

BIANCA PEIXOTO DANTAS

Desempenho dos marcadores biológicos não invasivos indiretos para a avaliação de fibrose hepática em pacientes cronicamente infectados com o vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e coinfectados com o HCV e vírus da imunodeficiência humana

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Orientadora: Profa. Dra. Fátima Mitiko Tengan

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

São Paulo

2022

BIANCA PEIXOTO DANTAS

Desempenho dos marcadores biológicos não invasivos indiretos para a avaliação de fibrose hepática em pacientes cronicamente infectados com o vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e coinfectados com o HCV e vírus da imunodeficiência humana

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Orientadora: Profa. Dra. Fátima Mitiko Tengan

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dantas, Bianca Peixoto

Desempenho dos marcadores biológicos não invasivos indiretos para a avaliação de fibrose hepática em pacientes cronicamente infectados com o vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e coinfectados com o HCV e vírus da imunodeficiência humana (HIV) / Bianca Peixoto Dantas. -- São Paulo, 2022.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientador: Fátima Mitiko Tengan.

Descritores: 1.Hepatite C 2.Hepatite B 3.HIV
4.Fibrose 5.Cirrose 6.Marcador não invasivo 7.Curva
ROC

USP/FM/DBD-105/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico essa dissertação...

*À minha família que é fonte de apoio espiritual, físico e material. Eterna gratidão,
principalmente aos meus pais: Dona Lurdes e Seu Cicero.*

À Helena, minha filha Helena! Motivo maior para eu nunca pensar em desistir.

Ao Sistema Único de Saúde, o nosso SUS! Motivo de orgulho e luta.

À pesquisa científica, aos estudantes e aos professores!

À todas as mulheres! Pelo poder, força e amor!

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Fátima Mitiko Tengan pela oportunidade, paciência, aprendizado e carinho.

À toda equipe do LIM-47, principalmente à Mariana Cavalheiro Magri, Caroline Manchiero, Arielle Nunes, Thamiris Prata pela amizade, alegrias, apoio e sustentação nestes últimos anos desafiadores e ao Prof. Dr. Antonio Alci Barone por ser uma fonte de inspiração.

À Profa. Dra. Gerusa Maria Figueiredo, ao Prof. Dr. Edson Abdala e ao Prof. Dr. Evandro Sobroza de Mello, membros do meu exame de qualificação, agradeço pelos ensinamentos oferecidos e fundamentais para a minha formação.

Ao HC-FMUSP pelo acolhimento e por toda maturidade profissional e pessoal que adquiri nestes últimos 15 anos. Principalmente à Dra. Christiane Pereira Gouvea que com sua atenção possibilitou a realização dessa dissertação.

Agradeço aos encontros e reencontros desta vida! Que eu esteja atenta para aprender e também para ensinar.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de Figuras e Gráficos

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

Introdução	18
1.2 Vírus da Hepatite B	19
1.2.1 Variação Genética do HBV	20
1.2.2 Epidemiologia e Prevenção	20
1.2.3 Transmissão	21
1.2.4 História Natural	21
1.2.5 Diagnóstico	23
1.2.6 Tratamento	23
1.3 Vírus da Hepatite C	24
1.3.1 Epidemiologia do vírus da hepatite C	25
1.3.2 Distribuição dos genótipos pelo mundo	25
1.3.3 Transmissão	26
1.3.4 História natural	26
1.3.5 Diagnóstico	28
1.3.6 Tratamento	28
1.4 Infecção crônica pelo vírus da hepatite C concomitante com o vírus da imunodeficiência humana	28
1.5 Avaliação da fibrose hepática através de método invasivo	30

1.6 Avaliação da fibrose hepática através de métodos não invasivos	31
1.6.1 Marcadores biológicos não patenteados	34
1.6.2 Marcadores biológicos patenteados	38
2. Justificativa	40
3. Objetivo geral	41
3.1 Objetivos específicos	41
4. Métodos	42
4.1 Seleção da casuística	42
4.1.1 Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B	42
4.1.2 Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C	43
4.1.3 Pacientes com infecção crônica pelo vírus hepatite C concomitante com o vírus da imunodeficiência humana	43
4.2 Coleta de dados	44
4.3 Análise dos dados coletados	47
4.4 Aspectos Éticos	47
5. Resultados	48
A. Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B	48
B. Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C	80
C. Pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana.	106
6. Discussão	139
A. Infecção crônica pelo HBV	139
B. Infecção crônica pelo HCV	145
C. Infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana.	151

7. Conclusões	157
8. Referências Bibliográficas	159
APÊNDICE A - Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B	172
APÊNDICE B - Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C	236
APÊNDICE C - Pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana	300
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	366
ANEXO B - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP	369

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HBc	Anticorpos totais contra o core do vírus hepatite B
Anti-HBcIgM	Anticorpos IgM contra o core do vírus da hepatite B
Anti HBe	Anticorpo contra o antígeno “e” do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo anti antígeno de superfície da hepatite B
AST	Aspartato aminotransferase
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
Core	Núcleo
Cutoff	Ponto de corte
DAA	<i>Direct-acting antiviral</i> ou Antiviral de ação direta
dL	Decilitro
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> ou ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
EIA	Ensaio imunoenzimático
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> ou ensaio de imunoabsorção enzimática
et al.	E colaboradores
GGT	Gama glutamil transferase
g/dL	grama por decilitro
HBeAg	Antígeno “e” do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície da hepatite B
HBV	<i>Hepatitis B virus</i> ou Vírus da hepatite B
HCC	Hepatocarcinoma celular
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCV	<i>Hepatitis C virus</i> ou Vírus da hepatite C
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> ou Vírus da imunodeficiência humana
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IC	Intervalo de confiança
IFN	Interferon
IL28B	Interleucina 28 B
INR	<i>International normalized ratio</i> - Relação normalizada internacional
IMC	Índice de massa corpórea

kDa	Kilodalton
Mg	Miligrama
mL	Mililitro
OR	<i>Odds ratio</i>
ORF	<i>Open Reading Frame</i> ou Fase aberta de leitura
p	Nível de significância estatística
pb	Pares de bases
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> ou Reação em cadeia pela polimerase
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> ou Ácido ribonucléico
RVS	Resposta virológica sustentada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTR	<i>Untranslated region</i> ou Região não traduzida
μL	microlitro
U/L	Unidades por litro
>	Maior
≥	Maior ou igual
<	Menor
≤	Menor ou igual
3'	Região carboxi-terminal do ácido nucléico
5'	Região amino-terminal do ácido nucléico

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 - Representação esquemática da organização genômica do HBV	19
Figura 2 - Representação esquemática da organização genômica do HCV	24
Figura 3 - Árvore filogenética do HCV	25
Figura 4 - Representação gráfica da curva ROC mostrando a relação da sensibilidade e especificidade	33
Figura 5 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com infecção pelo HBV	53
Figura 6 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose grau 1 (F1) de pacientes com infecção pelo HBV	57
Figura 7 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose grau 2 (F2) de pacientes com infecção pelo HBV	61
Figura 8 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose grau 3 (F3) de pacientes com infecção pelo HBV	65
Figura 9 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose grau 4 (F4) de pacientes com infecção pelo HBV	69
Figura 10 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose significativa (F234) de pacientes com infecção pelo HBV	73
Figura 11 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose avançada (F34) de pacientes com infecção pelo HBV	77
Figura 12 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 0 (zero) causada na infecção pelo HCV	86
Figura 13 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 1 causada na infecção pelo HCV	89
Figura 14 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 2 causada na infecção pelo HCV	92
Figura 15 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 3 causada na infecção pelo HCV	95

Figura 16 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 4 causada na infecção pelo HCV	98
Figura 17 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática significativa (F234) causada na infecção pelo HCV	101
Figura 18 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática avançada (F34) causada na infecção pelo HCV	104
Figura 19 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 0 causada na infecção pelo HCV/HIV	112
Figura 20 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 1 causada na infecção pelo HCV/HIV	116
Figura 21 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 2 causada na infecção pelo HCV/HIV	120
Figura 22 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 3 causada na infecção pelo HCV/HIV	124
Figura 23 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 4 causada na infecção pelo HCV/HIV	128
Figura 24 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática significativa em pacientes com infecção pelo HCV/HIV	132
Figura 25- Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática avançada em pacientes com infecção pelo HCV/HIV	136

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relação entre o resultado de um teste diagnóstico/rastreamento e a ocorrência de uma doença	45
Tabela 2 - Características demográficas e laboratoriais dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, de acordo com o grau de fibrose hepática avaliado pela escala Metavir	49
Tabela 3 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose grau 0 nos pacientes com infecção pelo HBV	52
Tabela 4 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 1 em pacientes com infecção pelo HBV	55
Tabela 5 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose grau 2 nos pacientes com infecção pelo HBV	59
Tabela 6 - Desempenho da comparação dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok nos pacientes com diagnóstico de fibrose hepática grau 3 do grupo F3 com em pacientes com infecção pelo HBV	63
Tabela 7 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok nos pacientes do grupo F4 com HBV	68
Tabela 8 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok nos pacientes do grupo F234 com HBV	72
Tabela 9 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok nos pacientes do grupo F34 com HBV	76
Tabela 10 - Acurácia dos marcadores não invasivos para avaliação dos diferentes graus de fibrose hepática em pacientes com infecção pelo HBV	79
Tabela 11 - Características demográficas e laboratoriais dos 301 pacientes com infecção crônica pelo HCV, de acordo com o grau de fibrose hepática avaliado pela classificação METAVIR	80
Tabela 12 - Performance dos marcadores não invasivos APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau zero nos pacientes com infecção pelo HCV	84
Tabela 13 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 1 em pacientes com infecção pelo HCV	88
Tabela 14 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 2 em pacientes com infecção pelo HCV	91
Tabela 15 - Performance dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 3 em pacientes com infecção pelo HCV	94

Tabela 16 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 4 em pacientes com infecção pelo HCV	97
Tabela 17 - Performance dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática significativa (F234) nos pacientes com infecção pelo HCV	100
Tabela 18 - Performance dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose avançada (F34) em pacientes com infecção pelo HCV	103
Tabela 19 - Desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de graus de fibrose hepática em pacientes com infecção pelo HCV	105
Tabela 20 - Características demográficas e laboratoriais dos pacientes com infecção crônica pela hepatite C concomitante com o vírus da imunodeficiência humana adquirida, de acordo com o grau de fibrose hepática pela escala METAVIR	107
Tabela 21 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok para a avaliação de fibrose grau zero dos pacientes com infecção por HCV/HIV	111
Tabela 22 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok para a avaliação de fibrose hepática grau 1 dos pacientes com HCV/HIV	115
Tabela 23 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok para a avaliação de fibrose grau 2 dos pacientes com HCV/HIV	119
Tabela 24 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok na avaliação de fibrose grau 3 dos pacientes com infecção pelo HCV/HIV	123
Tabela 25 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok na avaliação de fibrose grau 4 dos pacientes com infecção pelo HCV/HIV	127
Tabela 26 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok na avaliação de fibrose significativa dos pacientes com infecção pelo HCV/HIV	131
Tabela 27 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok na avaliação de fibrose avançada dos pacientes com infecção pelo HCV/HIV	135
Tabela 28 - Desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de graus de fibrose hepática em pacientes com infecção pelo HCV/HIV	138
Tabela 29 - Área sob a curva ROC e cutoff dos marcadores não invasivos em diferentes regiões do mundo nos pacientes com HBV	143
Tabela 30 - Área sob a curva ROC e cutoff dos marcadores não invasivos em diferentes regiões do mundo nos pacientes com HCV	148

RESUMO

Dantas BP. *Desempenho dos marcadores biológicos não invasivos indiretos para avaliação de fibrose hepática em pacientes cronicamente infectados com o vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e com infecção concomitante com o vírus da imunodeficiência humana [dissertação]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A lesão no fígado quando persistente pode levar à doença hepática crônica, cirrose e hepatocarcinoma (HCC). As hepatites virais causaram globalmente 1,34 milhões de mortes em 2015. No ano de 2019, o vírus da hepatite C (HCV) pelo mundo causou a morte de aproximadamente 820 mil e, o vírus da hepatite B (HBV) 290 mil pessoas, e as principais causas foram a cirrose e o HCC. O estudo anatomopatológico de fragmento hepático é o padrão ouro para avaliar e acompanhar o grau de fibrose nos pacientes com doença hepática. Novos métodos estão sendo desenvolvidos, tais como os marcadores não invasivos para avaliar a fibrose hepática. Os marcadores biológicos não invasivos indiretos são práticos, porém precisam ser validados com amostras de pacientes de outras regiões do mundo, além daquelas em que foram desenvolvidos. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho dos marcadores não invasivos indiretos (APRI, FIB-4, Forns, Lok, GUCI e FibroIndex) para a fibrose hepática, comparando-os ao estudo anatomopatológico do fragmento hepático. **Métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo de revisão de prontuário de pacientes atendidos no Ambulatório da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP. O resultado do estudo anatomopatológico do fragmento hepático pela classificação METAVIR foi utilizado para avaliar o desempenho dos marcadores não invasivos selecionados (APRI, FIB-4, Forns, Lok, GUCI e FibroIndex) em três grupos de pacientes: pacientes com infecção crônica pelo HBV, HCV e coinfeção HIV/HCV. O poder discriminativo de cada marcador foi comparado aos dados obtidos pelo estudo anátomo-patológico do fragmento hepático. Foram feitas análises do desempenho do marcador através do cálculo da sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positivo e negativo e pela construção de curvas ROC (receiver operator characteristic) para a mensuração da área sob a curva (AUROC), demonstrando o poder discriminativo de cada marcador. **Resultados:** Dos marcadores não invasivos testados para o diagnóstico de lesão hepática relacionada ao HBV, o desempenho satisfatório (considerada quando AUROC >0,8) para a fibrose avançada foi verificado pelo FibroIndex com AUROC de 0,809 e, para o diagnóstico de cirrose hepática o FibroIndex, APRI e GUCI foram considerados satisfatórios (AUROC de 0,855; 0,798 e 0,792, respectivamente). Para o diagnóstico de lesão

hepática relacionada ao HCV, a fibrose significativa pode ser atendida pelos marcadores APRI (AUROC 0,804), GUCI (AUROC 0,805) e FIB-4 (AUROC 0,787). A AUROC satisfatória para avaliar a fibrose avançada foi verificada pelos marcadores APRI (0,833), FIB-4 (0,831), GUCI (0,833), FibroIndex (0,828) e pelo Forns (0,831) e para a presença de cirrose em nosso estudo, foi através do FIB-4 (0,922), FibroIndex (0,918), Forns (0,902), APRI (0,898), GUCI (0,898) e o LOK (0,841). Para o diagnóstico de lesão hepática relacionada à infecção concomitante pelo HCV/HIV a presença de fibrose significativa apresentou AUROCs satisfatórias com os marcadores GUCI (AUROC 0,83) e o APRI (AUROC 0,82). No diagnóstico de fibrose avançada foram: GUCI (AUROC 0,88), FibroIndex (AUROC 0,87), APRI (AUROC 0,861), LOK (AUROC 0,86) e o FIB-4 (AUROC 0,85). E no diagnóstico de cirrose o marcador LOK (AUROC 0,94), FIB-4 (AUROC 0,91), FibroIndex (AUROC 0,89), GUCI (AUROC 0,88), APRI (AUROC 0,86) e Forns (AUROC 0,86) se destacaram para diagnosticar estes pacientes.

Conclusão: Este estudo concluiu que a avaliação da fibrose hepática, pelos marcadores não invasivos indiretos, é útil e pode ser realizada para os pacientes com hepatite B e C, e para aqueles coinfectados com HCV/HIV. Porém, validações são necessárias para adequar os valores dos pontos de corte para cada população.

Descritores: Hepatite C, Hepatite B, HIV, Fibrose, Cirrose, Curva ROC.

ABSTRACT

Dantas BP. *Performance of non-invasive indirect biological markers for liver fibrosis assessment in patients chronically infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus and coinfecting with HCV and human immunodeficiency virus [dissertation]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introduction: Persistent liver injury can lead to chronic liver disease, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Viral hepatitis caused 1.34 million deaths globally in 2015.

The hepatitis C virus (HCV) caused the death of approximately 290,000 individuals and the hepatitis B virus (HBV) of approximately 820,000 individuals worldwide in 2019, and the main causes were cirrhosis and HCC. The anatomopathological study of liver fragments is the gold standard to assess, track and follow up the fibrosis stages in patients with liver disease. New methods are being developed, such as non-invasive biomarkers to assess liver fibrosis. Non-invasive indirect biomarkers are practical, but need to be validated with patient samples from other regions of the world, in addition to those in which they were developed. **Objective:** The

aim of this study was to evaluate the performance of non-invasive indirect biomarkers (APRI, FIB-4, Forns, Lok Index, GUCI and FibroIndex) by comparing them with the anatomopathological study of the liver fragment in the assessment of liver fibrosis stage, in patients chronically infected with HBV, HCV and HIV/HCV coinfection. **Methods:** A retrospective study with medical records review of patients was conducted at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). The result of the anatomopathological study of the liver fragment, evaluated by the METAVIR classification, was assumed as the gold standard. We evaluated the performance of selected non-invasive markers (APRI, FIB-4, Forns, Lok Index, GUCI and FibroIndex) in three groups of patients: patients with chronic hepatitis B virus infection, patients with hepatitis C virus infection and patients with HIV/ HCV coinfection. The discriminative power of each marker was compared to the data obtained by the anatomopathological study of the liver fragment. The diagnostic performance of the markers was evaluated by sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios and by building receiver operator characteristic (ROC) curves to measure the area under the curve (AUROC); and finally, demonstrating the discriminative power of each marker. **Results:** Of the non-invasive markers tested for the diagnosis of HBV-related liver injury, satisfactory performance (considered when AUROC >0.8) for advanced fibrosis was verified by FibroIndex with an AUROC of 0.809 and, for the diagnosis of liver cirrhosis by

FibroIndex, APRI and GUCI was 0.855, 0.798 and 0.792, respectively. For the diagnosis of HCV-related liver injury, significant fibrosis (considered when AUROC >0.8) was verified by APRI (AUROC 0.804), GUCI (AUROC 0.805) and FIB-4 (AUROC 0.787) markers. An AUROC satisfactory to evaluate advanced fibrosis was verified by APRI (0.833), FIB-4 (0.831), GUCI (0.833), FibroIndex (0.828) and Forns (0.831) markers and, for the presence of cirrhosis by FIB-4 (0.922), FibroIndex (0.918), Forns (0.902), APRI (0.898), GUCI (0.898) and LOK (0.841). For the diagnosis of liver injury related to concomitant HCV/HIV infection, the presence of significant fibrosis showed satisfactory AUROCs by GUCI (AUROC 0.83) and APRI (AUROC 0.82) markers. For the diagnosis of advanced fibrosis, the markers that indicated AUROCs > 0.8 (satisfactory performances) were GUCI (AUROC 0.88), FibroIndex (AUROC 0.87), APRI (AUROC 0.861), LOK (AUROC 0.86) and FIB-4 (AUROC 0.85). And for the diagnosis of cirrhosis the markers LOK (AUROC 0.94), FIB-4 (AUROC 0.91), FibroIndex (AUROC 0.89), GUCI (AUROC 0.88), APRI (AUROC 0.86) and Forns (AUROC 0.86) stood out to diagnose these patients. **Conclusion:** This study concluded that hepatic fibrosis assessment by non-invasive indirect markers proved to be useful and can be performed for patients with hepatitis B and C, and for those coinfecting with HCV/HIV. However, validations are necessary to adjust the cut-off values for different populations.

Keywords: Hepatitis C, Hepatitis B, HIV, Fibrosis, Cirrhosis, ROC curve.

1. INTRODUÇÃO

A lesão no fígado ocasiona uma cascata de eventos inflamatórios e a inflamação crônica leva à ativação de células estreladas, que é reconhecida como a linhagem celular mais importante no desenvolvimento da fibrose hepática, que por sua vez se diferencia em miofibroblastos, capaz de aumentar a produção de matriz extracelular e a formação da fibrose hepática. A fibrogênese é capaz de preservar a integridade do tecido, porém a fibrose crônica sustentada pode se tornar patogênica, levando à doença hepática crônica, cirrose e suas complicações associadas (Tanwar et al., 2020).

