da pesquisadora foram ratificados na Análise descritiva, exceto para a não correlação entre os três métodos não invasivos pós tratamento – os métodos laboratoriais não se relacionam com o mecânico.

Através dos modelos propostos neste relatório, é possível entender e interpretar cada uma das informações e quantificar suas relevâncias quanto à evolução da fibrose hepática ao longo do tempo. Uma das vantagens dessa abordagem consiste na verificação das taxas de redução da fibrose, além dos valores esperados logo após a cura da hepatite C. Apesar de não significativas, as variáveis controles possuem uma interpretação razoável em um primeiro momento para o método Fibroscan, o que indica que um estudo maior e com mais tempo de acompanhamento clínico possa ratificar essa informação. A partir desse sistema de modelagem, desenvolvemos a planilha de previsão da fibrose para que a pesquisadora estime a evolução média de pacientes.

Quanto a verificação dos desfechos mais graves, o efeito do tratamento na fibrose do paciente se mostrou determinante. Contudo, as poucas observações de intercorrências devem ter sido o motivo para a não detecção de outras covariáveis significantes.

Todos os resultados obtidos são satisfatórios, uma vez que a Análise inferencial está indo ao encontro da Análise descritiva, o que garante solidez e aplicação das técnicas estatísticas na área de pesquisa.

APÊNDICE A

Variáveis complementares

Além das variáveis apresentadas na Seção 4, a pesquisa contém mais as seguintes variáveis:

Variáveis demográficas:

- **Sexo:** Masculino ou Feminino;
- **Idade na primeira visita (anos):** Idade na primeira visita;
- **Raça:** Caucasiano, Afrodescendente ou Asiático.

Variável comportamental:

- **Tabagismo:** Sim ou Não para o hábito de fumar.

Variáveis clínicas observadas na 1ª visita:

- **Número de tratamentos:** Quantidade de tratamentos para hepatite C a que foram submetidos os pacientes antes do tratamento com DAA;
- **Medicação para hipertensão:** Sim ou Não para o uso de medicação para hipertensão arterial;
- **Medicação para outras doenças:** Sim ou Não para o uso de qualquer outro tipo de medicação que não seja para hipertensão arterial e *diabetes mellitus*;
- **Anticorpo HBc:** Sim ou Não para presença do anticorpo do vírus da hepatite B;
- **Anticorpo HBs:** Sim ou Não para presença do anticorpo que confirma se o paciente foi vacinado para hepatite B;
- **PCR na primeira visita (log10 UI/mL):** Resultado do exame que quantifica a presença do vírus no corpo do paciente na primeira visita;
- **Genótipo:** 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 genótipos possíveis para o subtipo do vírus C.

Variáveis observadas em cada visita:

- **IMC (kg/m²):** Índice de massa corpórea do paciente;

- **Diferença de tempo (dias):** Tempo entre a data planejada para a visita e a data em que ela realmente ocorreu;
- **Distância pele fígado (cm):** Distância entre a pele e o fígado;
- **Probe:** Médio ou Grande para o componente do Fibroscan que é colocado em contato com a pele do paciente. Utiliza-se o Probe médio quando o IMC do paciente é menor que 30 kg/m² e utiliza-se o Probe grande caso contrário;
- **Sucesso (%):** Medida da qualidade do exame de Fibroscan;
- **Cap (dB/m):** Quantificação da esteatose hepática medido por elastografia hepática.
- **Child:** Classificação *Child-Pugh* do prognóstico da doença hepática (a5, a6, b7, b8 ou b9). Para mais detalhes, consultar a Seção E.5 do Apêndice E.

APÊNDICE B

Análise descritiva complementar

As Tabelas B.1, B.2 e B.3 mostram a análise descritiva em relação às variáveis demográficas.

Tabela B.1: Distribuição de frequências de **Sexo**.

Sexo	n	%
Masculino	85	37
Feminino	143	63
Total	228	100

Tabela B.2: Distribuição de frequências de **Raça**.

Raça	n	%
Caucasiano	142	62
Afrodescendente	82	36
Asiático	4	2
Total	228	100

Tabela B.3: Medidas resumo para **Idade na primeira visita**.

	n	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
Idade na primeira visita	227	22,0	59,5	59,1	82,0	10,6

A Tabela B.4 mostra a distribuição de frequências da variável comportamental.

Tabela B.4: Distribuição de frequências de **Tabagismo**.

Tabagismo	n	%
Sim	34	15
Não	194	85
Total	228	100

Nas Tabelas B.5 a B.11, temos a análise em relação às variáveis clínicas na 1ª visita.

Pela Tabela B.5, podemos ver que mais da metade dos pacientes já tinha feito um tratamento prévio da hepatite C.

Tabela B.5: Distribuição de frequências de **Número de tratamentos**.

Número de tratamentos	n	%	% Acumulada
0	104	46	46
1	79	35	80
2	31	14	95
3	11	5	99
4	2	1	99
5	1	0,5	100
Total	228	100	100

Tabela B.6: Distribuição de frequências de **Medicação para hipertensão**.

Medicação para hipertensão	n	%
Sim	128	56
Não	100	44
Total	228	100

Tabela B.7: Distribuição de frequências de **Medicação para outras doenças**.

Medicação para outras doenças	n	%
Sim	167	73
Não	61	27
Total	228	100

Tabela B.8: Distribuição de frequências de **Anticorpo HBc**.

Anticorpo HBc	n	%
Sim	50	22
Não	178	78
Total	228	100

Tabela B.9: Distribuição de frequências de **Anticorpo HBs**.