A cirrose é ocasionada pela excessiva estimulação da fibrogênese por períodos longos que pode resultar em encapsulamento hepático e/ou substituição do parênquima hepático lesionado por cicatriz colagenosa. Histologicamente se apresenta como nódulos regenerativos cercado de bandas fibrosas, e através de septos fibróticos se ligam em outros espaços porta, formando ilhas de hepatócitos, diminuindo a perfusão hepática, levando à hipertensão e doença terminal hepática. A cirrose aumenta o risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma (HCC) com incidência de até 30% em um período de 5 anos (Schuppan e Afdhal, 2008). O diagnóstico da cirrose é feito pela presença das complicações existentes nesta doença, que pode ficar por anos silenciosa. A sintomatologia clínica incluem: sangramento de varizes, ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia e morte (Tanwar et al., 2020).

O hepatocarcinoma é o terceiro câncer primário mais prevalente relacionado à morte, depois do câncer de pulmão e estômago. Os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento do HCC são o vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), consumo excessivo de álcool, consumo de alimentos contaminados com aflatoxina B e doença hepática não alcoólica (Ozakyol, 2017).

Em estudo brasileiro analisando dados do departamento de tecnologia da informação do sistema único de saúde (DATASUS) do período entre 2001 e 2009, constatou que a doença hepática foi a responsável por 3,34% das mortes avaliadas no Brasil. Destes 71,44% eram do sexo masculino e a idade média no óbito foi de 58,1 anos. A principal causa de admissão hospitalar e de mortalidade por doença hepática foi a cirrose (Nader et al., 2014).

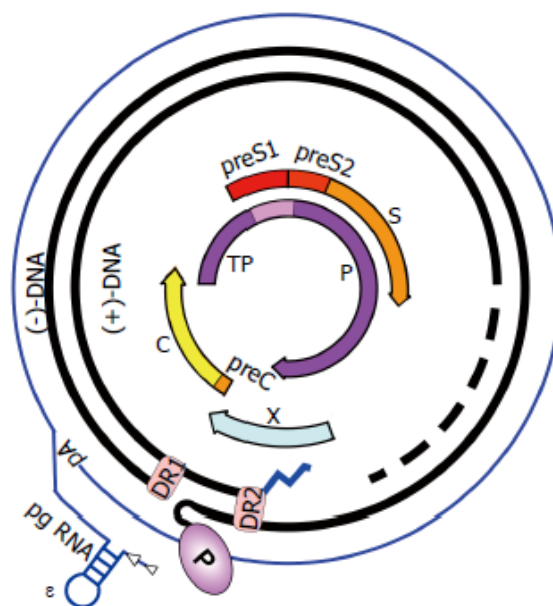
Globalmente, as hepatites virais causaram 1,34 milhões de mortes em 2015 (WHO, 2017). No ano de 2019 o HCV causou a morte de aproximadamente 290 mil pessoas e o HBV 820 mil pelo mundo, e as principais causas foram a cirrose e o HCC (WHO, 2021).

A Organização mundial da saúde (OMS), no ano de 2016, lançou o documento “*Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021: Towards Ending Viral Hepatitis*” – “Estratégia Global do Setor de Saúde sobre Hepatite Viral 2016–2021: Rumo ao Fim da Hepatite Viral” (WHO, 2016) que estabeleceu estratégias para alcançar a eliminação das hepatites B e C até 2030, propondo a redução em 90% de novas infecções pelos vírus hepatotrópicos e redução em 65% dos óbitos devido a esses vírus. No Brasil, a implantação dessa estratégia, que tem como objetivos aumentar o acesso à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento das hepatites virais e teve início em 2017 (Brasil, 2018a).

1.2 Vírus da Hepatite B

O vírus da hepatite B (HBV) é hepatotrópico e envelopado. Pertence ao gênero *Orthohepadnavirus* e à família *Hepadnaviridae*. A conformação genômica é parcialmente circular e relaxada (rcDNA), com material genético de ácido desoxiribonucléico (DNA) contendo 3,2 quilobases (**Figura 1**). É composto por quatro fases de leitura aberta (ORF) que codificam 7 proteínas: HBeAg (antígeno “e” do HBV), HBcAg (antígeno “core ou central” que é uma proteína do capsídeo viral), HBV Pol/RT (polimerase com atividade transcriptase reversa), PréS1/PréS2/HBsAg (glicoproteínas de envelope de superfície pequena, média e grande), e HBx (antígeno “x”, regulador da transcrição, necessário para o início da infecção pelo HBV (Seeger e Mason, 2015; Tong e Reville, 2016).

Figura 1 - Representação esquemática da organização genômica do HBV



Após a entrada nos hepatócitos, o nucleocapsídeo é transportado para o núcleo da célula infectada para liberar o rcDNA que será convertido em DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), que servirá de molde de transcrição para todos os transcritos virais que são traduzidos nas diferentes proteínas virais (Lucifora e Protzer, 2016).

A integração do genoma viral no hepatócito pode ocorrer aleatoriamente e isto é um dos mecanismos importantes envolvidos na transformação de hepatócitos (Levrero e Zucman-Rossi, 2016).

A infecção crônica por HBV envolve um processo de interação entre replicação viral e resposta imune do indivíduo infectado e apesar da infecção presente, não serão todos os indivíduos que desenvolverão “infecção ou hepatite” crônica por HBV. É necessário monitorar os indivíduos através das análises séricas dos marcadores do HBV incluindo: HBsAg, HBeAg, anti-HBe e HBV-DNA e marcadores para avaliar a doença hepática: Alanina aminotransferase (ALT), marcadores não invasivos de fibrose (elastografia ou biomarcadores) ou biópsia hepática (EASL, 2017).

1.2.1 Variação genética do HBV

O genoma viral possui mutações nos indivíduos infectados chamados de quasispécies. A interação entre o vírus, o hepatócito e a resposta imune ou tratamento antiviral conduzem ao surgimento de mutantes do HBV que tem a capacidade de escapar de respostas imunes ou tratamentos. A análise nucleotídica do genoma identificou dez genótipos que são identificados com as letras A, B, C, D, E, F, G, H, I e J (Tong e Revill, 2016; Kramvis, 2014).

No Brasil os genótipos A e F são os mais prevalentes (Sunbul, 2014).

1.2.2 Epidemiologia e Prevenção

A prevalência estimada foi de 3,5% em 2016, com 257 milhões de pessoas com infecção crônica pelo HBV no mundo. Ela é definida pela presença do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) detectado ou positivo (Hutin et al, 2018).

A prevalência global varia de 0,7% nas Américas e em regiões com alta endemicidade localizam-se no Pacífico Ocidental e na África subaariana, com mais de 6% da população HBsAg positivo (WHO, 2018).

A vacina é uma importante estratégia para a eliminação da hepatite B e para diminuir a incidência de câncer hepático e, no Brasil ela foi implementada em 1998 no calendário vacinal do Ministério da Saúde para todos os recém nascidos. A organização mundial da saúde (OMS) recomenda que se aplique a primeira dose da vacina até 24 horas após o nascimento para a prevenção da transmissão perinatal e que esta se repita em mais duas doses para o reforço e com isto confere aos pelo menos 95% dos lactentes quantidades suficientes de anticorpos anti-HBs para a sua proteção (WHO, 2015).

1.2.3 Transmissão

A maioria da transmissão do HBV ocorreu no período perinatal, por exposição na infância e na imigração para áreas de alta endemicidade. A forma de transmissão do vírus da hepatite B em áreas de alta endemicidade ocorre pela transmissão perinatal (da mãe para o filho) e na transmissão horizontal (sangue infectado). Pode ocorrer através de agulhas contaminadas, tatuagens, piercings e exposição a sangue e fluidos corporais infectados, como saliva, fluidos menstruais, vaginais, seminais e o uso de drogas. A transmissão sexual é a mais prevalente entre os não vacinados com múltiplos parceiros sexuais (WHO, 2021).

1.2.4 Historia Natural

A infecção pelo HBV pode ser apresentada na forma aguda e crônica. O período de incubação ocorre entre 50 a 180 dias. Na forma aguda apresenta sintomas inespecíficos e há elevação gradativa dos níveis de ALT e aspartato aminotransferase (AST) decorrentes da lesão do hepatócito. O marcador sorológico do início da infecção é o IgM anti HBc e, o HBsAg e o HBeAg podem ser detectáveis. A forma crônica é caracterizada pela presença do HBsAg por período igual ou maior que 6 meses e pode ser classificada em 5 fases de acordo com a classificação da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL, 2017). E as fases não são necessariamente sequenciais:

Fase 1 - Infecção crônica HBV com HBeAg positivo (antigo imunotolerante)

Altos níveis de DNA HBV e ALT dentro da normalidade, mínimo ou nenhuma necroinflamação ou fibrose. A perda espontânea do HBeAg é muito baixa. Possui alta capacidade de transmissão.

Fase 2 – Hepatite B crônica com HBeAg positivo

Altos níveis de DNA HBV e ALT. Moderada ou severa necroinflamação e acelerada progressão para a fibrose. Pode ocorrer após anos na fase 1 e muitos podem atingir a soroconversão do HBeAg (anti HBe), supressão DNA HBV e entrarem na fase HBeAg negativa.

Fase 3 – Infecção crônica do HBV com HBeAg negativo (antigo portador inativo)

Presença de anti HBe, indetectável ou baixos níveis de DNA HBV, ALT dentro da normalidade. Atividade necroinflamatória e fibrose mínimas. Há baixo risco de progressão para a cirrose ou HCC e por ano 1 a 3% podem soroconverter para anti-HBs e/ou indetectar o HBsAg.

Fase 4 – Hepatite B crônica com HBeAg negativo

Geralmente com anti-HBe detectável, DNA HBV e ALT flutuantes ou elevados. Presença de necroinflamação e fibrose. Pode ocorrer a presença de mutações na região pré-core e core que prejudicam a expressão do HBeAg. Esta fase está associada a baixas taxas de remissão espontânea da doença.

Fase 5 – Fase HBsAg negativa (infecção oculta pelo HBV)

Presença de anti-HBc com ou sem anti-HBs. Alanina aminotransferase normais e geralmente DNA HBV indetectável,

A imunossupressão pode levar a reativação do HBV e se a cirrose se desenvolveu antes da perda do HBsAg é necessário acompanhar estes pacientes, pois há risco de HCC (EASL, 2017)

Existe uma maior progressão da hepatite B crônica quando a aquisição viral ocorre na primeira infância (Lung-Yi, 2020). A transmissão adquirida no primeiro ano de vida, que ocorre principalmente na transmissão perinatal, pode se tornar crônica em 90% dos casos. Em crianças com idade entre 1 a 5 anos o HBV pode cronificar em 30% dos casos, e esta taxa é menor que 5% em crianças maiores ou adultos. A incidência de cirrose em 5 anos nos portadores crônicos do HBV não tratados, varia de 8 a 20%. E com a presença de cirrose este risco acumulado de descompensação hepática é de 20%. O risco anual de HCC entre os cirróticos é de 2 a 5% (Raffetti et al., 2016).

1.2.5 Diagnóstico

O diagnóstico pode ser realizado através de testes sorológicos por ELISA- ensaio imunoenzimático ou por RIE- radioimunoensaio para identificar no soro dos indivíduos os antígenos (HBsAg e HBeAg) e anticorpos em resposta à infecção (anti-HBc, anti-HBe e anti HBs). E existem os testes moleculares que podem detectar de forma qualitativa ou quantitativa a presença do DNA-HBV. A imunohistoquímica é capaz de identificar nos tecidos hepáticos os antígenos HBsAg e HBcAg (Zuckerman et al., 2014).

1.2.6 Tratamento

O tratamento é capaz de reduzir o risco de complicações relacionadas ao fígado, interromper ou até reverter a progressão da doença (Gish et al., 2015; Marcellin et al., 2013; Peng et al., 2012)

O tratamento para a hepatite B procura atingir a “cura funcional do HBV”. Ela é definida como ausência do HBsAg em duas ocasiões com pelo menos 6 meses de intervalo com ou sem anti-HBs e com o DNA-HBV indetectável (Cornberg M et al., 2020). A perda de HBsAg e a não detecção sustentada de DNA-HBV reduzem o risco de hepatocarcinoma, quando comparada à supressão do DNA viral sem a perda do HBsAg (Maini e Pallett, 2018; Gehring e Protzer, 2019).

Os medicamentos atualmente utilizados, eficazes e bem tolerados, são: Tenofovir disoproxilfumarato, Tenofovir alafenamida e Entecavir. O Tenofovir disoproxilfumarato e o Entecavir podem ser encontrados como medicamentos genéricos com baixo custo na maior parte do mundo e o Tenofovir alafenamida possui menos efeito adverso com maior proteção em relação à densidade óssea e função renal, quando comparado ao Tenofovir disoproxilfumarato, embora sejam igualmente eficazes (Agarwal et al., 2018). Tais medicamentos mostram-se úteis em reduzir a progressão para a cirrose, insuficiência hepática e hepatocarcinoma (EASL, 2017; Terrault et al., 2016; Terrault et al., 2018).

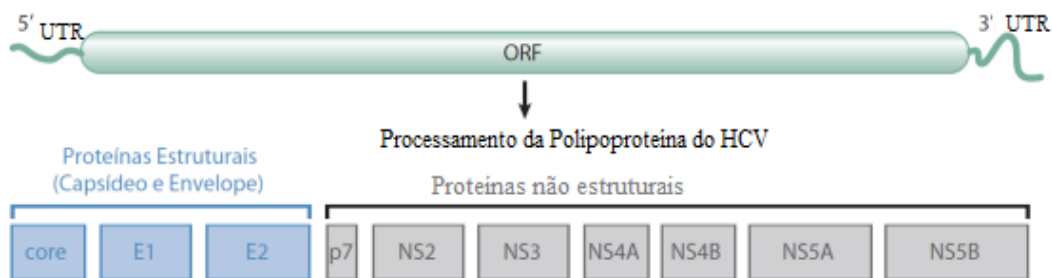
O Peg-Interferon é outro medicamento aprovado para tratamento do HBV. Apresenta altas taxas de eliminação do HBsAg em especial nos genótipos A e B, porém a eliminação sustentada após 5 anos está presente em menos de 20% dos pacientes, e seu uso é limitado por apresentar efeitos colaterais (Pavlovic et al., 2019).

1.3 Vírus da Hepatite C

A hepatite C é causada pelo vírus da hepatite C (HCV) e é caracterizada pela inflamação do fígado, sendo considerada a maior causadora de doença crônica do fígado e de transplante hepático em todo o mundo (Lavanchy, 2011; El-Shamy, 2012).

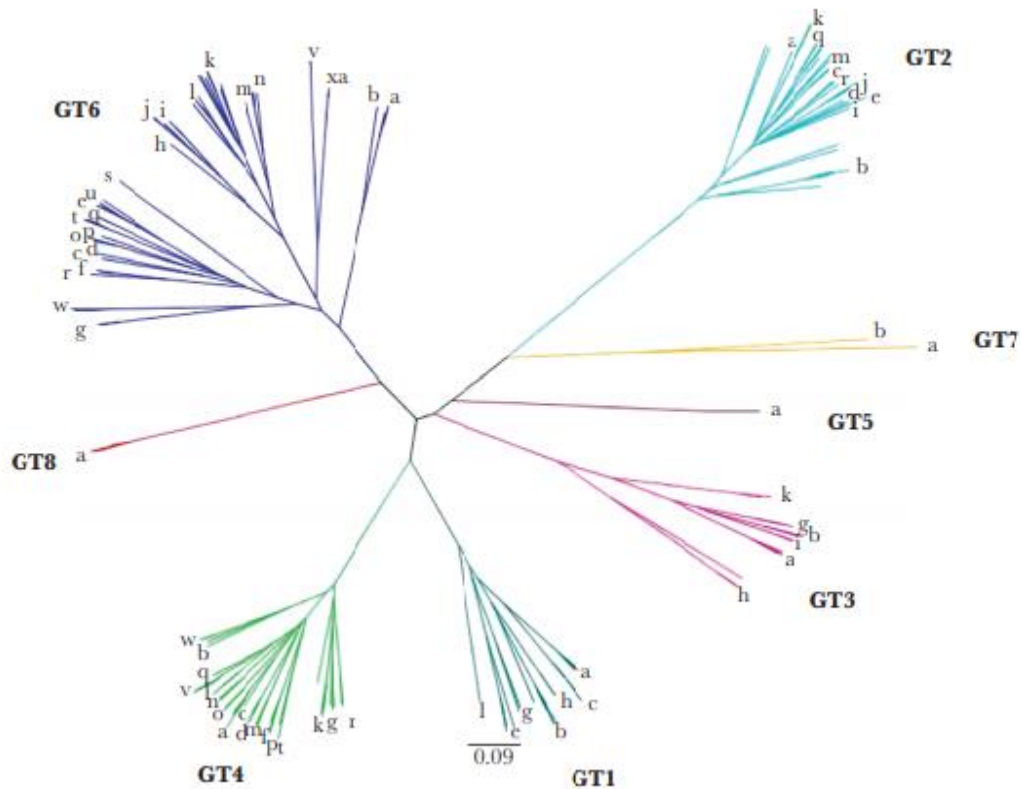
O vírus da hepatite C, descrito inicialmente como hepatite não A e não B, foi identificado em 1989 por Choo e colaboradores (Choo et al., 1989). Pertence ao gênero *Hepacivirus* e família *Flaviviridae*, com diâmetro de 55 a 65 nanômetros. O genoma viral possui 9400 nucleotídeos, sendo de fita simples de RNA com polaridade positiva (Kim et al., 2013), apresentando duas regiões que são altamente conservadas e não codificadoras (UTR) denominadas de regiões 5' e 3'. Entre as regiões não codificadoras existe uma longa fase de leitura aberta “open reading frame” (ORF) que codifica um polipeptídeo de aproximadamente 3000 aminoácidos que é clivado em proteínas estruturais e não estruturais. As proteínas estruturais são divididas em core, proteínas do envelope E1 e E2. As proteínas não estruturais são NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B que são utilizadas para a replicação e regulação viral (**Figura 2**) (Hoffman e Liu, 2011).

Figura 2 - Representação esquemática da organização genômica do HCV.



Fonte: Adaptado de Rice, 2011.

O HCV possui variabilidade genética na estrutura do seu RNA denominada de genótipos. Estes genótipos estão indentificados por números, e existem oito genótipos de HCV descritos; possuem uma variabilidade genética de 30-35% entre si e 86 subtipos descritos e identificados por letras com uma variabilidade de 15-25% (**Figura 3**) (Borgia et al., 2018).

Figura 3 - Árvore filogenética do HCV

Fonte : adaptado de Borgia et al., 2018

1.3.1 Epidemiologia do vírus da hepatite C

A prevalência da infecção pode variar de menos de 1% para mais de 10%, em diferentes regiões do mundo (Lavanchy, 2009). Aproximadamente 58 milhões de pessoas estão mundialmente infectadas cronicamente com o vírus da hepatite C e 1,5 milhões de novas infecções ocorrem por ano (WHO, 2021). Estima-se que no Brasil cerca de 0,9% da população esteja infectada (Polaris, 2017).

Oitenta por cento de toda a infecção por HCV ocorre em 31 países, tendo a China, Paquistão, Nigéria, Egito, Índia e Rússia 50% da infecção mundial (Polaris, 2017).

1.3.2 Distribuição dos genótipos pelo mundo

Das infecções pelo HCV no mundo o genótipo 1 representa 44% de todas as infecções, seguido pelo genótipo 3 com 25% e pelo genótipo 4 com 15% das infecções. O genótipo 1 possui uma frequência em 60% nos países de alta a média renda, o genótipo 3 está presente em

36% dos infectados em países de média a baixa renda e o genótipo 4 está em 45% dos infectados nos países de baixa renda (Polaris, 2017).

O genótipo 4 é mais comum no norte da África e no Oriente Médio. Os genótipo 2 e 6 ocorrem principalmente no leste da Ásia e os genótipos 5,7 e 8 constituem menos de 1% das infecções globais (Polaris, 2017; Messina et al., 2015).

A distribuição dos genótipos no Brasil foi descrita por Focaccia et al. em 2004. Esta análise foi feita com os pacientes tratados em centros de referência públicos e privados. O genótipo mais descrito foi o genótipo 1 com 64%, seguido do genótipo 3 com 33% e o genótipo 2 estava presente em 3% da população.

1.3.3 Transmissão

Os modos de transmissão do HCV incluem exposição percutânea com material contaminado, a transfusão sanguínea e receptores de derivados do plasma, principalmente realizados antes de 1990, período em que não havia triagem para a hepatite C em bancos de sangue. Hemodiálise, transplante de órgãos, transmissão nosocomial e uso de drogas injetáveis também são formas conhecidas de aquisição do vírus da hepatite C. Foram descritos a contaminação por transmissão inaparente em procedimentos como a tatuagem, acupuntura, consultórios dentários, nos trabalhadores da área da saúde acidentados com sangue ou material biológico, transmissão de mãe para filho, sexual e intradomiciliar (Memon e Memon, 2002). Uma forma de transmissão importante destacada na Europa, América do Norte e Ásia é a transmissão sexual, principalmente em homens que fazem sexo com homens (HSH) (Jordan et al., 2017; Spearman, et al., 2019).

A reinfeção existe e precisa ser controlada através de diagnóstico e re-tratamento, ocasionando as microeliminações em grupos mais susceptíveis. A taxa de reinfeção é maior naqueles indivíduos que utilizam drogas injetáveis co-infectados com HIV, quando comparados com monoinfectados pelo HCV que injetam drogas, e menores nas pessoas que não utilizam drogas injetáveis (Rossi et al., 2018).

1.3.4 Historia natural

A infecção do vírus da hepatite C evolui de forma lenta, e a maioria dos pacientes não elimina o vírus espontaneamente. Na fase aguda da doença, o paciente poder ser assintomático ou apresentar sintomas inespecíficos. A doença é classificada como aguda nos seis primeiros

meses após infecção. A sintomatologia ocorre em menos de 25% dos infectados, aparecendo em 2 a 26 semanas após exposição, com duração de 2 a 12 semanas, nesta fase o paciente pode apresentar mialgia, letargia e icterícia. O clareamento viral espontâneo pode acontecer em 25% dos infectados (Spearman et al, 2019).

Fatores do hospedeiro, fatores virais e ambientais, como idade, gênero, comorbidades como o peso corporal, esteatose hepática, abuso de álcool, genótipo do vírus e coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV) e/ou Vírus da imunodeficiência humana (HIV), podem desempenhar um papel na resposta à infecção viral (Barrera et al, 1995). Existem fatores que auxiliam na progressão da doença hepática, como aquisição do HCV em idade avançada, gênero masculino, genótipo 3 do HCV, co-infecção com HBV e/ou HIV, abuso do álcool e imunossupressão (Alter, 2000). E fatores que podem desempenhar um papel protetor e auxiliar no clareamento viral incluem o sexo feminino, concentrações altas de alanina aminotransferase, icterícia, polimorfismos genéticos como a Interferon Lambda-3 (IFNL-3 conhecida como IL28-b) e níveis sanguíneos altos de proteína 10 induzidas por interferon gama (Spearman et al, 2019).

A infecção pelo HCV progride para a fase crônica da doença em 75% a 80% dos casos e esta é definida quando há a persistência de HCV-RNA no sangue por seis meses ou mais. Dez a 20% destes pacientes podem evoluir para cirrose, insuficiência hepática e HCC em um período de 20 a 30 anos (Westbrook, 2014). Em 75% dos portadores crônicos da hepatite C podem apresentar manifestações extra hepáticas, como vasculite por crioglobulinemia mista, doença cardiovascular aterosclerótica, doença renal (glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1, glomerulosclerose segmentar focal e nefrite intersticial), diabetes tipo 2, doença proliferativa linfóide (linfoma não Hodgkin e linfoma de células T hepatoesplênico), doenças de pele (porfiria cutânea e líquen plano), doenças da tireóide (tireoidite de Hashimoto e doença de Graves) e doenças oculares (úlceras de Mooren e síndrome de Sjögren) (Cohen, 2000; Ferri et al, 2016; Spearman et al., 2019).

Poynard et al. em 1997 avaliaram a história natural da infecção pelo HCV e identificaram os fatores de risco para evolução da fibrose em 2235 indivíduos com hepatite C. Nesta análise, três fatores foram independentemente associados a um aumento na taxa de progressão da fibrose: idade maior de 40 anos na aquisição da infecção pelo HCV, consumo diário de álcool (50g/dia ou mais) e sexo masculino. O tempo para a progressão para a cirrose foi de 30 anos (variação \pm 13 anos).

1.3.5 Diagnóstico

Os testes diagnósticos são realizados na triagem (com a pesquisa de anticorpos produzidos pelo indivíduo), na confirmação (com a pesquisa de RNA do HCV) e no acompanhamento do indivíduo na resposta ao tratamento (eliminação do RNA viral).

Através de testes sorológicos podemos avaliar a resposta imune do indivíduo com a pesquisa de anticorpos contra o HCV, podendo ser testes rápidos, que são simples, de baixo custo e de fácil execução, e os testes de imunoensaio enzimático, imunoensaio de quimioluminescência e imunoensaio de eletroquimioluminescência, que apresentam excelente precisão diagnóstica, porém necessitam de local, equipamentos e pessoal especializado. Os testes de imunoenaios positivos não confirmam que o indivíduo possui uma infecção atual pelo HCV, mas que apresentam anticorpos contra o HCV. Para confirmar a presença ou ausência da infecção atual temos os testes baseados em técnicas de biologia molecular, com a pesquisa do ácido nucléico viral, tanto qualitativos quanto quantitativos. Estes últimos são utilizados para monitorar a resposta ao tratamento e confirmar a resposta virológica sustentada (Peeling et al., 2017; Pawlotsky et al., 2016).

1.3.6 Tratamento

Com o tratamento se pretende diminuir ou retardar a progressão da doença, melhorar a qualidade de vida do indivíduo, prevenir a transmissão viral e erradicar o HCV.

O tratamento atual utiliza antivirais de ação direta que possuem maior eficácia e segurança, com menos efeitos colaterais que os apresentados no tratamento antigo, que utilizava interferon alpha. Os antivirais de ação direta requerem regimes de curta duração e apresentam sucesso no tratamento superior a 90%. Este sucesso é a supressão da carga viral (resposta virológica sustentada-RVS) apresentada a partir da 12^o semana ou 24^o semana após o término do tratamento. Os medicamentos para o tratamento da hepatite C são disponibilizados pelo Ministério da Saúde do Brasil para todos os pacientes com quadros agudos ou crônicos e em qualquer grau de fibrose hepática apresentado (Brasil, 2018b). Alguns medicamentos utilizados incluem inibidores da NS5A (Daclatasvir, Ledipasvir e Elbasvir), da NS5B polimerase (Sofosbuvir, Dasabuvir) e da NS3-4A protease (simeprevir, telaprevir e boceprevir).

1.4 Infecção crônica pelo vírus da hepatite C concomitante com o vírus da imunodeficiência humana

Estima-se que cerca de 2,3 milhões de pessoas estão co-infectadas pelo HCV e vírus da imunodeficiência humana (HIV), com prevalência notavelmente maior em homens que fazem sexo com homens (HSH) (6.4%) e em pessoas que fazem uso de drogas injetáveis (82.4%) (Platt et al., 2016). Nesse mesmo estudo de metanálise, os autores observaram que na população geral a prevalência de HCV em HIV foi de 2.4%, sendo maior em doadores de sangue da Índia (10.0%) e do Brasil (7.0%).

As cargas virais do HCV são altas no sêmen e no sangue, na presença de HIV e isso poderia ser um fator para aumentar a probabilidade da transmissão (Briat et al., 2005).

1.4.1 Coinfecção por HCV / HIV e taxas de progressão acelerada da fibrose hepática

A coinfecção com o HIV é um dos fatores mais comuns associados à rápida progressão da fibrose para cirrose.

Uma vez estabelecida a infecção crônica pelo HCV, são observadas taxas mais rápidas de progressão da fibrose entre os pacientes com HIV. Uma metanálise de oito estudos que investigaram o papel do HIV na doença hepática em pacientes infectados pelo HCV constatou que pacientes co-infectados pelo HIV/HCV tinham aproximadamente duas vezes o risco de cirrose diagnosticada na biópsia hepática e aproximadamente seis vezes o risco de descompensação da doença hepática (doença hepática grave acompanhada de condições clínicas, incluindo ascite, varizes ou encefalopatia), quando comparada a pacientes infectados pelo HCV (Thein et al., 2008).

Um estudo transversal dos Estados Unidos avaliou causas múltiplas de morte por hepatites virais. As hepatites virais foram listadas como causa de morte em 18.000 registros no ano de 2010. Foi demonstrado que pessoas com uma doença relacionada aos vírus das hepatites B e C tiveram a morte precoce de 22 a 23 anos antes. E naqueles indivíduos com HIV positivo que estavam infectados com HCV, possuíam um risco relativo de 4,49 (4,15-4,86) de morte em relação aos pacientes com HIV positivo e negativo para o HCV (Ly KN et al., 2010).

O HIV e HCV compartilham as mesmas vias de transmissão. A imunossupressão causada pelo HIV poderia diminuir as chances de clareamento do HCV deixando os portadores mais susceptíveis à infecção. A sobrevivência de pacientes com cirrose relacionada ao HCV e infectados pelo HIV e não infectados pelo HIV foram acompanhados após a primeira descompensação hepática, em oito hospitais do Sul da Espanha. A coinfecção pelo HIV diminuiu

acentuadamente a sobrevivência dos pacientes. A mediana da sobrevivência entre os HIV+ está em 16 meses e entre os monoinfectados HCV está em 48 meses, com o valor de $p < 0,001$ e o risco relativo de 2,26 (1,51-3,38) de morte para os pacientes com a coinfeção (Pineda et al., 2005).

Além disso, um estudo realizado em 1996 mostrou que um declínio na contagem de CD4 entre pacientes co-infectados com HIV e HCV estava independentemente associado à morte em uma coorte de pacientes hemofílicos (Rockstroh e Spengler, 1996).

1.5 Avaliação da fibrose hepática através de método invasivo

A biópsia hepática é realizada para avaliar o grau de fibrose e atividade necro-inflamatória, por meio de pontuação histológica semi-quantitativa, como o sistema METAVIR, que é o mais utilizado no Brasil (Bedossa, 1994). O sistema METAVIR, desenvolvido por um grupo francês, é composto por 2 letras e 2 números, onde A: Atividade histológica, A0: sem atividade, A1: atividade leve, A2: atividade moderada, A3: atividade severa e F: Fibrose, F0: sem fibrose, F1: fibrose portal sem septos, F2: fibrose portal com raros septos, F3: numerosos septos sem cirrose e F4: cirrose. (The french METAVIR, 1994). Existem outros escores para avaliação do fragmento hepático, como o método Ishak, que é utilizado para analisar a fibrose hepática em escala de 0 a 6, sendo o Zero um fígado sem fibrose e a escala 6 representa cirrose hepática (Ishak K, 1995). E o método Scheuer que avalia a fibrose em quatro estágios, sendo o estágio 1 com a presença de lesão ductal e o estágio 4 com a presença de cirrose nodular (Scheuer, 1967).

O estudo anátomo-patológico do fragmento hepático é o padrão ouro utilizado, sendo útil para acompanhar a progressão da fibrose e para indicação de tratamentos. Porém possui desvantagens, pois é um método invasivo e doloroso, associado a possíveis complicações que variam de dor local a sangramento intraperitoneal, podendo levar à necessidade de cirurgia e ser causa de morte. D’Incao et al., em 2013, avaliaram as complicações de 1.955 biópsias realizadas em pacientes com hepatite crônica, relatando 0,3% de complicações graves, como perfuração de vesícula biliar e a necessidade de submeter o paciente à cirurgia após biópsia hepática. Além das possíveis complicações que podem ocorrer, este método é questionado por apresentar limitações na viabilidade, efeitos adversos, erros de amostragem e variabilidade inter e intra-observador (Bedossa, 1994; Bravo, 2001; Rousselet et al., 2005).

1.6 Avaliação da fibrose hepática através de métodos não invasivos

Os métodos não invasivos para avaliação da fibrose hepática estão disponíveis, podendo ser físicos (avaliando a rigidez hepática como propriedade física e intrínseca do parênquima hepático) e biológicos (que quantificam os biomarcadores em amostras de soro).

A avaliação física da fibrose hepática pode ser realizada com auxílio de equipamentos de elastografia, podendo estar acoplados a aparelhos de ultrassom e aparelhos de ressonância magnética. O FibroScan® (Echosens, FSC) mede a rigidez hepática por elastografia transitória, utilizando onda de baixa frequência (5Hz) que se propaga pelo tecido hepático e, quanto mais rígido (fibrótico) o tecido, maior será a velocidade de propagação da onda. Os resultados são expressos em Kilopascals (Kpa), variando de 1,5 a 75 Kpa, com valores normais em torno de 5 Kpa. Possui excelente concordância inter e intra observador (Sandrin L et al., 2003). O volume analisado é 100 vezes superior ao obtido pela biópsia hepática, correspondendo a um cilindro de 10 cm de diâmetro e 4 centímetros de comprimento (Castera et al., 2007). Esta técnica possui limitações de reprodutibilidade devendo ser evitada em pacientes obesos, com ascite ou com espaço intercostal estreito que são algumas das causas de maior taxa de insucesso (EASL, 2015).

Como exemplo de elastografia por ultrassom temos a ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse Imaging*, FibroScan®) que utiliza um aparelho de ultrassom convencional acoplado ao elastógrafo, avaliando a rigidez do tecido hepático e, quanto maior a fibrose, maior será a velocidade da onda. É possível selecionar a profundidade na qual é feita a avaliação. A ascite não interfere na avaliação na ARFI, porém a obesidade e o espaço intercostal estreito reduzem a eficácia destes testes. Outro exemplo é a Shear Wave (Supersonic) que também é uma técnica de elastometria acoplado a um aparelho de ultrassom e que, quando comparado com a elastografia hepática transitória e o ARFI, apresentou melhor capacidade de discriminar valores intermediários de fibrose (Cassinotto et al., 2014).

O Ultrassom Convencional é comumente utilizado para detectar esteatose e com contraste pode detectar alterações vasculares presentes na doença hepática crônica (Grier et al., 2006). É uma técnica de baixo custo e sem radiação ionizante, porém não possui alta sensibilidade e especificidade na fase de fibrose, podendo o fígado aparentar normalidade na fase inicial da cirrose. Em estudo de Colli et al., de 2003, três parâmetros foram investigados: a nodularidade da superfície hepática, hipertrofia do lóbulo caudado e o padrão do fluxo sanguíneo venoso. A presença da nodularidade hepática foi o sinal mais direto da presença de fibrose avançada, com sensibilidade de 54% e especificidade de 95%, quando comparada à biópsia hepática.

O ElastPQ® (Philips, Best, Netherlands) é um método de ultrassom 2 D (dimensão). O estudo com 176 pacientes de Sporea et al., 2014, compararam os resultados com a ARFI para diferenciar pacientes com e sem doença hepática crônica. A acurácia foi similar nos dois métodos, sendo 83,7% para ElastPQ e 83,1 % para a ARFI.

A elastografia por ressonância magnética apresenta melhor desempenho, quando comparada às técnicas de elastografia transitória ou elastografia por ultrassom; ela é capaz de analisar quase todo o fígado sem interferência de ascite ou obesidade, sendo, porém, inviável para a rotina, por ser dispendiosa. Todas estas técnicas necessitam de equipamentos que não estão acessíveis em todos os centros de saúde, dificultando seu uso e despertando a necessidade de pesquisar novos meios práticos de diagnóstico e acompanhamento dos pacientes (EASL, 2015).

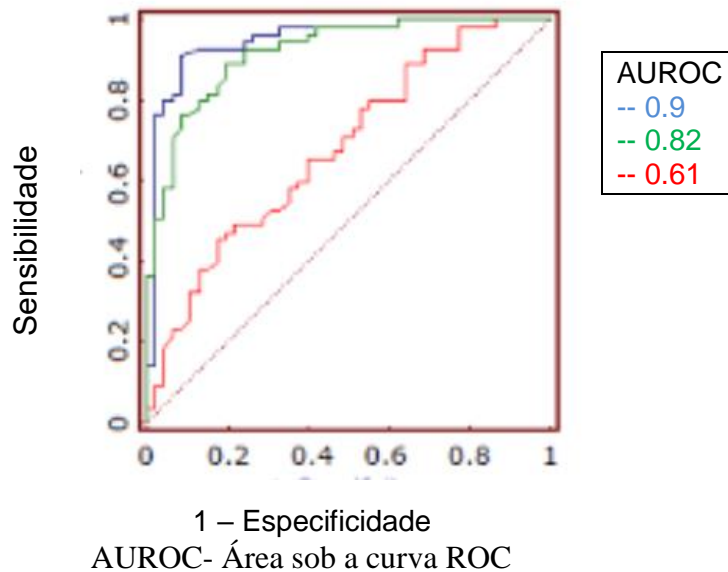
Existem muitos marcadores biológicos (biomarcadores) disponíveis para o vírus da hepatite C, hepatite B, e/ou coinfeção com HIV e para a doença hepática gordurosa não alcoólica, entre patenteados e não patenteados (EASL, 2015). Possuem as vantagens de terem alta aplicabilidade, boa reprodutibilidade inter-laboratorial e grande abrangência, não sendo, porém, específicos do fígado e os resultados podem ser influenciados por mudanças na depuração e excreção de cada biomarcador (Poynard, 2011; Cales, 2008).

Na avaliação da fibrose hepática o marcador ideal precisa ser específico do órgão, com acurácia capaz de discriminar diferentes graus de fibrose, ser de baixo custo e de fácil execução. Muitas pesquisas têm sido desenvolvidas para se construir métodos não invasivos que predigam o grau de fibrose hepática.

A acurácia de um teste diagnóstico é a capacidade de detecção da proporção de verdadeiro positivo e verdadeiro negativo em todos os casos avaliados. As medidas tradicionais para diagnosticar a acurácia do teste são a sensibilidade (capacidade de detecção dos verdadeiros positivos) e especificidade (capacidade de detecção dos verdadeiros negativos). A curva ROC (características operacionais do receptor) é a representação gráfica da relação entre sensibilidade e especificidade calculado para todos os valores limiares possíveis (Van Erkel, 1998). A área sob a curva do operador (AUROC) é uma medida para calcular o desempenho diagnóstico que varia entre 0 e 1 e é usada para comparar diferentes testes diagnósticos. No gráfico (**Figura 4**), melhor será o teste em discriminar os doentes dos não doentes quanto mais perto do canto superior esquerdo e maior a área abaixo da curva, sendo a AUROC entre 0,9 -

1,0 considerado um teste excelente; Muito boa entre 0,8 - 0,9; Boa entre 0,7 – 0,8; Suficiente entre 0,6 – 0,7 e não discriminatório quando abaixo de 0,6 (Simundic, 2008).

Figura 4. Representação gráfica da curva ROC mostrando a relação da sensibilidade e especificidade.



Os biomarcadores representados por escores, pontuações, algoritmos e índices podem ser protegidos por patentes e disponíveis somente comercialmente ou estar disponíveis como não patenteados. Em geral os biomarcadores disponíveis apresentam maior acurácia para detectar cirrose do que estágios intermediários de fibrose (EASL, 2015).