Anticorpo HBs	n	%
Sim	131	58
Não	97	42
Total	228	100

Tabela B.10: Medidas resumo para **PCR na primeira visita**.

	N	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
PCR na primeira visita	227	3,0	5,9	5,8	7,2	0,7

A Tabela B.11 apresenta a distribuição de frequências dos genótipos dos vírus C que contaminaram os pacientes. As frequências condizem com a distribuição da população brasileira, com maior presença dos genótipos 1 e 3 (para mais detalhes, ver Campiotto et al. 2005).

Tabela B.11: Distribuição de frequências de **Genótipo**.

Genótipo	n	%
1	187	82
2	2	1
3	38	17
4	1	0,5
Total	227	100

A Tabela B.12 apresenta a análise de IMC dos pacientes por visita. Com o passar do tempo, há um aumento do IMC médio.

Tabela B.12: Medidas resumo para **IMC** (kg/m²).

Visita	n	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
1	228	16,2	26,3	27,0	46,9	5,0
2	227	16,3	26,3	27,0	46,7	5,2
3	223	17,0	26,4	27,2	48,1	5,2
4	217	17,0	26,7	27,3	46,6	5,2
5	206	16,8	27,2	27,5	49,8	5,3
6	116	18,6	27,1	28,2	49,7	5,6

Nas Figuras B.1 a B.3 apresentamos gráficos de perfis médios para as variáveis relacionadas com a evolução da fibrose hepática (IMC, Distância pele fígado e Cap). Os pacientes foram agrupados pelo grau de fibrose na primeira visita medido via Fibroscan.

Para as variáveis IMC, Distância pele fígado e Cap observa-se um aumento da resposta média em ambos os casos. Esse aumento é mais acentuado no IMC dos pacientes mais graves.

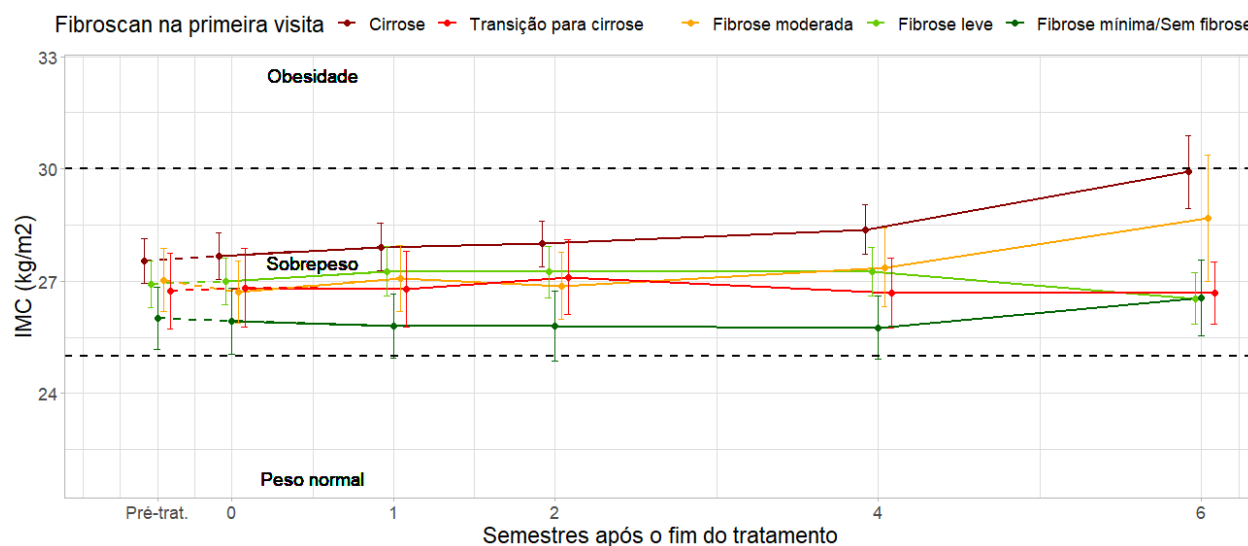


Figura B.1: Perfis médios de **IMC** separados por **Fibroscan na primeira visita**. As linhas tracejadas separam as diferentes classificações de **IMC** e as barras correspondem ao erro padrão.

A Tabela B.13 apresenta medidas resumo para a diferença de tempo, em dias, entre a data agendada para a visita e a data em que ela realmente ocorreu. Os números apontam que houve maior atraso para o início do tratamento do que nas outras visitas. Isso ocorreu porque alguns pacientes tiveram algum empecilho antes do início do tratamento, como atrasos na liberação de remédios.