1.6.1 Marcadores biológicos não patenteados:

a) Marcador APRI

O **APRI** (*AST to Platelet ratio index* - índice de razão AST/Plaquetas) foi descrito em 2003 por Wai *et.al*. Desenvolvido nos Estados Unidos, ao analisarem 270 pacientes com hepatite C, divididos em dois grupos com 192 pacientes para o grupo de desenvolvimento do marcador e com 78 pacientes para validar o mesmo, os autores através de modelo matemático, propôs um biomarcador e o comparou com a biópsia hepática como o padrão ouro. Este biomarcador possui a seguinte fórmula:

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST level (UI/L)} / \text{ULN} \times 100}{\text{Plaquetas (10}^9 \text{/L)}}$$

Plaquetas (10⁹ /L)

O APRI utiliza o nível sérico de aspartato aminotransferase dividido pela ULN (limite superior normal do teste utilizado de AST) e dividido pela contagem de plaquetas e multiplicado por 100. Esse biomarcador comparado com a biópsia hepática utilizando o escore Ishak apresentou a acurácia (AUROC) de 0,80 e 0,88 para fibrose significativa (Ishak 3 a 6) no grupo de desenvolvimento e validação do estudo, respectivamente e AUROC de 0,89 e 0,94 para a cirrose (Ishak 5 a 6) nos respectivos grupos.

Os melhores cutoff sugeridos para o APRI foram:

Cutoff APRI <0,5 possui o maior valor preditivo negativo para fibrose significativa.

Cutoff APRI >1,5 possui o maior valor preditivo positivo para fibrose significativa.

Observaram que para verificar a presença/ ausência de cirrose a AUROC foi 0,94 com o uso do cutoff de >2 para confirmação da cirrose e <1 para excluí-la.

Os autores observaram uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 47% com valor preditivo positivo de 61% e valor preditivo negativo de 86% para excluir fibrose significativa utilizando o ponto de corte de ≤0,5. E para predizer fibrose significativa com um ponto de corte de ≤1,5 observaram uma sensibilidade de 41% e uma especificidade de 95% com valor preditivo positivo de 88% e valor preditivo negativo de 64%.

Chou R et.al. em 2013 realizaram uma revisão sistemática com 172 estudos com pacientes HCV e reportaram a média da AUROC para APRI de 0,77 para fibrose significativa (F≥2) e média AUROC de 0,84 para cirrose.

Lin ZH et.al. em 2011 obtiveram AUROC de 0,77 avaliando APRI para fibrose significativa e AUROC para cirrose de 0,83 em revisão sistemática com meta-análise de 33 estudos com 6259 pacientes com HCV.

b) Marcador *Fibrosis 4 Score* (FIB-4)

Outro biomarcador frequentemente utilizado é o *Fibrosis 4 Score* (FIB-4) que utiliza quatro biomarcadores: idade, aspartato aminotransferase, alanina transaminase e contagem de plaquetas. Este biomarcador não é patenteado e possui grande abrangência. Sterling et.al. em 2006 desenvolveram este índice com uma coorte de 832 pacientes co-infectados com HIV/HCV, analisando inicialmente os dados demográficos e antropomórficos dos pacientes, e com a análise de regressão logística múltipla foram destacados a contagem de plaquetas, idade, AST e ALT como o modelo alternativo para avaliar a fibrose, sendo denominado de FIB-4. A análise foi comparada com a biópsia hepática utilizando o método Ishak Score. O FIB-4 é calculado com a seguinte fórmula:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Idade(anos)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Contagem de Plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$

A área sob a curva ROC do FIB-4 foi de 0,76% quando comparada à biópsia hepática com o método de Ishak score para diferenciar fibrose leve (0-3) de fibrose significativa (4-6). Os melhores cutoff selecionados foram:

- Cutoff inferior a 1,45 com uma sensibilidade de 70% e 90% de valor preditor negativo para fibrose avançada (estágio 4-6).
- Cutoff maior que 3,25 com especificidade de 97% e 65% de valor preditivo positivo para fibrose avançada.

Vallet-Pichard et.al. em 2007 avaliaram o desempenho do FIB-4 em 847 indivíduos monoinfectados com o vírus da hepatite C. A comparação com a biópsia utilizando a escala METAVIR mostrou uma AUROC de 85% de correlação com fibrose avançada (F3-F4). Utilizando o cutoff <1,45 eles obtiveram um valor preditivo negativo de 94,7% para fibrose avançada e quando valores do cutoff foram maiores que 3,25 confirmaram a fibrose severa em 82,1% das biópsias com fibrose avançada.

c) Marcador *FibroIndex*

Em 2007, no Japão, Koda M. *et.al.* investigaram 402 pacientes com hepatite C crônica com o objetivo de construir um índice para a avaliação de fibrose hepática significativa. Para o desenvolvimento do índice foram estudados 240 pacientes com hepatite C, sem a presença de cirrose. E os autores validaram o índice em 162 pacientes, sendo 42 com a presença de cirrose hepática. Na análise multivariada, a contagem de plaquetas, AST e gama globulina foram significativas como preditores independentes. Desenvolveram por regressão logística a seguinte fórmula:

$$\text{FibroIndex} = 1.738 - 0.064(\text{plaquetas } [x10^4/\text{mm}^3]) + 0.005(\text{AST } [\text{IU/L}]) + 0.463(\text{gamma globulina (g/dl)}).$$

A AUROC do FibroIndex foi 0,835 comparada com o marcador Forns (0,79) e com o APRI (0,79) na capacidade de classificar corretamente presença/ausência de fibrose significativa, como padrão ouro para avaliar a fibrose realizou-se o estudo de fragmento hepático baseado na classificação METAVIR.

Analisando a sensibilidade e especificidade, a utilização do melhor Cutoff resultou em FibroIndex $\leq 1,25$, com 40,2% e 94,3%, respectivamente, para excluir fibrose significativa e, Cutoff $\geq 2,25$, com 35,8% e 97,4%, respectivamente para confirmar a presença de fibrose significativa.

d) Marcador Forns

O **marcador Forns** foi desenvolvido em 2002 na Espanha por Forns et al. em uma coorte contendo 476 pacientes com infecção pelo HCV, com dados obtidos de biópsia hepática pela classificação Scheuer (Scheuer PJ, 1995). O modelo preditivo para fibrose foi construído com as variáveis significantes na análise multivariada e seus coeficientes de regressão: Idade, GGT, Plaquetas, TP e Colesterol, dando origem à Fórmula:

$$\text{Marcador Forns} = 7.811 - 3.131 \cdot \ln(\text{Contagem Plaquetas}) + 0.781 \cdot \ln(\text{GamaGT}) + 3.467 \cdot \ln(\text{Idade Anos}) - 0.014 \cdot (\text{Colesterol Total})$$

Para desenvolver o marcador, a coorte foi dividida em dois grupos: o primeiro para o desenvolvimento do marcador (com 351 indivíduos) e o outro grupo para validar o marcador (125 pacientes).

A análise do grupo de elaboração do marcador utilizando o cutoff do Forns com valor <4,2 utilizado para excluir a fibrose (F2 a F4), foi possível excluir a presença de fibrose em 45% dos pacientes que não tinham fibrose hepática detectada na biópsia hepática. E no grupo de validação, utilizando este cutoff, o marcador foi capaz de identificar a ausência de fibrose em 51% dos pacientes sem a fibrose detectada pela biópsia hepática.

Utilizando o cutoff > 6,9, o marcador Forns foi capaz de identificar corretamente 44% dos pacientes com fibrose significativa (F2 a F4), utilizando o estudo anatomopatológico de fragmento hepático como padrão ouro. Os resultados indicam que metade dos pacientes da coorte total com hepatite C crônica sem fibrose significativa (F0- F1) pode ser identificada com alta acurácia nos pacientes com hepatite C.

e) Marcador GUCI- Göteborg University Cirrhosis Index

No estudo de Islam S. et al. em 2005 na Suécia, universidade de Göteborg, os autores desenvolveram, através de análise por regressão logística múltipla em uma coorte com 179 indivíduos com hepatite C crônica, um índice denominado GUCI (*the Göteborg University Cirrhosis Index*), com as variáveis AST, contagem de plaquetas e Tempo de Protrombina na seguinte fórmula:

$$\text{GUCI index} = \text{AST normalizada} \times \text{INR} \times 100 / \text{PLT} (10^9/\text{L})$$

(AST normalizada = AST (U/L) / limite superior de normalidade da AST (U/L))

Para diagnosticar a cirrose, os autores utilizaram o melhor cutoff de 1,0 tendo uma sensibilidade de 80% e especificidade de 78%. Quando o valor de GUCI foi <1,0, o marcador excluiu a cirrose com valor preditivo negativo de 97% e quando o valor de GUCI >1 foi confirmada a cirrose com valor preditivo positivo de 31%.

f) Marcador Lok

Em 2005, Lok et al., nos Estados Unidos, estudaram 1141 pacientes com hepatite C crônica para avaliar cirrose hepática (429 pacientes com cirrose). As variáveis significativas na análise multivariada de pacientes cirróticos e não cirróticos constituíram o modelo para prever cirrose e esse marcador foi denominado Lok e pode ser calculado com a seguinte fórmula:

$$\text{Marcador Lok} = \frac{\exp(\text{logodds})}{1 + \exp(\text{logodds})}$$

$$\text{Logodds} = -5.56 - 0.0089 \times \text{Plaquetas (10}^3/\text{mm}^3) + 1.26 \times \text{AST/ALT ratio} + 5.27 \times \text{INR.}$$

Os resultados mostraram que o cutoff <0,2 excluía a cirrose, classificando erroneamente 7,8% dos pacientes com cirrose, e que o cutoff >0,5 confirmava cirrose, classificando erroneamente 14,8% dos pacientes sem cirrose como cirróticos. Concluíram que este modelo foi útil para prever a cirrose com alto grau de precisão em 50% dos pacientes com hepatite C crônica neste estudo.

1.6.2 Marcadores Biológicos Patenteados:

Os marcadores biológicos patenteados são assim chamados pois estão disponíveis comercialmente:

a) O **Fibrotest**[®] (BioPredictive, Paris, France) é um marcador patenteado indireto que avalia 5 biomarcadores e dois parâmetros clínicos: Alpha 2 macroglobulina, haptoglobina, bilirrubina total, apolipoproteína-A, Gama GT, idade e gênero. Esse marcador foi desenvolvido por Imbert-Bismut et al. em 2001, com 205 pacientes com HCV e validado em coorte com 134 pacientes. Poynard et al. (2007) realizaram uma meta análise de 9 estudos com 1842 pacientes, obtendo

uma acurácia de 84% para diagnosticar fibrose avançada. É influenciado pela inflamação aguda, pelo alfa 2 macroglobulina e níveis de haptoglobina.

b) O **Fibrometer**[®] (Echosens, Paris, France), outro biomarcador patenteado indireto, utiliza a combinação dos níveis de glicose, AST, ferritina, plaqueta, ALT, peso corporal e idade para avaliar a fibrose hepática (Cales et al., 2005). Em estudo de revisão sistemática, Chou et al. (2013) observaram uma acurácia de 82% para fibrose significativa e 91% de acurácia para cirrose hepática.

c) O **Hepascore**[®] (*PathWest, University of Western Australia, Austrália*), fórmula patenteada que combina níveis de bilirrubina, γ GT, ácido hialurônico, α -2- macroglobulina, idade e sexo foi desenvolvida por Adams et al., em 2005, ao analisarem 117 pacientes com hepatite C para desenvolver a fórmula e 104 pacientes para validação da mesma. O Hepascore teve acurácia de 79% para fibrose significativa (F3, F4) e acurácia de 89% para cirrose hepática (F4).

d) O **ELF**[®] *Enhanced liver fibrosis score* (*Siemens, Munich, Germany*), biomarcador direto patenteado, foi desenvolvido em uma coorte de 1021 indivíduos com doença hepática crônica por Rosenberg et al., em 2004, utilizando 3 marcadores diretos de fibrose: ácido hialurônico (componente da matriz extracelular), TIMP-1 (inibidor da matriz metaloproteinase que degrada colágeno) e PIIIMP (Peptídeo amino terminal do procolágeno - marcador de síntese de colágeno). Este marcador foi capaz de detectar cirrose hepática com acurácia de 89%.

2. JUSTIFICATIVA

O estudo anatomopatológico do fragmento hepático, obtido através da biópsia hepática, é o nosso padrão ouro para avaliar o grau de fibrose entre os pacientes com doença hepática. A biópsia hepática percutânea é relativamente dispendiosa e invasiva, apresentando baixas complicações; no entanto não possui boa aceitabilidade pelos pacientes. Além de o paciente ficar hospitalizado por 6 a 18h, a biópsia está contraindicada nos casos de coagulopatias graves, trombocitopenia e ascite. Avaliar o grau de fibrose hepática nos pacientes com hepatite B e C é útil para determinar o tratamento e acompanhamento destes pacientes.

Vários estudos foram realizados para desenvolver índices e sistemas de pontuação (scores) para substituir a biópsia hepática, sendo que alguns, como FIB-4 e APRI, estão sendo utilizados, inclusive no Brasil. Os marcadores não invasivos com boa acurácia poderiam favorecer universalmente os pacientes, mantendo a integridade do paciente e favorecendo populações que possuem contraindicação para a biópsia e/ou estão distantes dos grandes centros.

Os marcadores não invasivos biológicos necessitam ser validados com amostras de pacientes de outras regiões do mundo, além daquelas em que foram desenvolvidos, e até onde sabemos não existe trabalho com estas características no Brasil. Deste modo poderíamos ter métodos alternativos confiáveis para a avaliação do grau de fibrose dos pacientes com hepatite C, hepatite B e naqueles com infecção concomitante com o vírus da imunodeficiência humana.

3. OBJETIVO GERAL

Avaliar o desempenho (acurácia) dos marcadores não invasivos indiretos de fibrose hepática no diagnóstico do grau de fibrose hepática em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, da hepatite C e pela coinfeção HIV/HCV, atendidos no Ambulatório da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

3.1 Objetivos específicos:

- Calcular a sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança de um teste positivo, razão de verossimilhança de um teste negativo e a precisão diagnóstica, através da construção de curvas ROC, utilizando os marcadores não invasivos APRI, FIB-4, Forns, Lok, GUCI e FibroIndex no diagnóstico dos vários graus de fibrose hepática em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, da hepatite C e com infecção concomitante pelo HIV e HCV.

- Comparar o desempenho diagnóstico dos marcadores não invasivos analisados, através da seleção dos melhores pontos de cortes (cutoffs) selecionados para cada marcador em cada grau de fibrose analisado.

4. MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, com diagnóstico de infecção crônica por hepatite B, hepatite C e coinfeção HIV/HCV, para a avaliação dos marcadores não invasivos (APRI, FIB-4, Forns, Lok, GUCI e FibroIndex).

4.1 Seleção da casuística

Para a seleção dos participantes do estudo foram utilizadas as listas de pacientes que foram internados ou que estiveram em atendimento ambulatorial, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Essas listas foram fornecidas pela Seção de dados administrativos - Arquivo médico do HCFMUSP, em planilhas do Excel® na qual utilizamos filtros para localizar as pacientes de interesse para a presente pesquisa. A localização desses pacientes foi feita através do código internacional de doenças (CID), como referido a seguir:

- B20-24 pacientes com vírus da imunodeficiência humana
- B18.1 pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B
- B18.2 pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C

4.1.1 Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

O período analisado para a seleção dos pacientes foi compreendido entre 2000 e 2018.

Critérios de inclusão:

- a) Presença de HBsAg e/ou DNA-HBV por período ≥ 6 meses;
- b) Estudo anátomo patológico de fragmento hepático;
- c) Dosagem de ALT, AST, Gamaglutamiltransferase (Gama GT), Plaquetas, Relação internacional normalizada (INR), Colesterol e Gama Globulina no intervalo de até 6 meses anterior ou posteriormente à realização da biópsia hepática;
- d) Idade ≥ 18 anos.

Critérios de exclusão:

- a) Infecção pelo HCV;
- b) Infecção pelo HIV;
- c) Hepatopatia descompensada;

- d) Diagnóstico de Hepatocarcinoma;
- e) Submetido à transplante hepático.

4.1.2 Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C.

O período analisado para a seleção dos pacientes foi compreendido entre 2010 e 2015.

Critérios de inclusão:

- a) Diagnóstico de infecção crônica pelo vírus da hepatite C, definido pela presença de RNA-HCV por período ≥ 6 meses;
- b) Estudo anátomo patológico de fragmento hepático;
- c) Dosagem de ALT, AST, Gama GT, Plaquetas, INR, Colesterol e gama globulina no intervalo de até 6 meses anterior ou posteriormente à realização da biópsia hepática;
- d) Idade ≥ 18 anos.

Critérios de exclusão

- a) Infecção pelo HBV;
- b) Infecção pelo HIV;
- c) Hepatopatia descompensada;
- d) Diagnóstico de Hepatocarcinoma;
- e) Submetido à transplante hepático.

4.1.3 Pacientes com infecção crônica pelo vírus hepatite C concomitante com o vírus da imunodeficiência humana

O período analisado para a seleção dos pacientes foi compreendido entre 2010 e 2018.

Critérios de inclusão:

- a) Diagnóstico de infecção crônica pelo vírus da hepatite C, definido pela presença de RNA-HCV por período ≥ 6 meses;
- b) Presença de anti-HIV;
- c) Estudo anátomo patológico de fragmento hepático;

- d) Dosagem de ALT, AST, Gama GT, Plaquetas, INR, Colesterol e Gama Globulina no intervalo de até 6 meses anterior ou posteriormente à realização da biópsia hepática;
- e) Idade \geq 18 anos.

Critérios de exclusão:

- a) Infecção pelo HBV;
- b) Hepatopatia descompensada;
- c) Diagnóstico de Hepatocarcinoma;
- d) Submetido à transplante hepático.

4.2 Coleta de dados

Foram coletadas as seguintes informações:

- Dados demográficos: sexo e idade;
- Exames laboratoriais: Contagem de plaquetas, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamiltransferase (GGT), colesterol total, gamaglobulina identificadas por sua posição após eletroforese de proteínas séricas e o INR (relação normalizada internacional) derivada da atividade do Tempo de Protrombina;
- Genótipos do vírus da hepatite C, quando for o caso.

Incluímos somente os exames laboratoriais coletados em data próxima à realização da biópsia hepática (até 6 meses) e para os pacientes que realizaram mais de uma biópsia hepática selecionamos o resultado da primeira biópsia ou a biópsia que tivesse o maior número de dados na biópsia e/ou nos exames de sangue no banco de dados da Base Digital para Verificação de Exames Laboratoriais do Hospital das Clínicas da FMUSP (Sistema HCmed) ou dos prontuários físicos dos pacientes.

4.2.1 Estudo anátomo-patológico de fragmento hepático

O grau de fibrose do fígado foi avaliado segundo classificação METAVIR: (Fibrose: F0 - Ausente, F1 - Fibrose Portal sem Septos, F2 - Fibrose Portal com Raros Septos, F3 - Numerosos Septos sem Cirrose, F4 - Cirrose) (The French METAVIR, 1994).

4.2.2 Definições utilizadas:

Sensibilidade: é a probabilidade de o teste dar positivo nos indivíduos que apresentam a doença. Calculado através da fórmula:

Sensibilidade = Verdadeiro positivo / verdadeiro positivo + falso negativo.

Especificidade: é a probabilidade de o teste ser negativo nos indivíduos que não apresentam a doença. Calculado através da fórmula:

Especificidade = verdadeiro negativo / falso positivo + verdadeiro negativo.

Através da **Tabela 1** é possível calcular a sensibilidade e especificidade como se segue:

Tabela 1 - Relação entre o resultado de um teste diagnóstico/rastreamento e a ocorrência de uma doença

	Doentes (A + C)	Não doentes (B + D)
Testes positivos (A + B)	A (Verdadeiro positivo)	B (Falso positivo)
Testes negativos (C + D)	C (Falso negativo)	D (Verdadeiro negativo)

Fórmulas: Sensibilidade = $(A / (A + C))$; Especificidade = $(D / (B + D))$

A Razão de verossimilhança “Likelihood ratio” (LR): é a probabilidade de encontrar um teste positivo ou negativo em uma pessoa com a doença em comparação com uma pessoa que não apresenta a doença.

Razão de verossimilhanças de um teste positivo (LR+) é a probabilidade de encontrar um teste positivo em um indivíduo com o problema, comparando com um indivíduo que não o apresenta. Calculado através da fórmula:

LR+ = (Sensibilidade) / (1 – especificidade)

Razão de verossimilhanças de um teste negativo (LR-) é a probabilidade de encontrar um teste negativo em um indivíduo com o problema, comparando com uma pessoa que não o apresenta.

LR- = (1-Sensibilidade) / Especificidade)

Os valores preditivos positivos e negativos são altamente dependentes da prevalência ou da probabilidade prévia da doença. Como não temos esse valor em estudos brasileiros e não sabemos se a proporção de positivos e negativos em nossa amostragem reflete a real prevalência da doença (fibrose hepática), os valores preditivos positivos e negativos não foram calculados.

4.2.3 Os marcadores não invasivos utilizados foram calculados como se segue:

a. Marcador APRI - Índice de razão AST/ Plaquetas:

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST level (U/L)} / \text{ULN} \times 100}{\text{Plaquetas (10}^9\text{/L)}}$$

ULN- limite superior normal do teste utilizado de AST

b. Marcador FIB-4 – Escore de Fibrose 4:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Idade (anos)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Contagem de Plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$

c. Marcador FibroIndex:

$$\text{FibroIndex} = 1.738 - 0.064(\text{plaquetas [x10}^4\text{/mm}^3]) + 0.005(\text{AST [U/L]}) + 0.463(\text{gamaglobulina [g/dl]}).$$

d. Marcador Forns:

$$\text{Forns} = 7,811 - 3,13. \ln (\text{Contagem Plaquetas}) + 0,781. \ln (\text{GamaGT}) + 3,467. \ln (\text{Idade Anos}) - 0,014. (\text{Colesterol Total})$$

e. Marcador GUCI – Índice de Goteborg University Cirrhosis:

GUCI index = normalizada AST x INR x 100 / PLT ($10^9/L$)

(normalizada AST = AST (U/L) / limite superior de normalidade da AST (U/L))

f. Marcador Lok:

Lok= $\exp(\text{logodds}) / (1 + \exp(\text{logodds}))$

Logodds= $-5,56 - 0,0089 \times \text{Plaquetas } (10^3/\text{mm}^3) + 1,26 \times \text{AST/ALT ratio} + 5,27 \times \text{INR}$

4.3 Análise dos dados coletados

O desempenho dos marcadores não invasivos foi estimado usando as curvas ROC (receiver operator characteristic) que identificam os melhores valores de corte para os diferentes graus de fibrose hepática em termos de sensibilidade e especificidade. A área sob a curva (AUROC) indica o desempenho dos métodos estudados. A curva ROC é a representação gráfica da relação recíproca entre sensibilidade e especificidade, calculada para todos os limiares possíveis e determina o valor diagnóstico de cada índice avaliado. O poder discriminativo de cada marcador é comparado aos dados obtidos pelo estudo anatomopatológico do fragmento hepático. A análise estatística foi realizada pelo programa MedCalc statistical software v. 19.1.6.

4.4 Aspectos Éticos

Os pacientes selecionados foram convidados para participar do estudo através de contato telefônico. Os objetivos e a metodologia do estudo foram explicados ao paciente, pessoalmente ou por telefone, e a participação no estudo foi condicionada à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Este projeto teve a aprovação da CAPPesq (Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa) com o número do parecer de aprovação 3.644.473.

5. RESULTADOS

A. Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

No período compreendido entre 2000 e 2018 foram realizados 373 atendimentos de pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica no Ambulatório da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias. Desse total foram selecionados 148 pacientes com diagnóstico de infecção por hepatite B crônica, que tinham resultados do estudo anatomopatológico do fragmento hepático e que realizaram exames laboratoriais de sangue de interesse pela Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP no mesmo período, para avaliarmos o desempenho dos marcadores não invasivos APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok.

1. Características Gerais

Foram incluídos neste grupo 148 pacientes, sendo 22,9% do sexo feminino e a média das idades dos pacientes analisados foi 41 anos. A autodeclaração em relação à cor resultou em 64% brancos e 12,8% pretos. A **Tabela 2** descreve as características demográficas e laboratoriais dos 148 pacientes de acordo com o grau de fibrose obtido pela biópsia hepática.

A distribuição de fibrose hepática encontrada, de acordo com a escala Metavir, foi como se segue: F0= 48 (32,43%) pacientes, F1= 64 (43,24%), F2= 18 (12,16%), F3= 10 (6,76%) e F4= 8 (5,41%).

Tabela 2 - Características demográficas e laboratoriais dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, de acordo com o grau de fibrose hepática avaliado pela escala Metavir

Grau de Fibrose	F0	F1	F2	F3	F4
Idade na biópsia (anos)					
Média	41,1	41,6	42,4	37	42,9
Mediana	41	40,8	43	32,7	43,1
Variação	20,5-69,3	19-70	27-58	19,8-62,8	25,8-63,2
Sexo (n/%)					
Feminino	20(13,51%)	8 (5,40%)	3 (2,03%)	3 (2,03%)	0 (0%)
Masculino	28(18,9%)	56(37,84%)	15(10,14%)	7 (4,73%)	8(5,40%)
Cor					
Branco (n/%)	39(26,35%)	30(20,27%)	15(10,14%)	5(3,38%)	6(4,05%)
Preto (n/%)	4(2,7%)	9(6,08%)	2(1,35%)	2(1,35%)	2(1,35%)
Pardo (n/%)	3(2,03%)	13(8,78%)	-	1(0,68%)	-
Amarelo (n/%)	1(0,68%)	2(1,35%)	-	-	-
Ignorado (n/%)	1(0,68%)	10(6,76%)	1(0,68%)	2(1,35%)	-
AST (U/L)					
Média	26,3	38	40	45	77
Mediana	23	28	32	33	35
Variação	14-97	16-160	19-155	20-137	23-287

Continua

Tabela 2 - Características demográficas e laboratoriais dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, de acordo com o grau de fibrose hepática avaliado pela escala Metavir

Grau de Fibrose	F0	F1	F2	F3	F4
ALT (U/L)					
Média	35	60	60	42	69
Mediana	26	34	34	35	43
Variação	12-124	12-362	13-312	21-83	30-176
Gama GT (U/L)					
Média	32,4	35,5	31	27,9	58
Mediana	22,5	29	24	27,5	40
Variação	9-133	12-144	10-89	11-48	20-113
Plaquetas (mil/mm³)					
Média	229	227	203	188	153
Mediana	232	213	195	181	147
Variação	135-384	113-793	129-304	114-297	91-213
INR					
Média	1,05	1,05	1,08	1,07	1,11
Mediana	1,01	1,03	1,08	1,08	1,10
Variação	0,92-1,60	0,94-1,30	0,95-1,29	0,99-1,16	0,97-1,33
Colesterol (mg/dL)					
Média	182	183	166	161	175
Mediana	179	186	171	152	173
Variação	119-282	93-284	100-204	135-206	125-215
Gamaglobulina (g/dL)					
Média	1,42	1,43	1,6	1,59	1,57
Mediana	1,4	1,4	1,7	1,5	1,6

Varição	0,95-1,94	0,8-2,44	1,1-2,3	1,3-2	1,2-2,0
					conclusão

Os níveis séricos de ALT, AST e GGT são mais elevados conforme o grau de fibrose hepática vai aumentando, enquanto o oposto ocorre em relação aos níveis séricos das plaquetas.

2. Desempenho dos marcadores não invasivos e a comparação das curvas ROC derivadas

Com os resultados dos desempenhos dos marcadores não invasivos analisados individualmente (**APÊNDICE A**), foram selecionados os melhores pontos de corte (maior sensibilidade e maior especificidade) para cada grau de fibrose hepática que foram utilizados para as análises das comparações entre os marcadores não invasivos.

Foram analisados os pacientes em grupos de acordo com o grau de fibrose sendo: pacientes com grau 1, grau 2, grau 3, grau 4. Além desses quatro, dois outros grupos foram formados: o primeiro composto por pacientes com diagnóstico de fibrose significativa (F2, F3 e F4) e o segundo por pacientes com fibrose avançada (F3 e F4).

Foram selecionados 125 pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (que tinham todos os resultados dos exames de sangue) para a avaliação do desempenho de todos os marcadores não invasivos (APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok) no diagnóstico de fibrose hepática, considerando como padrão ouro o grau de fibrose obtido através de estudo anatomopatológico do fragmento hepático.

2.1 Fibrose hepática grau zero (F0)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para o grupo com grau zero de fibrose (F0) no estudo anatomopatológico do fragmento hepático havia 38 pacientes (30,40%) e 87 pacientes (69,60%) que apresentaram fibrose graus 1, 2, 3 e 4.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose grau 0 (zero) é descrita a seguir (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 0 nos pacientes com infecção pelo HBV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	≤0,4426	≤0,9166	≤1,1841	≤4,8811	≤0,4351	≤0,2538
AUROC	0,646	0,637	0,665	0,596	0,637	0,556
Sensibilidade	83,33	70,83	68,42	91,49	77,08	50
Especificidade	45,24	58	62,92	32,65	53	67
LR+	1,52	1,69	1,85	1,36	1,64	1,52
LR-	0,37	0,50	0,5	0,26	0,43	0,75

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

O desempenho do marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,646, com intervalo de confiança de 95% de 0,555 a 0,729, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤0,4426, com uma sensibilidade de 83,33% e especificidade de 45,24%.

O desempenho do marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,637, com intervalo de confiança de 95% de 0,546 a 0,721, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤0,9166, com uma sensibilidade de 70,83% e especificidade de 58%.

O desempenho do marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,665, com intervalo de confiança de 95% de 0,575 a 0,747, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤1,1841, com uma sensibilidade de 68,42% e especificidade de 62,92%.

O desempenho do marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,596, com intervalo de confiança de 95% de 0,504 a 0,682, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤4,8811, com uma sensibilidade de 91,49% e especificidade de 32,65%.

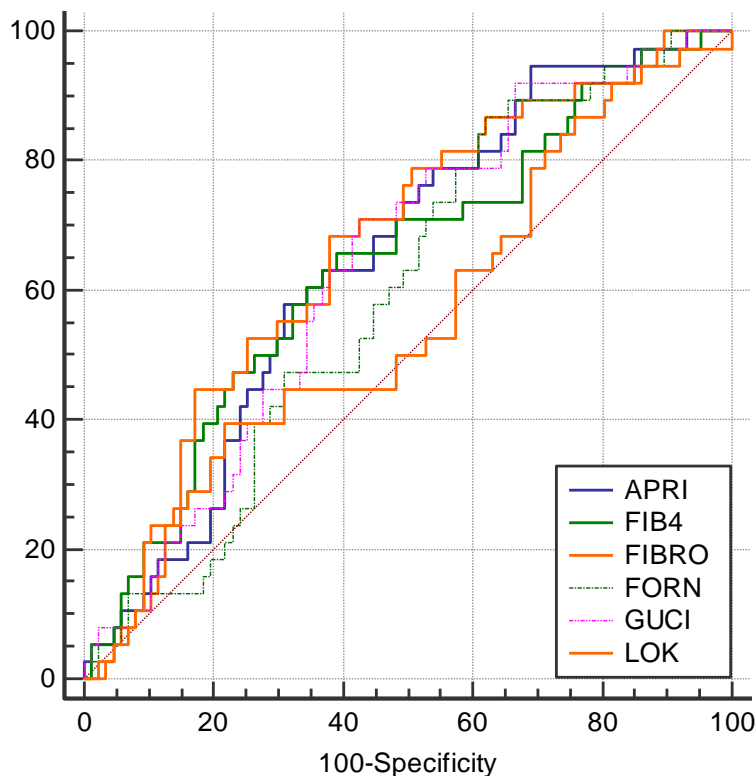
O desempenho do marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,637, com intervalo de confiança de 95% de 0,546 a 0,721, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,4351$, com uma sensibilidade de 77,08% e especificidade de 53%.

O desempenho do marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,556, com intervalo de confiança de 95% de 0,464 a 0,644, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,2538$, com uma sensibilidade de 50% e especificidade de 67%.

b) Comparação do desempenho dos marcadores

No diagnóstico de fibrose hepática grau zero (F0), os marcadores APRI, FIB4, FibroIndex, Forns e GUCI mostraram desempenhos semelhantes. O marcador Lok apresentou um desempenho menor que o FibroIndex (0,556 e 0,665; $p=0,0275$) (**Figura 5 e Quadro 1**).

Figura 5 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos através da curva ROC no grupo de pacientes com fibrose grau 0 (F0) de pacientes com infecção pelo HBV



Marcador	AUROC
FIBRO	0,665
APRI	0,646
GUCI	0,637
FIB-4	0,637
FORNS	0,596
LOK	0,556

Quadro 1 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 0

Cruzamento aos pares	Diferença entre As áreas	Erro padrão	Ic95%	Z	Valor de p
APRI X FIB4	0,00907	0,057	-0,103 a 0,121	0,159	0,8735
APRI X FIBRO	0,0191	0,0394	-0,0582 a 0,0963	0,483	0,6288
APRI X FORNS	0,0502	0,0613	-0,0699 a 0,170	0,82	0,4125
APRI X GUCI	0,00877	0,0101	-0,0109 a 0,0285	0,872	0,3833
APRI X LOK	0,0901	0,0621	-0,0316 a 0,212	1,451	0,1467
FIB4 X FIBRO	0,0281	0,0542	-0,0781 a 0,134	0,519	0,6038
FIB4 X FORNS	0,0411	0,039	-0,0354 a 0,118	1,054	0,2920
FIB4 X GUCI	0,000302	0,0573	-0,112 a 0,113	0,00528	0,9958
FIB4 X LOK	0,0811	0,0484	-0,0137 a 0,176	1,676	0,0938
FIBRO X FORNS	0,0693	0,0542	-0,0370 a 0,176	1,278	0,2014
FIBRO X GUCI	0,0278	0,0389	-0,0485 a 0,104	0,715	0,4747
FIBRO X LOK	0,109	0,0495	0,0121 a 0,206	2,205	0,0275
FORNS X GUCI	0,0414	0,0604	-0,0769 a 0,160	0,686	0,4927
FORNS X LOK	0,0399	0,0547	-0,0674 a 0,147	0,729	0,4658
GUCI X LOK	0,0814	0,0579	-0,0321 a 0,195	1,406	0,1598

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.2 Fibrose hepática grau 1 (F1)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

No grupo de pacientes com fibrose hepática grau 1 (F1) no estudo anatomopatológico do fragmento hepático havia 56 pacientes (44,80%), enquanto que 69 pacientes (55,20%) apresentavam fibrose nos graus 0, 2, 3 e 4.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos em relação à fibrose grau 1 em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B será descrita a seguir (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 1 em pacientes com infecção pelo HBV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	>0,6404	≤1,3236	≤1,2524	≤2,7632	>0,4831	≤0,3394
AUROC	0,530	0,505	0,542	0,521	0,539	0,602
Sensibilidade	26,56	84,37	63,79	25,81	42,19	71,87
Especificidade	83,82	22,62	50,72	87,95	65,48	51,19
LR+	1,64	1,09	1,29	2,14	1,22	1,47
LR-	0,88	0,69	0,71	0,84	0,88	0,55

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

O desempenho do marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,530, com intervalo de confiança de 95% de 0,439 a 0,620, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,6404, com uma sensibilidade de 26,56% e especificidade de 83,82%.

O desempenho do marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,505, com intervalo de confiança de 95% de 0,415 a 0,596, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤1,3236, com uma sensibilidade de 84,37% e especificidade de 22,62%.

O desempenho do marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,542, com intervalo de confiança de 95% de 0,451 a 0,632, utilizando o ponto de corte (com

a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,2524$, com uma sensibilidade de 63,79% e especificidade de 50,72%.

O desempenho do marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,521, com intervalo de confiança de 95% de 0,430 a 0,611, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 2,7632$, com uma sensibilidade de 25,81% e especificidade de 87,95%.

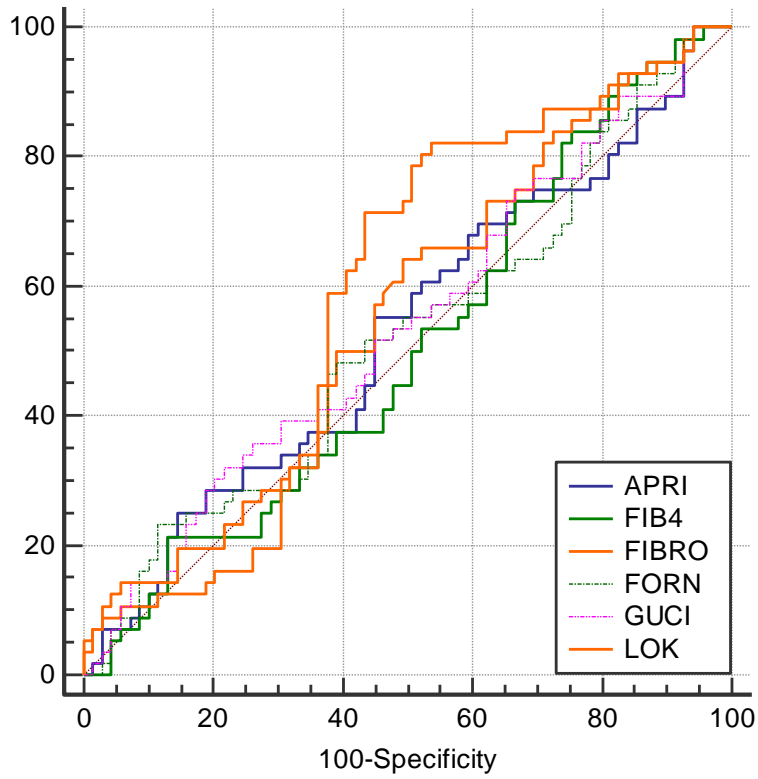
O desempenho do marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,539, com intervalo de confiança de 95% de 0,448 a 0,629, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,4831$, com uma sensibilidade de 42,19% e especificidade de 65,48%.

O desempenho do marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,602, com intervalo de confiança de 95% de 0,511 a 0,689, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,3394$, com uma sensibilidade de 71,87% e especificidade de 51,19%.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

Os marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns e GUCI apresentaram desempenho semelhante no diagnóstico de fibrose hepática grau 1. O marcador Lok apresentou desempenho maior que o de FIB-4 (0,602, 0,505; $p=0,0472$) (**Figura 6 e Quadro 2**).

Figura 6 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose grau 1 (F1) de pacientes com infecção pelo HBV



Marcador	AUROC
LOK	0,602
FIBRO	0,542
GUCI	0,539
APRI	0,530
FORNS	0,521
FIB-4	0,505

Quadro 2 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 1

Cruzamento aos pares	Diferença entre As áreas	Erro padrão	Ic95%	Z	Valor de p
APRI X FIB4	0,0246	0,0525	-0,0783 a 0,128	0,468	0,6397
APRI X FIBRO	0,0123	0,0364	-0,0591 a 0,0837	0,337	0,7358
APRI X FORNS	0,00932	0,059	-0,106 a 0,125	0,158	0,8746
APRI X GUCI	0,00906	0,00914	-0,0088 a 0,0270	0,991	0,3219
APRI X LOK	0,0722	0,0584	-0,0422 a 0,187	1,237	0,2161
FIB4 X FIBRO	0,0369	0,0493	-0,0597 a 0,133	0,748	0,4544
FIB4 X FORNS	0,0153	0,0354	-0,0541 a 0,0846	0,432	0,6660
FIB4 X GUCI	0,0336	0,0538	-0,0718 a 0,139	0,626	0,5315
FIB4 X LOK	0,0968	0,0488	0,00118 a 0,192	1,984	0,0472
FIBRO X FORNS	0,0216	0,0496	-0,0756 a 0,119	0,436	0,6632
FIBRO X GUCI	0,00323	0,0351	-0,0655 a 0,0720	0,0922	0,9265
FIBRO X LOK	0,0599	0,0463	-0,0307 a 0,151	1,295	0,1952
FORNS X GUCI	0,0184	0,0591	-0,0974 a 0,134	0,311	0,7557
FORNS X LOK	0,0815	0,0556	-0,0274 a 0,190	1,467	0,1423
GUCI X LOK	0,0631	0,0546	-0,0439 a 0,170	1,156	0,2475

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.3 Fibrose hepática grau 2 (F2)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para investigar o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 2 (F2), avaliamos 15 pacientes (12%) e 110 pacientes (88%) que apresentaram fibrose graus 0, 1, 3 e 4.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 2 em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B é mostrada na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose grau 2 nos pacientes com infecção pelo HBV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	>0,4781	>0,7591	>1,2309	>4,0684	>0,7164	>0,4554
AUROC	0,603	0,628	0,603	0,630	0,603	0,605
Sensibilidade	50	94,44	73,33	72,22	38,89	50
Especificidade	69,23	41,54	55,36	59,06	82,31	79,23
LR+	1,62	1,62	1,64	1,76	2,20	2,41
LR-	0,72	0,13	0,48	0,47	0,74	0,63

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

O desempenho do marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,603, com intervalo de confiança de 95% de 0,512 a 0,689, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,4781, com uma sensibilidade de 50% e especificidade de 69,23%.