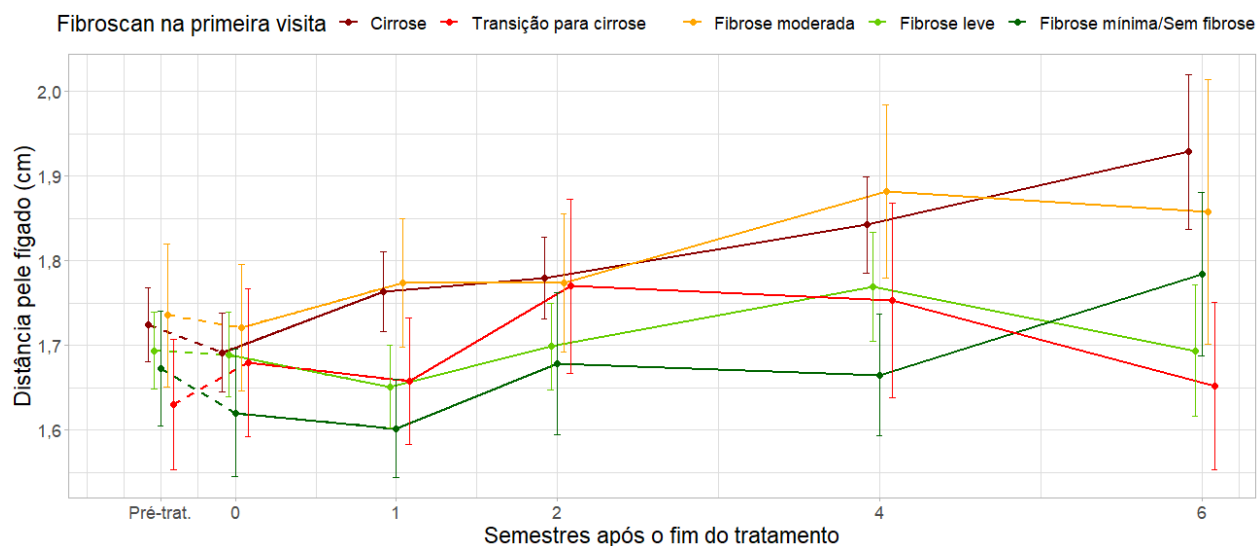
Tabela B.13: Medidas resumo para **Diferença de tempo** (dias).

Visita	n	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
1	228	0,0	14,5	48,6	270,0	62,1
2	227	0,0	4,0	7,5	66,0	7,6
3	223	0,0	5,0	8,2	51,0	8,6
4	217	0,0	5,0	9,1	63,0	9,3
5	206	0,0	5,0	7,5	28,0	7,4
6	116	0,0	6,0	6,8	45,0	7,1

A Tabela B.14 mostra as medidas resumo da distância da pele para o fígado em centímetros.

Tabela B.14: Medidas resumo para **Distância pele fígado** (cm).

Visita	n	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
1	228	0,8	1,6	1,7	3,0	0,4
2	227	0,9	1,6	1,7	3,2	0,4
3	223	1,1	1,6	1,7	3,0	0,4
4	217	0,9	1,6	1,8	4,1	0,5
5	206	1,1	1,6	1,8	3,5	0,5
6	116	0,8	1,7	1,8	3,5	0,5

**Figura B.2:** Perfis médios de **Distância pele fígado** separados por **Fibroscan na primeira visita**. As barras correspondem ao erro padrão.

A Tabela B.15 apresenta as medidas resumo para os resultados do Cap por visita, em que é notável o aumento da média dessa medida longitudinal.

Tabela B.15: Medidas resumo para **Cap** (dB/m).

Visita	n	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
1	228	100,0	217,5	214,5	389,0	61,3
2	226	100,0	215,0	215,9	400,0	66,0
3	223	100,0	227,0	222,0	400,0	56,3
4	214	100,0	228,0	227,3	378,0	57,6
5	204	100,0	233,5	229,6	400,0	60,1
6	116	100,0	235,0	234,9	400,0	64,9

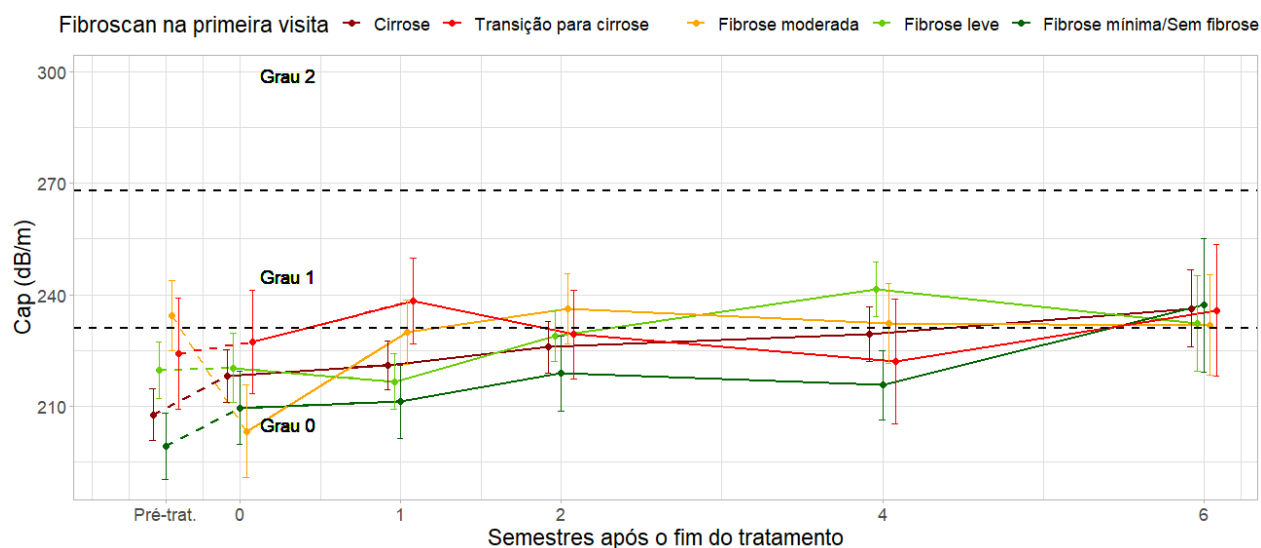


Figura B.3: Perfis médios de **Cap** separados por **Fibroscan na primeira visita**. As linhas tracejadas separam as diferentes classificações de **Cap** e as barras correspondem ao erro padrão.