O desempenho do marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,628, com intervalo de confiança de 95% de 0,537 a 0,713, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,7591, com uma sensibilidade de 94,44% e especificidade de 41,54%.

O desempenho do marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,603, com intervalo de confiança de 95% de 0,511 a 0,689, utilizando o ponto de corte (com

a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,2309$, com uma sensibilidade de 73,33% e especificidade de 55,36%.

O desempenho do marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,630, com intervalo de confiança de 95% de 0,539 a 0,714, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>4,0684$, com uma sensibilidade de 72,22% e especificidade de 59,06%.

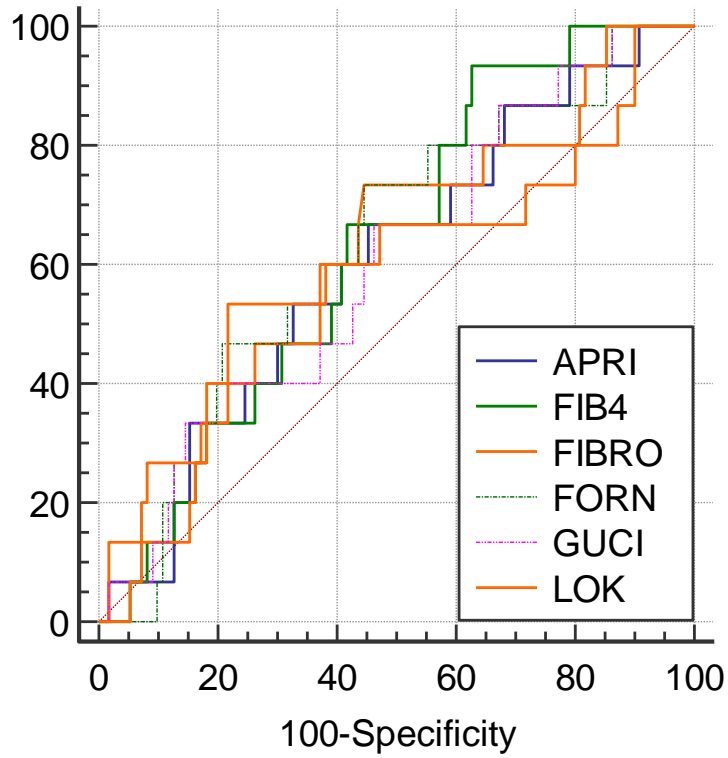
O desempenho do marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,603, com intervalo de confiança de 95% de 0,512 a 0,689, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,7164$, com uma sensibilidade de 38,89% e especificidade de 82,31%.

O desempenho do marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,605, com intervalo de confiança de 95% de 0,513 a 0,691, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4554$, com uma sensibilidade de 50% e especificidade de 79,23%.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

O desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 2 foram semelhantes ($p>0,05$ em todas as comparações) (**Figura 7 e Quadro 3**).

Figura 7 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose grau 2 (F2) de pacientes com infecção pelo HBV



Marcador	AUROC
FORNS	0,630
FIB-4	0,628
LOK	0,605
APRI	0,603
FIBRO	0,603
GUCI	0,603

Quadro 3 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 2

Cruzamento aos pares	Diferença entre As áreas	Erro padrão	Ic95%	Z	Valor de p
APRI X FIB4	0,0248	0,0769	-0,126 a 0,175	0,323	0,7464
APRI X FIBRO	0,000303	0,0442	-0,0863 a 0,0869	0,00686	0,9945
APRI X FORNS	0,0267	0,0773	-0,125 a 0,178	0,345	0,7300
APRI X GUCI	0	0,0174	-0,0342 a 0,0342	0	1,0000
APRI X LOK	0,00182	0,0965	-0,187 a 0,191	0,0188	0,9850
FIB4 X FIBRO	0,0252	0,0676	-0,107 a 0,158	0,372	0,7097
FIB4 X FORNS	0,00182	0,0507	-0,0976 a 0,101	0,0358	0,9714
FIB4 X GUCI	0,0248	0,0764	-0,125 a 0,175	0,325	0,7451
FIB4 X LOK	0,023	0,0686	-0,111 a 0,157	0,336	0,7371
FIBRO X FORNS	0,027	0,0534	-0,0777 a 0,132	0,505	0,6136
FIBRO X GUCI	0,000303	0,0411	-0,0802 a 0,0808	0,00738	0,9941
FIBRO X LOK	0,00212	0,079	-0,153 a 0,157	0,0268	0,9786
FORNS X GUCI	0,0267	0,072	-0,114 a 0,168	0,37	0,7110
FORNS X LOK	0,0248	0,0613	-0,0952 a 0,145	0,406	0,6851
GUCI X LOK	0,00182	0,0873	-0,169 a 0,173	0,0208	0,9834

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.4 Fibrose hepática grau 3 (F3)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para investigar o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 3 (F3), analisamos 8 pacientes (6,40%) com fibrose grau 3 e 117 pacientes (93,60%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 4.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose grau 3 em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B é mostrada na **Tabela 6**.

Tabela 6 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok nos pacientes com diagnóstico de fibrose hepática grau 3 em pacientes com infecção pelo HBV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	>0,4449	>1,5473	>1,3129	≤3,1267	>0,4147	>0,3996
AUROC	0,659	0,593	0,721	0,543	0,672	0,721
Sensibilidade	70	40	87,5	50	80	70
Especificidade	66,67	89,13	63,03	74,07	57,25	71,74
LR+	2,1	3,68	2,37	1,93	1,87	2,48
LR-	0,45	0,67	0,20	0,68	0,35	0,42

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

O desempenho do marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,659, com intervalo de confiança de 95% de 0,569 a 0,742, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,4449, com uma sensibilidade de 70% e especificidade de 66,67%.

O desempenho do marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,593, com intervalo de confiança de 95% de 0,501 a 0,680, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) >1,5473, com uma sensibilidade de 40% e especificidade de 89,13%.

O desempenho do marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,721, com intervalo de confiança de 95% de 0,634 a 0,798, utilizando o ponto de corte (com

a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,3129$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 63,03%.

O desempenho do marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,543, com intervalo de confiança de 95% de 0,451 a 0,632, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 3,1267$, com uma sensibilidade de 50% e especificidade de 74,07%.

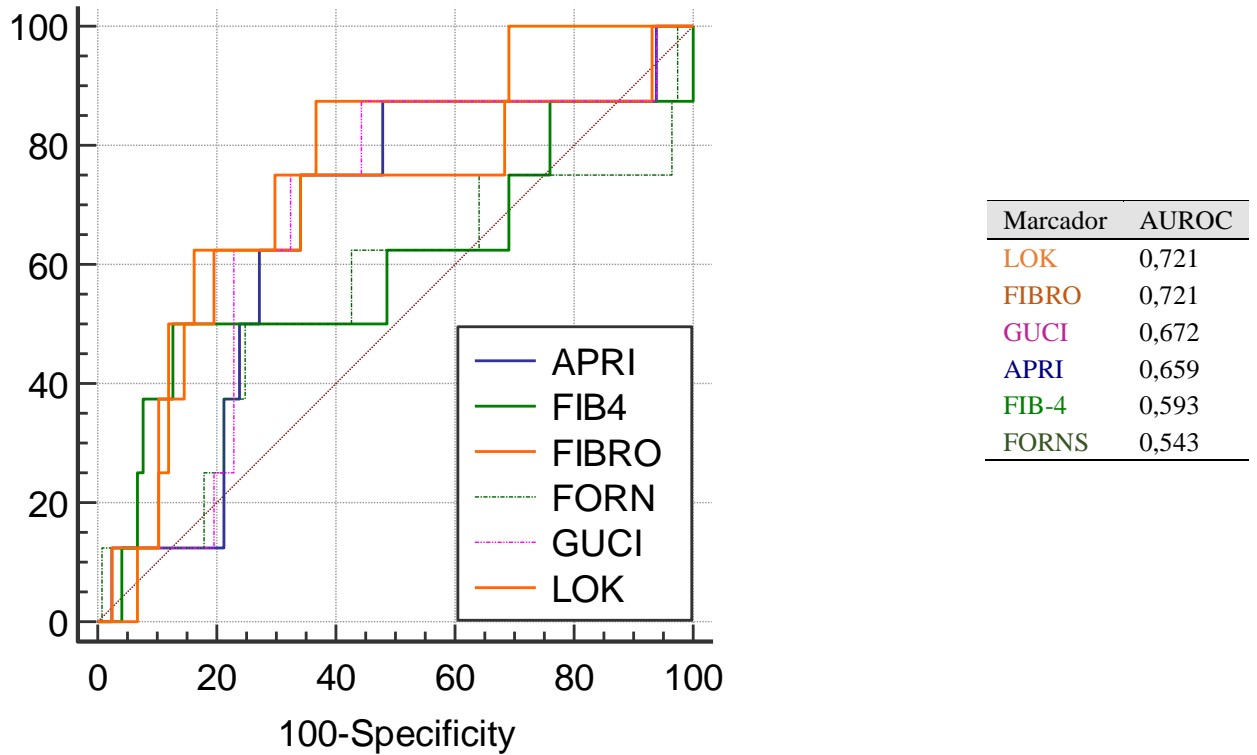
O desempenho do marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,672, com intervalo de confiança de 95% de 0,582 a 0,753, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4147$, com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 57,25%.

O desempenho do marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,721, com intervalo de confiança de 95% de 0,634 a 0,798, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,3996$, com uma sensibilidade de 70% e especificidade de 71,74%.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

Todos os marcadores testados para o diagnóstico de fibrose hepática grau 3 apresentaram desempenhos semelhantes (**Figura 8 e Quadro 4**).

Figura 8 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose grau 3 (F3) de pacientes com infecção pelo HBV



Quadro 4 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 3 com HBV

Cruzamento aos pares	Diferença entre As áreas	Erro padrão	Ic95%	Z	Valor de p
APRI X FIB4	0,0662	0,118	-0,165 a 0,297	0,561	0,5745
APRI X FIBRO	0,062	0,0408	-0,0180 a 0,142	1,518	0,1289
APRI X FORNS	0,116	0,183	-0,243 a 0,476	0,635	0,5256
APRI X GUCI	0,0128	0,00969	-0,0061 a 0,0318	1,323	0,1858
APRI X LOK	0,062	0,0976	-0,129 a 0,253	0,635	0,5255
FIB4 X FIBRO	0,128	0,104	-0,0747 a 0,331	1,239	0,2155
FIB4 X FORNS	0,0502	0,248	-0,436 a 0,536	0,203	0,8395
FIB4 X GUCI	0,0791	0,118	-0,152 a 0,310	0,671	0,5023
FIB4 X LOK	0,128	0,0977	-0,0633 a 0,320	1,312	0,1894
FIBRO X FORNS	0,178	0,204	-0,221 a 0,578	0,875	0,3815
FIBRO X GUCI	0,0491	0,0406	-0,0304 a 0,129	1,211	0,2261
FIBRO X LOK	0	0,0923	-0,181 a 0,181	0	1,0000
FORNS X GUCI	0,129	0,184	-0,232 a 0,490	0,702	0,4829
FORNS X LOK	0,178	0,194	-0,201 a 0,558	0,921	0,3568
GUCI X LOK	0,0491	0,093	-0,133 a 0,231	0,529	0,5971

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.5 Fibrose hepática grau 4 (F4)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para investigar o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 4 (F4) no estudo anatomopatológico do fragmento hepático havia 8 pacientes (6,40%) com fibrose hepática grau 4 e 117 pacientes (93,60%) que apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 3.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos em avaliar a fibrose hepática do grupo F4 dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B na comparação dos marcadores não invasivos é descrita a seguir:

O marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,798, com intervalo de confiança de 95% de 0,717 a 0,865, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4363$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 63,57%.

O marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,687, com intervalo de confiança de 95% de 0,598 a 0,767, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,9166$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 53,57%.

O marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,855, com intervalo de confiança de 95% de 0,781 a 0,911, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,3274$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 65,55%.

O marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,737, com intervalo de confiança de 95% de 0,651 a 0,812, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>4,0062$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 54,74%.

O marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,792, com intervalo de confiança de 95% de 0,710 a 0,859, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4799$, com uma sensibilidade de 87,50% e especificidade de 63,57%.

O marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,713, com intervalo de confiança de 95% de 0,625 a 0,790 e utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,3967$, com uma sensibilidade de 75% e especificidade de 70,71%.

Os dados da comparação dos marcadores não invasivos estão ilustrados na **Tabela 7**.

Tabela 7 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok nos pacientes do grupo F4 com HBV

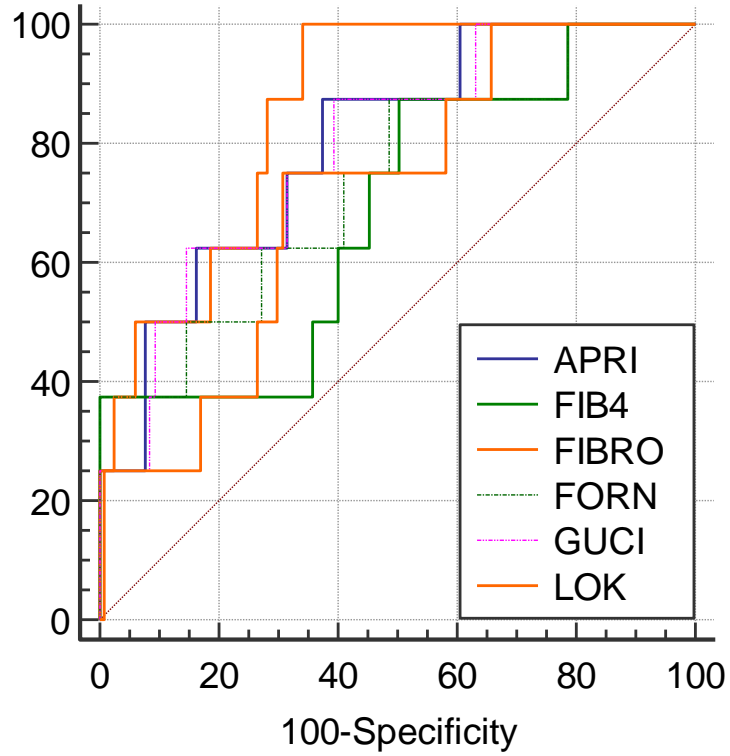
	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	$>0,4363$	$>0,9166$	$>1,3274$	$>4,0062$	$>0,4799$	$>0,3967$
AUROC	0,798	0,687	0,855	0,737	0,792	0,713
Sensibilidade	87,5	87,5	100	87,5	87,50	75
Especificidade	63,57	53,57	65,55	54,74	63,57	70,71
LR+	2,4	1,88	2,90	1,93	2,40	2,56
LR-	0,2	0,23	0,00	0,23	0,20	0,35

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

No diagnóstico de fibrose hepática grau 4 (cirrose hepática), os marcadores APRI, FIB-4, Forns, GUCI e Lok apresentaram desempenhos semelhantes. O marcador FibroIndex apresentou desempenho maior do que o de FIB-4 (0,855, 0,687; $p=0,0179$) (**Figura 9 e Quadro 5**).

Figura 9 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose grau 4 (F4) de pacientes com infecção pelo HBV



Marcador	AUROC
FIBRO	0,855
APRI	0,798
GUCI	0,792
FORNS	0,737
LOK	0,713
FIB-4	0,687

Quadro 5 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 4 com HBV

CRUZAMENTO AOS PARES	DIFERENÇA ENTRE AS ÁREAS	ERRO PADRÃO	IC95%	Z	VALOR DE P
APRI X FIB4	0,111	0,082	-0,0496 a 0,272	1,355	0,1754
APRI X FIBRO	0,0566	0,0486	-0,0386 a 0,152	1,166	0,2436
APRI X FORNS	0,0609	0,0876	-0,111 a 0,233	0,695	0,4872
APRI X GUCI	0,00641	0,00708	-0,0074 a 0,0203	0,906	0,3651
APRI X LOK	0,0855	0,0716	-0,0549 a 0,226	1,193	0,2328
FIB4 X FIBRO	0,168	0,0708	0,0289 a 0,307	2,369	0,0179
FIB4 X FORNS	0,0502	0,0463	-0,0406 a 0,141	1,084	0,2785
FIB4 X GUCI	0,105	0,0833	-0,0586 a 0,268	1,256	0,2090
FIB4 X LOK	0,0256	0,0893	-0,149 a 0,201	0,287	0,7740
FIBRO X FORNS	0,118	0,0726	-0,0247 a 0,260	1,619	0,1054
FIBRO X GUCI	0,063	0,0499	-0,0347 a 0,161	1,264	0,2062
FIBRO X LOK	0,142	0,0535	0,0372 a 0,247	2,655	0,0079
FORNS X GUCI	0,0545	0,0884	-0,119 a 0,228	0,616	0,5379
FORNS X LOK	0,0246	0,0992	-0,170 a 0,219	0,248	0,8043
GUCI X LOK	0,0791	0,0705	-0,0591 a 0,217	1,121	0,2621

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.6 Fibrose hepática graus 2, 3 e 4 (F234)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

O estudo anatomopatológico do fragmento hepático diagnosticou 31 pacientes (24,80%) com graus significativo de fibrose 2, 3 e 4 (F234) e 94 pacientes (75,20%) que apresentaram fibrose nos graus 0 e 1.

A capacidade dos marcadores não invasivos em discriminar o grupo F234 nos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B é descrita a seguir:

O marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,705, com intervalo de confiança de 95% de 0,617 a 0,783, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4329$, com uma sensibilidade de 66,67% e especificidade de 66,96%.

O marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,662, com intervalo de confiança de 95% de 0,572 a 0,744, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,9166$, com uma sensibilidade de 72,22% e especificidade de 58,93%.

O marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,743, com intervalo de confiança de 95% de 0,657 a 0,817, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,2991$, com uma sensibilidade de 77,42% e especificidade de 70,83%.

O marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,636, com intervalo de confiança de 95% de 0,545 a 0,720, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>4,0062$, com uma sensibilidade de 66,67% e especificidade de 58,72%.

O marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,707, com intervalo de confiança de 95% de 0,619 a 0,785, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4113$, com uma sensibilidade de 72,22% e especificidade de 61,61%.

O marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,699, com intervalo de confiança de 95% de 0,610 a 0,778, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade

e a maior especificidade) $>0,3967$, com uma sensibilidade de 61,11% e especificidade de 77,68%. Os dados da comparação dos marcadores não invasivos estão ilustrados na **Tabela 8**.

Tabela 8 – Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok nos pacientes do grupo F234 com HBV

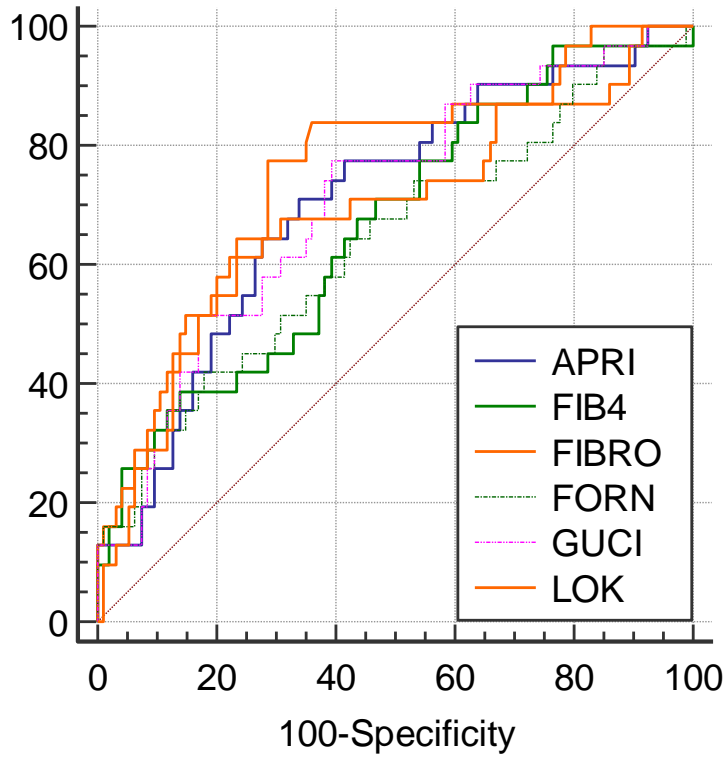
	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	$>0,4329$	$>0,9166$	$>1,2991$	$>4,0062$	$>0,4113$	$>0,3967$
AUROC	0,705	0,662	0,743	0,636	0,707	0,699
Sensibilidade	66,67	72,22	77,42	66,67	72,22	61,11
Especificidade	66,96	58,93	70,83	58,72	61,61	77,68
LR+	2,02	1,76	2,65	1,61	1,88	2,74
LR-	0,5	0,47	0,32	0,57	0,45	0,5

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

Nos pacientes com hepatite B crônica, os marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, GUCI e Lok apresentaram desempenho semelhante no diagnóstico de fibrose hepática significativa (F2-4). O marcador FibroIndex apresentou desempenho superior ao do marcador Forns (0,743, 0,636; $p=0,0439$). (**Figura 10 e Quadro 6**).

Figura 10 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose significativa (F234) de pacientes com infecção pelo HBV



Marcador	AUROC
FIBRO	0,743
GUCI	0,707
APRI	0,705
LOK	0,699
FIB-4	0,662
FORNS	0,636

Quadro 6 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática significativa graus 234 com HBV

Cruzamento aos pares	Diferença entre As áreas	Erro padrão	Ic95%	Z	Valor de p
APRI X FIB4	0,0429	0,0569	-0,0687 a 0,154	0,754	0,4510
APRI X FIBRO	0,0379	0,0307	-0,0223 a 0,0982	1,234	0,2174
APRI X FORNS	0,0693	0,0638	-0,0557 a 0,194	1,087	0,2772
APRI X GUCI	0,00206	0,0103	-0,0182 a 0,0223	0,2	0,8417
APRI X LOK	0,00652	0,062	-0,115 a 0,128	0,105	0,9163
FIB4 X FIBRO	0,0808	0,0524	-0,0220 a 0,184	1,541	0,1233
FIB4 X FORNS	0,0264	0,0409	-0,0538 a 0,107	0,646	0,5185
FIB4 X GUCI	0,045	0,0571	-0,0670 a 0,157	0,787	0,4312
FIB4 X LOK	0,0364	0,053	-0,0675 a 0,140	0,686	0,4925
FIBRO X FORNS	0,107	0,0532	0,00294 a 0,212	2,015	0,0439
FIBRO X GUCI	0,0359	0,0301	-0,0231 a 0,0948	1,192	0,2333
FIBRO X LOK	0,0444	0,0526	-0,0587 a 0,148	0,844	0,3985
FORNS X GUCI	0,0714	0,0624	-0,0510 a 0,194	1,143	0,2529
FORNS X LOK	0,0628	0,0596	-0,0540 a 0,180	1,054	0,2919
GUCI X LOK	0,00858	0,0569	-0,103 a 0,120	0,151	0,8802

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.7 Fibrose hepática graus 3 e 4 (F34)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para investigar o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose avançada (F34) avaliamos 16 pacientes (12,80%) com fibrose avançada e 109 pacientes (87,20%) que apresentaram fibrose graus 0, 1 e 2.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos para avaliar o grupo F34 dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B é descrita a seguir:

O marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,745, com intervalo de confiança de 95% de 0,660 a 0,819, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4363$, com uma sensibilidade de 77,78% e especificidade de 66,15%.

O marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,650, com intervalo de confiança de 95% de 0,560 a 0,733, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,5473$, com uma sensibilidade de 38,89% e especificidade de 90,77%.

O marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,809, com intervalo de confiança de 95% de 0,729 a 0,874, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,3129$, com uma sensibilidade de 93,75% e especificidade de 67,57%.

O marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,604, com intervalo de confiança de 95% de 0,513 a 0,691, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>6,5408$, com uma sensibilidade de 27,78% e especificidade de 99,21%.

O marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,749, com intervalo de confiança de 95% de 0,663 a 0,822, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4147$, com uma sensibilidade de 83,33% e especificidade de 60%.

O marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,733, com intervalo de confiança de 95% de 0,646 a 0,808, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade

e a maior especificidade) $>0,3967$, com uma sensibilidade de 72,22% e especificidade de 73,85%. Os dados da comparação dos marcadores não invasivos estão ilustrados na **Tabela 9**.

Tabela 9 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok nos pacientes do grupo F34 com HBV

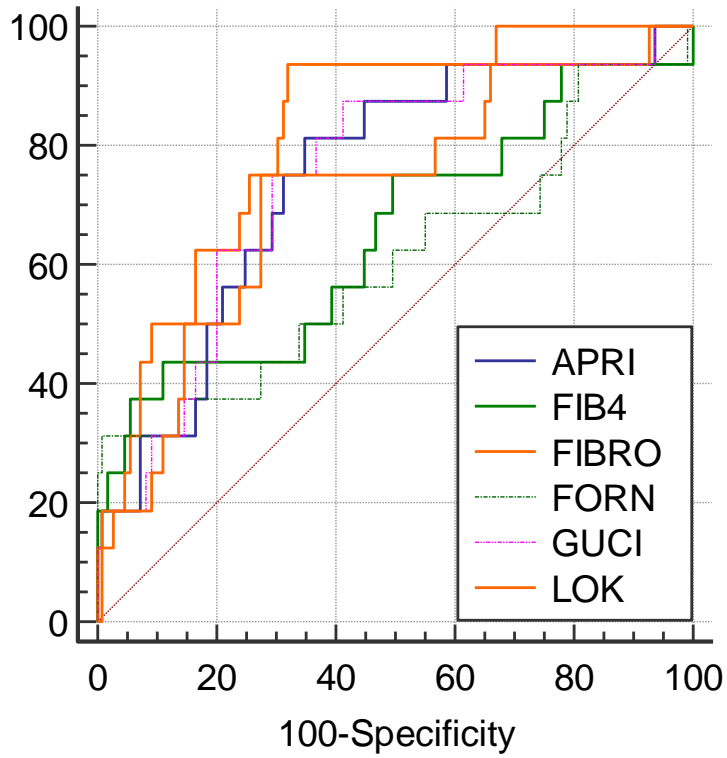
	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	$>0,4363$	$>1,5473$	$>1,3129$	$>6,5408$	$>0,4147$	$>0,3967$
AUROC	0,745	0,650	0,809	0,604	0,749	0,733
Sensibilidade	77,78	38,89	93,75	27,78	83,33	72,22
Especificidade	66,15	90,77	67,57	99,21	60	73,85
LR+	2,3	4,21	2,89	35,28	2,08	2,76
LR-	0,34	0,67	0,093	0,73	0,28	0,38

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

Os marcadores APRI, FibroIndex, GUCI e Lok apresentaram desempenhos semelhantes no diagnóstico de fibrose hepática avançada (F3 F4). O marcador FibroIndex mostrou desempenho maior que o de FIB-4 (0,809, 0,650; $p=0,0487$) e do Forns (0,809, 0,604; $p=0,0059$) (**Figura 11 e Quadro 7**).

Figura 11 - Representação da comparação entre os marcadores não invasivos, através da curva ROC, no grupo de pacientes com fibrose avançada (F34) de pacientes com infecção pelo HBV



Marcador	AUROC
FIBRO	0,809
GUCI	0,749
APRI	0,745
LOK	0,733
FIB-4	0,650
FORNS	0,604

Quadro 7 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática avançada graus 3 e 4 com HBV

Cruzamento aos pares	Diferença entre As áreas	Erro padrão	Ic95%	Z	Valor de p
APRI X FIB4	0,0952	0,0723	-0,0465 a 0,237	1,317	0,1878
APRI X FIBRO	0,0636	0,0323	0,00036 a 0,127	1,971	0,0487
APRI X FORNS	0,141	0,0873	-0,0301 a 0,312	1,615	0,1062
APRI X GUCI	0,00344	0,00732	-0,0109 a 0,0178	0,47	0,6385
APRI X LOK	0,0126	0,065	-0,115 a 0,140	0,194	0,8461
FIB4 X FIBRO	0,159	0,0637	0,0340 a 0,284	2,493	0,0126
FIB4 X FORNS	0,0459	0,0592	-0,0702 a 0,162	0,775	0,4384
FIB4 X GUCI	0,0986	0,0725	-0,0434 a 0,241	1,361	0,1736
FIB4 X LOK	0,0826	0,0687	-0,0520 a 0,217	1,203	0,2292
FIBRO X FORNS	0,205	0,0743	0,0590 a 0,350	2,754	0,0059
FIBRO X GUCI	0,0602	0,0325	-0,00346 a 0,124	1,853	0,0638
FIBRO X LOK	0,0763	0,0575	-0,0365 a 0,189	1,326	0,1848
FORNS X GUCI	0,144	0,0877	-0,0273 a 0,316	1,648	0,0993
FORNS X LOK	0,128	0,0886	-0,0452 a 0,302	1,45	0,1472
GUCI X LOK	0,0161	0,0617	-0,105 a 0,137	0,26	0,7948

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

A **Tabela 10** mostra um resumo da área sob a curva dos marcadores não invasivos analisados para avaliação de fibrose hepática dos pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B.

Tabela 10 - Área sob a curva ROC dos marcadores não invasivos para avaliação dos diferentes graus de fibrose hepática em pacientes com infecção pelo HBV

Grau de fibrose	APRI (AUROC)	FIB4 (AUROC)	FibroIndex (AUROC)	Forns (AUROC)	Guci (AUROC)	Lok (AUROC)
0	0,646	0,637	0,665	0,596	0,637	0,556
1	0,530	0,505	0,542	0,521	0,539	0,602
2	0,603	0,628	0,603	0,630	0,603	0,605
3	0,659	0,593	0,721	0,543	0,672	0,721
4	0,798	0,687	0,855	0,737	0,792	0,713
234	0,705	0,662	0,743	0,636	0,707	0,699
34	0,745	0,650	0,809	0,604	0,749	0,733

B. Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C.

No período compreendido entre 2010 e 2015 foram realizados 1283 atendimentos no ambulatório da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, sendo 839 pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica. Destes, 466 pacientes tinham resultado do estudo anatomopatológico do fragmento hepático. Dos 466, selecionamos 301 pacientes que também realizaram os exames laboratoriais de sangue de interesse, na Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP, no mesmo período, para avaliarmos o desempenho dos marcadores não invasivos APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok.

1. Características Gerais

A avaliação do grau de fibrose encontrado no fragmento hepático foi feita, utilizando a classificação METAVIR: F0= 46 (15,3%), F1= 120 (39,3%), F2= 74 (24,6%), F3= 45 (15%) e F4= 16 (5,3%) pacientes. Foram incluídos 301 pacientes, sendo 51,8% do sexo masculino e 48,2% do sexo feminino e a média das idades dos pacientes analisados foi 47 anos. A autodeclaração em relação à cor resultou em 77,1% brancos e 15% pardos (**Tabela 11**).

Tabela 11 - Características demográficas e laboratoriais dos 301 pacientes com infecção crônica pelo HCV, de acordo com o grau de fibrose hepática avaliado pela classificação METAVIR

Grau de Fibrose	F0(n=46)	F1(n=120)	F2(n=74)	F3(n=45)	F4(n=16)
Idade na biópsia (anos)					
Média	42,2	45,7	47,8	53	53,5
Mediana	41,2	45,6	50,7	54,3	54,6
Varição	20,6-68,6	20,8-72,2	22,4-68,6	23,6-73,2	26,1-66,3
Sexo (n/%)					
Feminino	22 (7,31)	62 (20,69)	37(12,29)	17 (5,65)	7 (2,32)
Masculino	24 (7,97)	58 (19,27)	37 (12,29)	28 (9,30)	9 (3)

Continua

Tabela 11 - Características demográficas e laboratoriais dos 301 pacientes com infecção crônica pelo HCV, de acordo com o grau de fibrose hepática avaliado pela classificação METAVIR

Grau de Fibrose	F0(n=46)	F1(n=120)	F2(n=74)	F3(n=45)	F4(n=16)
Cor					
Branco (%)	33(10,96)	94(31,23)	53(17,61)	38(12,62)	14(4,65)
Preto (%)	3(1)	7(2,33)	7(2,33)	3(1)	-
Pardo (%)	9(2,99)	17(5,65)	13(4,32)	4(1,33)	2(0,66)
Amarelo (%)	1(0,33)	1(0,33)	-	-	-
Ignorado (%)	-	1(0,33)	1(0,33)	-	-
AST (U/L)					
Média	31,3	41,9	57,2	78,9	89,9
Mediana	28	34	47,5	65	77
Varição	16-61	16-185	19-174	23-213	25-195
ALT (U/L)					
Média	40,5	59	73,6	109,4	120,5
Mediana	36	44	66	86	97
Varição	17-110	14-381	18-233	26-327	30-251
Gama GT (U/L)					
Média	54,84	65,32	96,79	103,97	102,5
Mediana	39,5	43	79,5	86	88,5
Varição	9-249	8-383	12-486	16-421	18-295
INR					
Média	1,0	1,03	1,02	1,06	1,07
Mediana	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1

Grau de Fibrose	F0(n=46)	F1(n=120)	F2(n=74)	F3(n=45)	F4(n=16)
Variaco	0,95-1,12	0,95-1,3	0,95-1,2	0,95-1,2	0,95-1,3
Plaquetas (mil/mm³)					
Mdia	249,7	228,2	204,6	180,1	122
Mediana	243	220,5	203	170	127,5
Variaco	133-414	110-465	97-322	75-384	67-179
Colesterol (mg/dL)					
Mdia	172,43	166,6	172,5	151	148,9
Mediana	167	165,5	167,5	148	149,5
Variaco	114-270	75-243	100-288	94-281	105-204
Gamaglobulina (g/dL)					
Mdia	1,49	1,63	1,59	1,93	2,03
Mediana	1,4	1,56	1,50	1,9	2,05
Variaco	0,9-2,4	0,7-3,9	0,5-2,8	0,7-3,6	1,2-3,7
Genotipagem HCV (n/%)*:					
1	2 (1%)	4 (1,5%)	2 (1%)	2 (1%)	-
1a	7 (2,6%)	27 (10%)	20(7,33%)	2 (1%)	5 (2%)
1b	18 (6,6%)	55(20,15%)	24 (8,8%)	16 (6%)	6 (2,20%)
1a/b	-	2 (1%)	2 (1%)	1 (0,4%)	-
2	1 (0,4%)	2 (1%)	-	1 (0,4%)	-

Continuao

Tabela 11 - Características demográficas e laboratoriais dos 301 pacientes com infecção crônica pelo HCV, de acordo com o grau de fibrose hepática avaliado pela classificação METAVIR

Grau de Fibrose	F0(n=46)	F1(n=120)	F2(n=74)	F3(n=45)	F4(n=16)
2a	-	1 (0,4%)	-	-	-
2b	1 (0,4%)	-	1 (0,4%)	3 (1,11%)	-
3	4 (1,5%)	4 (1,5%)	8 (2,93%)	6 (2,20%)	1 (0,4%)
3a	3 (1,11%)	14 (2,13%)	15 (5,5%)	10 (4%)	3 (1,11%)

AST-aspartato aminotransferase; ALT-alanina aminotransferase; GamaGT-gamaglutamiltransferase; INR-Índice Internacional Normalizado *genotipagem para HCV realizado em 273 pacientes.

Os níveis séricos de ALT, AST e GGT são mais elevados conforme o grau de fibrose hepática vai aumentando, enquanto o oposto ocorre em relação aos níveis séricos das plaquetas e do colesterol total.

A genotipagem do vírus da hepatite C foi realizada em 273 participantes. O genótipo 1 e seus subtipos foram os mais prevalentes com 195 (71,43%) pacientes, seguido do genótipo 3 e seus subtipos, com 68 (25%) pacientes e o genótipo 2 e seus subtipos, com 10 (3,66%) pacientes.

2. Desempenho dos marcadores não invasivos e a comparação das curvas ROC derivadas

Os marcadores não invasivos foram analisados individualmente, através da curva ROC, para determinar os melhores pontos de corte (maior sensibilidade e maior especificidade), para cada grau de fibrose hepática de cada marcador (**APÊNDICE B**).

Os pacientes foram separados em grupos de acordo com o grau de fibrose sendo: grau 1 (F1), grau 2 (F2), grau 3 (F3) e grau 4 (F4). Além desses quatro, dois outros grupos foram formados: o primeiro composto por pacientes com diagnóstico de fibrose significativa (F2, F3 e F4) e o segundo por pacientes com fibrose avançada (F3 e F4).

2.1 Fibrose hepática grau zero (F0)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para investigar o desempenho dos marcadores no diagnóstico de fibrose hepática grau zero (F0), analisamos 46 pacientes (15,28%) com F0 e 255 pacientes (84,72%) que apresentaram fibrose nos graus 1, 2, 3 e 4.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos em avaliar o grau de fibrose hepática grau 0 (zero) dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C é mostrada na **Tabela 12**.

Tabela 12 - Performance dos marcadores não invasivos APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau zero nos pacientes com infecção pelo HCV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	≤0,6536	≤1,1321	≤1,3736	≤4,4154	≤0,6579	≤0,2144
AUROC	0,786	0,764	0,750	0,734	0,786	0,681
Sensibilidade	93,5	80,4	93,48	65,22	93,5	60,9
Especificidade	50,2	65,9	54,90	73,33	51,8	69,8
LR+	1,88	2,36	2,07	2,45	1,94	2,02
LR-	0,13	0,30	0,12	0,47	0,13	0,56

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

O desempenho do marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,786 com intervalo de confiança de 95% de 0,735 a 0,831, utilizando o ponto de corte ≤0,6536, com uma sensibilidade de 93,5% e especificidade de 50,2%.

O desempenho do marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,764, com intervalo de confiança de 95% de 0,712 a 0,811, utilizando o ponto de corte ≤1,1321, com uma sensibilidade de 80,4% e especificidade de 65,9%.

O desempenho do marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,750, com intervalo de confiança de 95% de 0,698 a 0,798, utilizando o ponto de corte ≤1,3736, com uma sensibilidade de 93,48% e especificidade de 54,90%.

O desempenho do marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,734, com intervalo de confiança de 95% de 0,680 a 0,783, utilizando o ponto de corte ≤4,4154, com uma sensibilidade de 65,22% e especificidade de 73,33%.

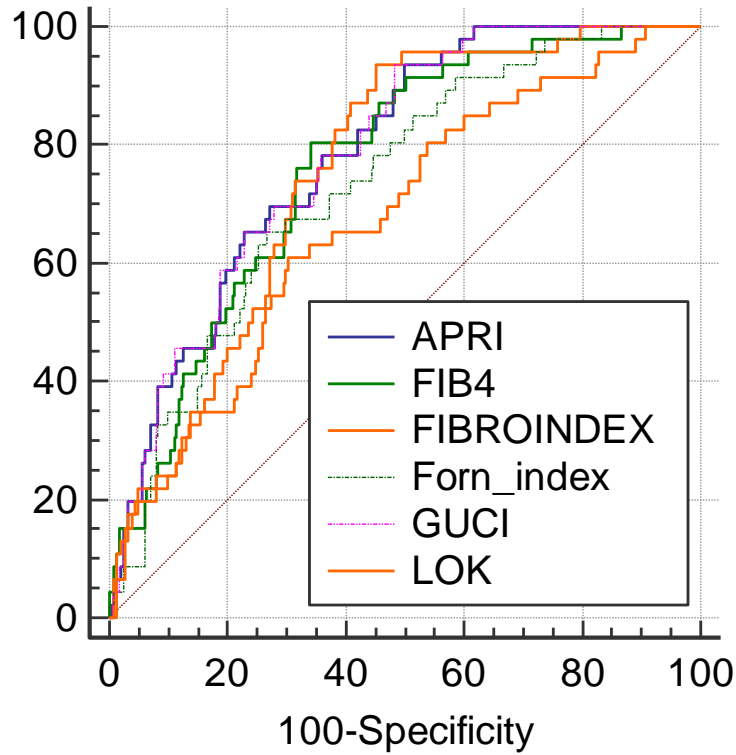
O desempenho do marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,786, com intervalo de confiança de 95% de 0,736 a 0,831, utilizando o ponto de corte $\leq 0,6579$, com uma sensibilidade de 93,5% e especificidade de 51,8%.