A Tabela B.15 apresenta a distribuição de frequências do Probe, instrumento utilizado para a medição da fibrose hepática via Fibroscan.

Tabela B.15: Distribuição de frequências de **Probe**.

Visita	Probe			Total
	Médio	Grande	Faltante	
1	176 (77%)	52 (23%)	0 (0%)	228 (100%)
2	176 (77%)	51 (22,5%)	1 (0,5%)	228 (100%)
3	167 (75%)	56 (25%)	0 (0%)	223 (100%)
4	166 (76%)	51 (23,5%)	1 (0,5%)	218 (100%)
5	152 (73,5%)	54 (26%)	1 (0,5%)	207 (100%)
6	86 (74%)	30 (26%)	0 (0%)	116 (100%)

A Tabela B.16 mostra as medidas resumo para a porcentagem de sucesso do exame do Fibroscan. No estudo, a porcentagem de sucesso do exame do Fibroscan foi satisfatória na grande maioria das vezes.

Tabela B.16: Medidas resumo para **Sucesso (%)**.

Visita	n	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão
1	228	60,0	100,0	92,6	100,0	10,5
2	226	60,0	100,0	92,9	100,0	10,1
3	223	60,0	100,0	93,2	100,0	9,8
4	214	60,0	100,0	93,6	100,0	9,4
5	204	51,0	100,0	95,7	100,0	7,5
6	116	10,0	100,0	97,7	100,0	9,5

A Tabela B.17 apresenta as frequências das categorias do Child por visita. Há muitos dados faltantes por visita e a categoria mais presente é a a5.

Tabela B.17: Distribuição de frequências de **Child**.

Visita	Child						Total
	a5	a6	b7	b8	b9	Faltante	
1	178 (78%)	18 (8%)	7 (3%)	1 (0,4%)	2 (1%)	22 (9,6%)	228 (100%)
2	166 (73%)	24 (10%)	5 (2%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	31 (14%)	228 (100%)
3	144 (65%)	15 (7%)	5 (2%)	2 (1%)	0 (0%)	57 (26%)	223 (100%)
4	134 (61%)	18 (8%)	5 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	61 (28%)	218 (100%)
5	150 (72%)	13 (6%)	4 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	40 (19%)	207 (100%)
6	101 (87%)	6 (5%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (6%)	116 (100%)

APÊNDICE C

Metodologia

C.1. Análise da evolução da fibrose

Depois de analisarmos o comportamento médio dos valores das medidas do grau de fibrose nos diferentes grupos, o modelo inicial proposto para os três métodos não invasivos é descrito pela Expressão C.1:

$$\mathbf{y} = \mathbf{XM} + \mathbf{e}, \quad (\text{C. 1})$$

em que o vetor \mathbf{y} corresponde ao vetor de respostas do paciente, a matriz \mathbf{X} às suas covariáveis, a matriz \mathbf{M} contém os parâmetros, sendo

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \gamma \\ \lambda \end{pmatrix}, \quad \text{com } \alpha = \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_5 \end{pmatrix}, \quad \beta = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_5 \end{pmatrix}, \quad \gamma = \begin{pmatrix} \gamma_1 \\ \vdots \\ \gamma_5 \end{pmatrix} \quad e \quad \lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \vdots \\ \lambda_4 \end{pmatrix}.$$

Os parâmetros contidos nas matrizes podem ser interpretados da seguinte forma:

- λ_1 : Efeito aditivo na fibrose hepática para indivíduos etilistas;
- λ_2 : Efeito aditivo na fibrose hepática para indivíduos diabéticos;
- λ_3 : Efeito aditivo na fibrose hepática para indivíduos com síndrome metabólica;
- λ_4 : Efeito aditivo na fibrose para cada aumento na unidade da variação relativa entre o início e fim do tratamento;
- α_i ($i = 1, \dots, 5$): Valor esperado da fibrose hepática, para pacientes do grupo i , 6 meses após o fim do tratamento, não etilista, não diabético sem síndrome metabólica e com variação relativa entre o início e fim do tratamento de 0%;
- β_i ($i = 1, \dots, 5$): Acréscimo na evolução fibrose hepática para cada semestre após o fim do tratamento, para pacientes do grupo i , não etilista, não diabético sem síndrome metabólica e com variação relativa entre o início e fim do tratamento de 0%;

- γ_i ($i = 1, \dots, 5$): Acréscimo na evolução fibrose hepática para cada semestre após o fim do tratamento ao quadrado, para pacientes do grupo i , não etilista, não diabético sem síndrome metabólica e com variação relativa entre o início e fim do tratamento de 0%.

Para exemplificar, a Expressão C.2 apresenta a média esperada de y , dado o semestre, considerando pacientes do grupo i :

$$E(y | sem) = \alpha_i + \beta_i \cdot sem + \gamma_i \cdot sem^2 + \lambda_1 \cdot I(Etil. = Sim) + \lambda_2 \cdot I(Diab. = Sim) + \lambda_3 \cdot I(Sínd. Met. = Sim) + \lambda_4 \cdot I(Etilismo = Sim) \quad (C.2)$$

Vale ressaltar que a única diferença entre os métodos é a variável resposta e a variação relativa que são do respectivo método.

As estruturas de covariância consideradas nos modelos marginais quadráticos foram da forma de simetria composta, não estruturada, autorregressiva homocedástica e autorregressiva heterocedástica (Singer et. al, 2018). A Tabela C.1 mostra o número de parâmetros usados em cada modelo e os valores dos critérios de AIC e BIC para os três métodos.

Tabela C.1: Valores de AIC e BIC para as diferentes estruturas de correlação consideradas juntamente com a quantidade de parâmetros (n) para cada uma delas.

Estrutura de covariância	Fibroscan			Apri			Fib4		
	n	AIC	BIC	n	AIC	BIC	n	AIC	BIC
Simetria composta	21	4524,9	4621,8	21	726,3	821,5	21	2581,8	2677,0
Não estruturada	29	4470,5	4604,3	29	660,4	791,9	29	2462,3	2593,7
Autorregressiva homocedástica de ordem 1	21	4521,8	4618,6	21	742,6	837,8	21	2562,2	2657,3
Autorregressiva heterocedástica de ordem 1	24	4491,2	4602,0	24	733,0	841,8	24	2507,5	2616,3

Ponderando a quantidade de parâmetros e os valores de AIC e BIC, adotamos a estrutura autorregressiva heterocedástica para toda a modelagem do estudo.

Seguindo com os testes, a redução de um modelo quadrático para um modelo linear se dá por testar que $\gamma_i = 0, \forall i$. Com um nível de significância de 5%, não rejeitamos a hipótese desse teste e reduzimos os modelos.

Em seguida, reduzimos de 5 para 2 (ou 1) parâmetros β do modelo com 5%.

As variáveis controle não se mostraram significativas, mas foram mantidas nos modelos ($\lambda_i, \forall i = 1, \dots, 3$).

Para mais detalhes e aprofundamento nos modelos lineares, mistos e com distribuição Gama, consultar referência citada na Seção 6.2 do texto.

Os detalhes para as análises de resíduos envolvendo esses modelos estão contidos no Apêndice D.

C.2. Análise dos desfechos

Adotamos um modelo logístico em que consideramos a chance de indivíduos apresentarem alguma intercorrência nas próximas visitas. O modelo é usual, podendo ser descrito pela Expressão C.3:

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + x_1\beta_1 + x_2\beta_2,$$

em que β_0 é o intercepto, β_1 parâmetro associado a uma covariável de interesse e β_2 parâmetro associado ao método não invasivo observado no modelo.

Fizemos vários testes, alterando e substituindo as variáveis de interesse e os métodos de medição da fibrose para detectar significâncias com 5%. Apenas o modelo apresentado na Seção 6.3 do texto se mostrou razoável.

APÊNDICE D

Análise de resíduos

Na análise de resíduos do modelo marginal reduzido, fizemos gráficos controlados por semestres. A Figura D.1 apresenta esses gráficos para o método Fibrosan, os outros métodos têm um comportamento similar.

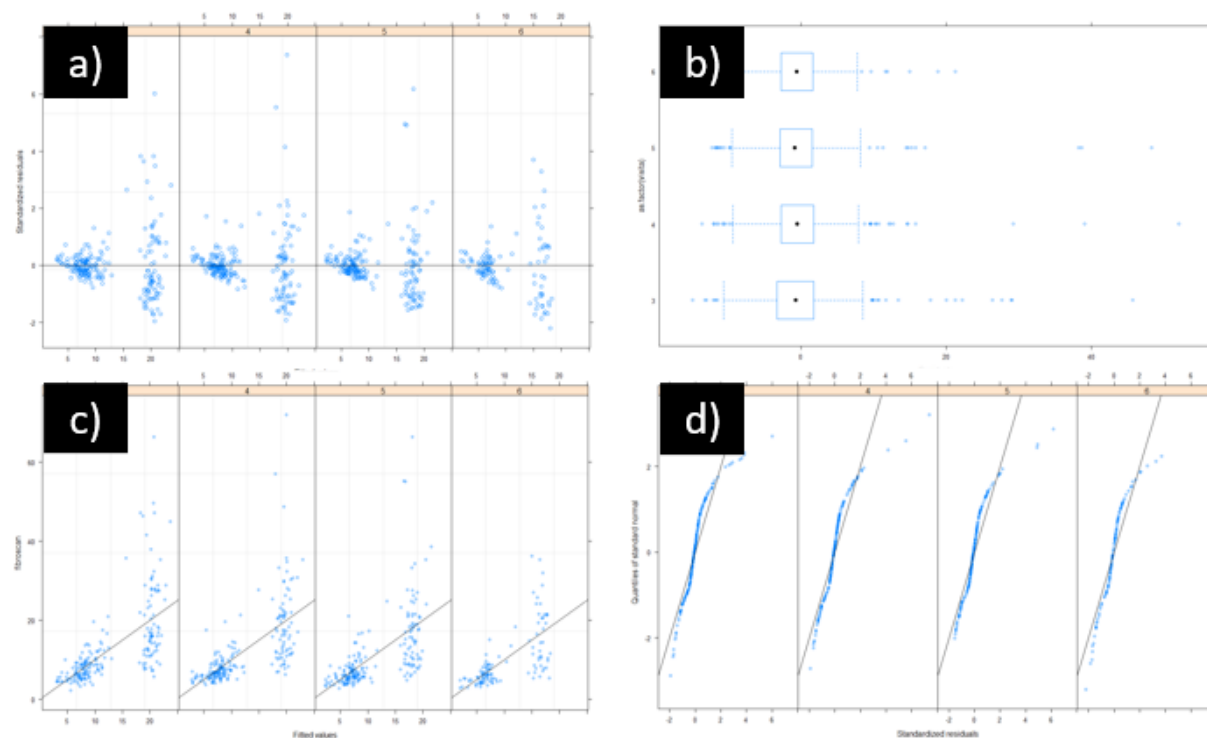


Figura D.1: Gráficos de resíduos para o modelo marginal reduzido do Fibrosan, sendo: a) gráficos dos resíduos padronizados, b) box-plots, c) gráficos dos valores observados versus ajustados e d) gráficos Q-Q normais.

A análise de resíduos do modelo misto inicial foi feita com os gráficos propostos em Singer et al. (2017). A Figura D.2 apresenta alguns desses gráficos para o método Fibrosan, os outros métodos têm um comportamento similar. Para mais detalhes computacionais sobre a construção desses gráficos para modelos mistos veja os arquivos `diag_lme.R` e `residdiag.nlme.R` na documentação do projeto.

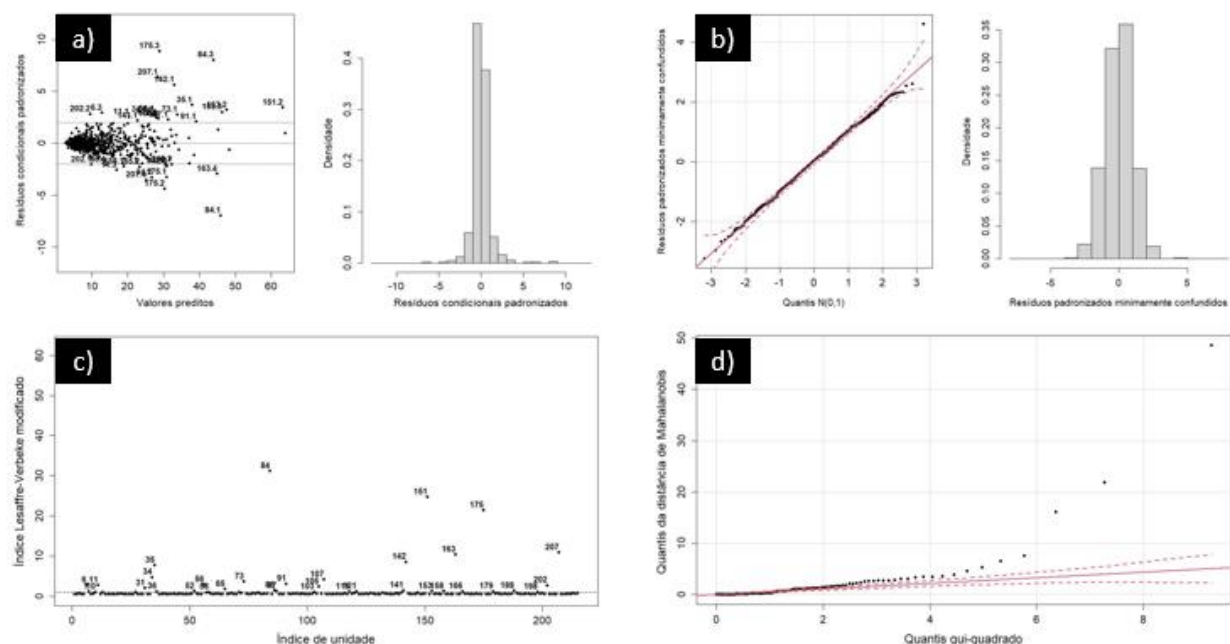


Figura D.2: Gráficos de diagnóstico para o modelo misto inicial do Fibroscan, sendo: a) gráfico do valor ajustado versus resíduo condicional padronizado, b) gráfico para o resíduo padronizado minimamente confundido, c) gráficos do índice de Lesaffre-Verbeke modificado e d) gráfico de quantis da distância de Mahalanobis.

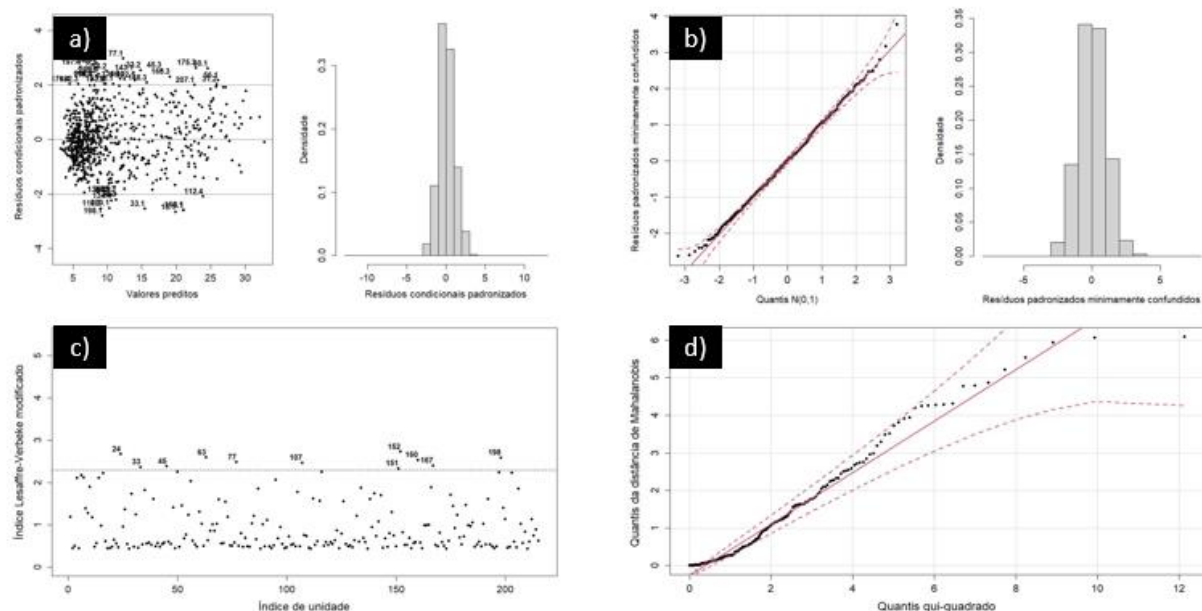


Figura D.3: Gráficos de diagnóstico para o modelo misto final do Fibroscan: a) gráfico do valor ajustado versus resíduo condicional padronizado, b) gráfico para o resíduo padronizado minimamente confundido, c) gráficos do índice de Lesaffre-Verbeke modificado e d) gráfico de quantis da distância de Mahalanobis.

Na análise de resíduos do modelo misto final, reproduzimos os mesmos gráficos anteriores. A Figura D.3 apresenta alguns desses gráficos para o método Fibroscan, os outros métodos têm um comportamento similar.

A análise de resíduos do modelo logístico final foi feita com os gráficos propostos em Paula (2004). A Figura D.4 apresenta alguns desses gráficos. Para mais detalhes computacionais sobre a construção desses gráficos para modelos binomiais veja os arquivos `diag_bino.R` e `envel_bino.R` na documentação do projeto.

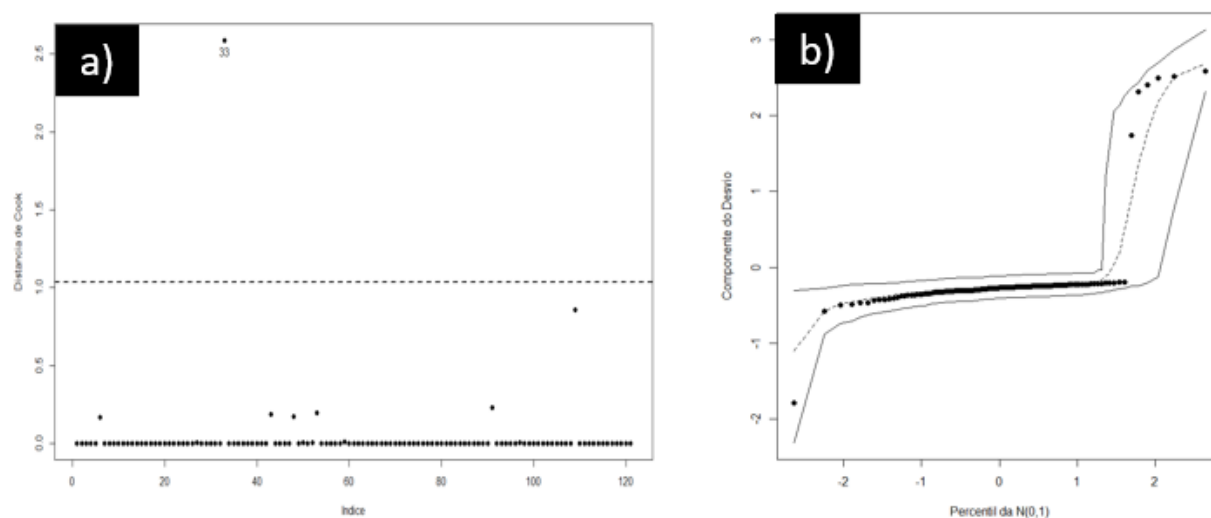


Figura 4: Gráficos de diagnóstico para o modelo binomial: a) gráfico da distância de Cook e b) gráfico do resíduo Componente do Desvio com banda de confiança.

APÊNDICE E

Métodos clínicos e laboratoriais

E.1 Fibroscan

O Fibroscan® emite uma vibração através de um transdutor locado no hipocôndrio direito do paciente. A onda propagada estima a elasticidade do parênquima hepático e os resultados são expressos em Kilopascal (KPa), uma medida de rigidez.

Na Figura E.1, apresentamos um esquema do uso do Fibroscan, em que uma sonda envia um feixe de ultrassom que avalia sua velocidade de propagação em um volume de amostra de parênquima hepático localizado 2,5 cm abaixo do nível da pele. O volume da amostra é um cilindro com um diâmetro de 1 cm e um comprimento de 4 cm.

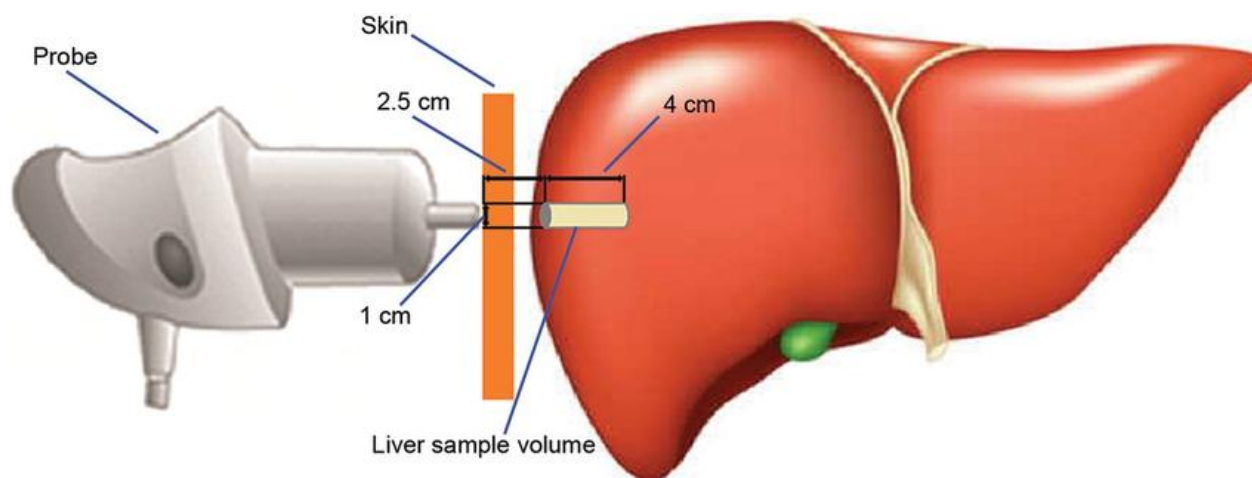


Figura E.1: Esquematização do processo do exame do **Fibroscan** para avaliação da fibrose hepática.

Várias medições repetidas são necessárias para obter uma quantificação confiável da rigidez do fígado. Quanto menor a variação entre essas medições, maior a confiança no exame. Esta é a variável Sucesso do estudo.

Os pontos de corte para a classificação do estágio de fibrose hepática segundo o Protocolo de Condutas de Diretriz Terapêutica (PCDT) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e infecções sexualmente transmissíveis do Ministério da Saúde são:

- **F0/F1:** Fibroscan $\leq 7,1$ KPa, que indica inexistência de fibrose ou fibrose mínima;

- **F2:** Fibroscan entre 7,1 e 9,5 KPa, que indica fibrose leve;
- **F3:** Fibroscan entre 9,5 e 12,5 KPa, que indica fibrose moderada;
- **F3/F4:** Fibroscan entre 12,5 e 15,5 KPa, que indica transição para cirrose;
- **F4:** Fibroscan > 14,5 kPa, que indica cirrose.

E.2 Apri

O Apri (*Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index*) é um método bioquímico indireto que inclui parâmetros de exames rotineiros de acordo com a Fórmula E.1 (para mais detalhes, ver Nascimento, 2017):

$$APRI = \frac{\frac{\text{Valor de AST (UI/L)}}{\text{Limite Superior Normal de AST (UI/L)}}}{\text{Contagem de plaquetas (10}^9\text{)}} \times 100$$

Fórmula E.1: Fórmula para cálculo do escore do **Apri**.

Esse tipo de exame é indicado, preferencialmente, em casos de monoinfecção pelo HCV. A classificação desse escore para avaliação de fibrose hepática é:

- **Apri < 0,5:** Baixa probabilidade de fibrose hepática (F2, F3 ou F4);
- **Apri entre 0,5 e 1,49:** Indeterminação do estágio de fibrose hepática;
- **Apri ≥ 1,5:** Alta probabilidade de fibrose hepática (F3 ou F4).

Já a classificação do Apri para avaliação de cirrose hepática é dada por:

- **Apri < 1,0:** Baixa probabilidade de cirrose (F4);
- **Apri entre 1,0 e 1,49:** Indeterminação do estágio de fibrose hepática;
- **Apri ≥ 2,0:** Alta probabilidade de cirrose (F4).

E.3 Fib4

O Fib4 (*Fibrosis 4*) é um método bioquímico indireto que inclui parâmetros de exames rotineiros de acordo com a Fórmula E.2 (para mais detalhes, ver Nascimento, 2017):

$$Fib4 = \frac{Idade \text{ (anos)} \times AST \text{ (UI/L)}}{Contagem \text{ de plaquetas } (10^9) \times \sqrt{ALT \text{ (UI/L)}}$$

Fórmula E.2: Fórmula para cálculo do escore do **Fib4**.

Esse tipo de exame é indicado, preferencialmente, em casos de monoinfecção pelo HCV. A classificação desse escore para avaliação de fibrose hepática ou cirrose é:

- **Fib4 < 1,45:** Baixa probabilidade de F2, F3 ou F4;
- **Fib4 entre 1,45 e 3,29:** Indeterminação do estágio de fibrose hepática;
- **Fib4 ≥ 3,25:** Alta probabilidade de F3 ou F4.

E.4 Meld

O Meld (*Model for End-Stage Liver Disease*) é um sistema de pontuação utilizado para estimar o tempo de vida e avaliar indicação de transplante hepático. O foco do exame é averiguar se a fibrose está evoluindo para um quadro mais grave. Por esse motivo, não é um exame aplicável para pacientes sem fibrose

A Fórmula E.3 apresenta o cálculo do critério Meld (para mais detalhes, ver Jorge, 2006):

$$Meld = 3,78[Ln \text{ bilirrubina (mg/dL)}] + 11,2[Ln \text{ INR}] + 9,57[Ln \text{ creatinina (mg/dL)}] + 6,43$$

Fórmula E.3: Fórmula para cálculo do **Meld**.

A pontuação do Meld maior ou igual a 15 é uma indicação de hepatopatia grave.

E.5 Child

A classificação de *Child-Pugh* é uma avaliação de critérios clínicos e laboratoriais utilizada para o prognóstico da doença hepática. Essa classificação segue as regras da Tabela E.1:

Tabela E.1: Regras para atribuição dos pontos para o **Child**.

Exames	1 Ponto	2 Pontos	3 Pontos
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	>3
Albumina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	< 2.8
RNI	<1.7	1.7 – 2.2	> 2.2
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada
Encefalopatia	Nenhuma	Grau 1-2	Grau 3-4

Com a categoria do Child, temos os possíveis resultados:

- **Child a5 ou a6:** 5-6 pontos (Cirrose compensada);
- **Child b7, b8 ou b9:** 7-9 pontos (Cirrose descompensada);
- **Child c10:** 10 pontos ou mais (Cirrose descompensada).