O desempenho do marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,681, com intervalo de confiança de 95% de 0,625 a 0,733, utilizando o ponto de corte $\leq 0,2144$, com uma sensibilidade de 60,9% e especificidade de 69,8%.

b) Comparação do desempenho dos marcadores

A comparação entre as Curvas ROC dos vários marcadores não invasivos (Figura X) mostrou que o desempenho dos marcadores APRI, FIB4, FibroIndex, Forns e GUCI são semelhantes, com acurácia próxima de 76%. O marcador Lok mostrou desempenho inferior (68%), como mostra a análise estatística realizada (**Figura 12 e Quadro 8**).

Figura 12 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 0 (zero) causada na infecção pelo HCV



Marcador	AUROC
APRI	0,786
GUCI	0,786
FIB-4	0,764
FIBRO	0,750
FORNIS	0,734
LOK	0,681

Quadro 8 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 0 em pacientes com HCV

Cruzamento aos pares	Diferença entre As áreas	Erro padrão	Ic95%	Z	Valor de p
APRI X FIB4	0,022	0,0252	-0,0273 a 0,0713	0,874	0,3820
APRI X FIBRO	0,0354	0,0291	-0,0217 a 0,0925	1,214	0,2248
APRI X FORNS	0,0519	0,0327	-0,0122 a 0,116	1,588	0,1123
APRI X GUCI	0,000682	0,00127	-0,00181 a 0,0031	0,537	0,5912
APRI X LOK	0,105	0,0419	0,0229 a 0,187	2,506	<u>0,0122</u>
FIB4 X FIBRO	0,0134	0,0281	-0,0416 a 0,0684	0,477	0,6335
FIB4 X FORNS	0,0299	0,0213	-0,0119 a 0,0717	1,402	0,1608
FIB4 X GUCI	0,0227	0,0249	-0,0261 a 0,0714	0,911	0,3620
FIB4 X LOK	0,083	0,0382	0,00814 a 0,158	2,173	<u>0,0298</u>
FIBRO X FORNS	0,0165	0,0309	-0,0440 a 0,0771	0,536	0,5922
FIBRO X GUCI	0,0361	0,0291	-0,0209 a 0,0930	1,241	0,2145
FIBRO X LOK	0,0697	0,0305	0,00995 a 0,129	2,287	<u>0,0222</u>
FORNS X GUCI	0,0526	0,0324	-0,0109 a 0,116	1,623	0,1046
FORNS X LOK	0,0531	0,0436	-0,0324 a 0,139	1,217	0,2235
GUCI X LOK	0,106	0,0418	0,0238 a 0,188	2,53	<u>0,0114</u>

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.2 Fibrose hepática grau 1 (F1)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para a análise do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 1 (F1), utilizamos 120 pacientes (39,87%) com fibrose grau 1 e 181 pacientes (60,13%) com fibrose graus 0, 2, 3 e 4.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos em relação à fibrose grau 1 em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C será descrita a seguir (**Tabela 13**):

Tabela 13 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 1 em pacientes com infecção pelo HCV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	≤0,6217	≤0,9757	≤1,9087	≤5,3375	≤0,6172	≤0,2106
AUROC	0,659	0,654	0,626	0,633	0,660	0,585
Sensibilidade	93,5	48,3	92,50	65,83	67,50	42,50
Especificidade	50,2	77,3	27,07	58,56	59,12	72,93
LR+	1,67	2,13	1,27	1,59	1,65	1,57
LR-	0,53	0,67	0,28	0,58	0,55	0,79

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR- : Razão de verossimilhança negativa.

O desempenho do marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,659, com intervalo de confiança de 95% de 0,603 a 0,713, utilizando o ponto de corte ≤0,6217, com uma sensibilidade de 93,5% e especificidade de 50,2%.

O desempenho do marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,654, com intervalo de confiança de 95% de 0,597 a 0,707, utilizando o ponto de corte <0,9757, com uma sensibilidade de 48,3% e especificidade de 77,3%.

O desempenho do marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,626, com intervalo de confiança de 95% de 0,569 a 0,681, utilizando o ponto de corte ≤1,9087, com uma sensibilidade de 92,50% e especificidade de 27,07%.

O desempenho do marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,633, com intervalo de confiança de 95% de 0,576 a 0,688, utilizando o ponto de corte ≤5,3375, com uma sensibilidade de 65,83% e especificidade de 58,56%.

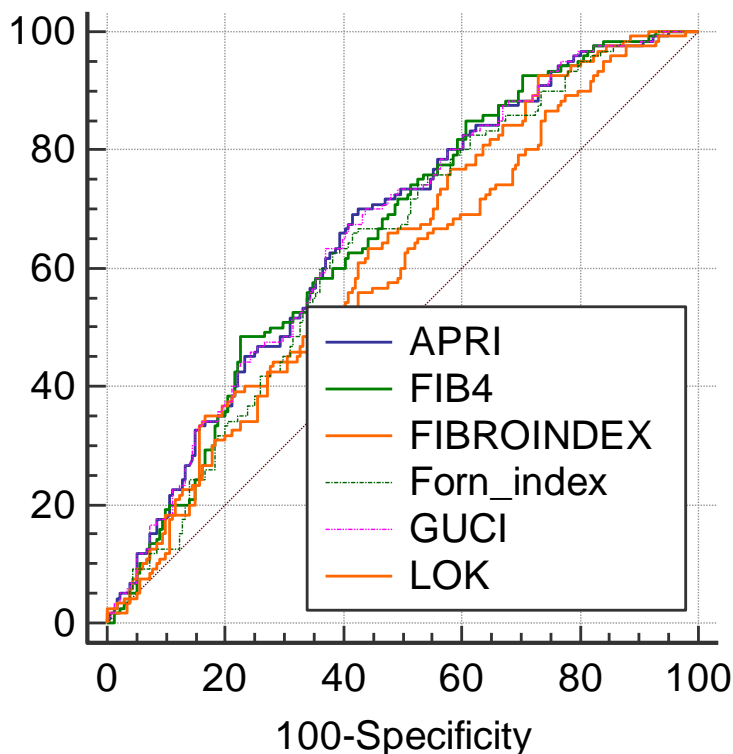
O desempenho do marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,660, com intervalo de confiança de 95% de 0,603 a 0,713, utilizando o ponto de corte $\leq 0,6172$, com uma sensibilidade de 67,50% e especificidade de 59,12%.

O desempenho do marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,585, com intervalo de confiança de 95% de 0,527 a 0,641, utilizando o ponto de corte $\leq 0,2106$, com uma sensibilidade de 42,50% e especificidade de 72,93%.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

Para o diagnóstico de fibrose hepática grau 1, os desempenhos dos marcadores APRI, FIB4, FibroIndex, Forns e GUCI foram semelhantes e próximos de 64%. O marcador Lok (58%) mostrou-se inferior aos marcadores APRI, FIB4, GUCI e FibroIndex. (**Figura 13**). No **Quadro 9**, podemos observar a análise estatística da comparação dois a dois de marcadores não invasivos.

Figura 13 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 1 causada na infecção pelo HCV



Marcador	AUROC
GUCI	0,660
APRI	0,659
FIB-4	0,654
FORNS	0,633
FIBRO	0,626
LOK	0,585

Quadro 9 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 1 nos pacientes com HCV

CRUZAMENTO AOS PARES	DIFERENÇA ENTRE ÁREAS	ERRO AS PADRÃO	IC95%	ESTADÍSTICA Z	VALOR DE P
APRI X FIB4	0,00562	0,0201	-0,0337 a 0,0450	0,28	0,7796
APRI X FIBRO	0,0332	0,0224	-0,0107 a 0,0772	1,482	0,1384
APRI X FORNS	0,0262	0,0275	-0,0278 a 0,0802	0,951	0,3417
APRI X GUCI	0,000322	0,000973	-0,00158 a 0,0022	0,331	0,7404
APRI X LOK	0,0743	0,0344	0,00690 a 0,142	2,161	0,0307
FIB4 X FIBRO	0,0276	0,0238	-0,0191 a 0,0743	1,159	0,2465
FIB4 X FORNS	0,0206	0,0175	-0,0137 a 0,0548	1,178	0,2387
FIB4 X GUCI	0,00594	0,0201	-0,0334 a 0,0453	0,296	0,7672
FIB4 X LOK	0,0687	0,0307	0,00856 a 0,129	2,239	0,0251
FIBRO X FORNS	0,00704	0,0262	-0,0444 a 0,0585	0,268	0,7883
FIBRO X GUCI	0,0336	0,0224	-0,0103 a 0,0774	1,501	0,1335
FIBRO X LOK	0,0411	0,0268	-0,0115 a 0,0936	1,531	0,1257
FORNS X GUCI	0,0265	0,0275	-0,0274 a 0,0804	0,965	0,3348
FORNS X LOK	0,0481	0,0332	-0,0169 a 0,113	1,451	0,1468
GUCI X LOK	0,0746	0,0343	0,00731 a 0,142	2,173	0,0298

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.3 Fibrose hepática grau 2 (F2)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para a análise do desempenho de marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 2 (F2), selecionamos 74 pacientes (24,58%) com essa condição (F2) e 227 pacientes (75,42%) que apresentaram fibrose hepática graus 0, 1, 3 e 4 (**Tabela 14**).

Tabela 14 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 2 em pacientes com infecção pelo HCV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	>0,4252	>0,9757	>1,1541	>4,4189	>0,4252	>0,2125
AUROC	0,616	0,594	0,552	0,548	0,616	0,537
Sensibilidade	87,8	86,5	78,38	83,78	89,2	78,4
Especificidade	38,3	39,2	38,77	38,33	37	38,3
LR+	1,42	1,42	1,28	1,36	1,42	1,27
LR-	0,32	0,34	0,56	0,42	0,29	0,56

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR- : Razão de verossimilhança negativa.

O desempenho do marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,616, com intervalo de confiança de 95% de 0,558 a 0,671, utilizando o ponto de corte >0,4252, com uma sensibilidade de 87,8% e especificidade de 38,3%.

O desempenho do marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,594, com intervalo de confiança de 95% de 0,537 a 0,650, utilizando o ponto de corte >0,9757, com uma sensibilidade de 86,5% e especificidade de 39,2%.

O desempenho do marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,552, com intervalo de confiança de 95% de 0,494 a 0,609, utilizando o ponto de corte >1,1541, com uma sensibilidade de 78,38% e especificidade de 38,77%.

O desempenho do marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,548, com intervalo de confiança de 95% de 0,489 a 0,605, utilizando o ponto de corte >4,4189, com uma sensibilidade de 83,78% e especificidade de 38,33%.

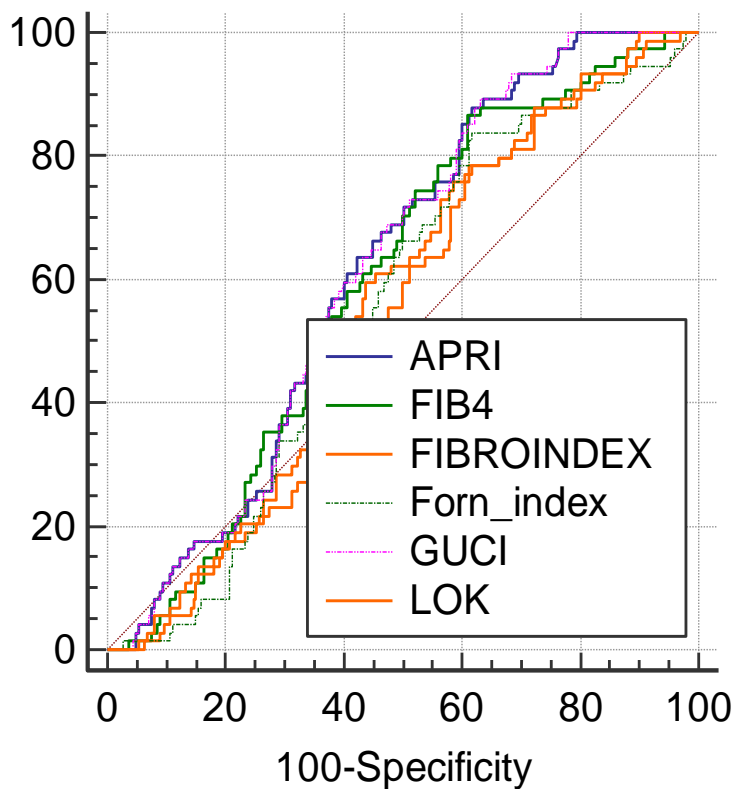
O desempenho do marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,616, com intervalo de confiança de 95% de 0,559 a 0,671, utilizando o ponto de corte >0,4252, com uma sensibilidade de 89,2% e especificidade de 37%.

O desempenho do marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,537, com intervalo de confiança de 95% de 0,479 a 0,595, utilizando o ponto de corte >0,2125, com uma sensibilidade de 78,4% e especificidade de 38,3%.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

O desempenho dos marcadores APRI, FIB4 e GUCI no diagnóstico de fibrose hepática grau 2 foram semelhantes (AUROC 0,61; 0,59; 0,616), enquanto que desempenhos inferiores foram observados com o FibroIndex (0,55) e marcador Forns (0,54) (**Figura 14**). No **Quadro 10**, podemos observar a análise estatística da comparação dois a dois de marcadores não invasivos.

Figura 14 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 2 causada na infecção pelo HCV



Marcador	AUROC
APRI	0,616
GUCI	0,616
FIB-4	0,594
FIBRO	0,552
FORNS	0,548
LOK	0,537

Quadro 10 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 2 nos pacientes com HCV

CRUZAMENTO AOS PARES	DIFERENÇA ENTRE ÁREAS	ERRO AS PADRÃO	IC95%	ESTADÍSTICA Z	VALOR DE P
APRI X FIB4	0,0213	0,0248	-0,0273 a 0,0700	0,859	0,3903
APRI X FIBRO	0,0635	0,0269	0,0107 a 0,116	2,358	0,0184
APRI X FORNS	0,0683	0,0324	0,00470 a 0,132	2,105	0,0353
APRI X GUCI	0,000387	0,00113	-0,00182 a 0,0026	0,343	0,7313
APRI X LOK	0,0786	0,0409	-0,00159 a 0,159	1,921	0,0547
FIB4 X FIBRO	0,0421	0,0263	-0,00943 a 0,0937	1,602	0,1093
FIB4 X FORNS	0,0469	0,0195	0,00872 a 0,0851	2,407	0,0161
FIB4 X GUCI	0,0217	0,0248	-0,0269 a 0,0703	0,876	0,3809
FIB4 X LOK	0,0572	0,0351	-0,0116 a 0,126	1,63	0,1031
FIBRO X FORNS	0,00476	0,0282	-0,0505 a 0,0600	0,169	0,8659
FIBRO X GUCI	0,0639	0,027	0,0110 a 0,117	2,369	0,0178
FIBRO X LOK	0,0151	0,0303	-0,0444 a 0,0745	0,497	0,6194
FORNS X GUCI	0,0686	0,0323	0,00523 a 0,132	2,122	0,0339
FORNS X LOK	0,0103	0,0375	-0,0632 a 0,0838	0,275	0,7835
GUCI X LOK	0,0789	0,0408	-0,00112 a 0,159	1,933	0,0533

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.4 Fibrose hepática grau 3 (F3)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para avaliar o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 3 (F3), analisamos 45 pacientes (14,95%) com fibrose grau 3 e 256 pacientes (85,05%) com fibrose graus 0, 1, 2 e 4. A capacidade discriminatória desses marcadores é mostrada na **Tabela 15**.

Tabela 15 - Performance dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 3 em pacientes com infecção pelo HCV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	>0,8832	>1,6933	>1,5954	>5,7598	>0,9078	>0,3491
AUROC	0,765	0,754	0,751	0,761	0,766	0,655
Sensibilidade	66,7	66,7	75,56	75,56	66,7	55,6
Especificidade	77,7	72,7	72,27	68,36	78,1	72,7
LR+	2,99	2,44	2,72	2,39	3,05	2,06
LR-	0,43	0,46	0,34	0,36	0,43	0,61

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

O desempenho do marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,765, com intervalo de confiança de 95% de 0,713 a 0,812, utilizando o ponto de corte >0,8832, com uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 77,7%.

O desempenho do marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,754, com intervalo de confiança de 95% de 0,701 a 0,802, utilizando o ponto de corte >1,6933, com uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 72,7%.

O desempenho do marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,751, com intervalo de confiança de 95% de 0,699 a 0,799, utilizando o ponto de corte >1,5954, com uma sensibilidade de 75,56% e especificidade de 72,27%.

O desempenho do marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,761, com intervalo de confiança de 95% de 0,709 a 0,808, utilizando o ponto de corte >5,7598, com uma sensibilidade de 75,56% e especificidade de 68,36%.

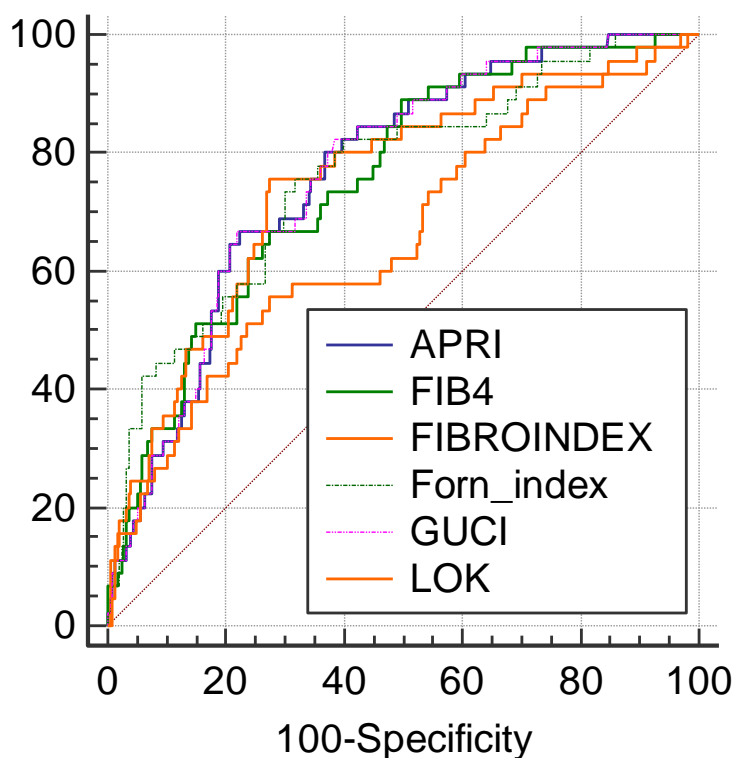
O desempenho do marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,766, com intervalo de confiança de 95% de 0,714 a 0,812, utilizando o ponto de corte $>0,9078$, com uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 78,1%.

O desempenho do marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,655, com intervalo de confiança de 95% de 0,599 a 0,709, utilizando o ponto de corte $>0,3491$, com uma sensibilidade de 55,6% e especificidade de 72,7%.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

O desempenho dos marcadores APRI, FIB4, Fibroindex, marcador Forns e GUCI no diagnóstico de fibrose hepática grau 3 foram semelhantes. Desempenho inferior foi observado com o marcador Lok (**Figura 15**). No **Quadro 11**, podemos observar a análise estatística da comparação dois a dois de marcadores não invasivos.

Figura 15 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 3 causada na infecção pelo HCV



Marcador	AUROC
GUCI	0,766
APRI	0,765
FORNS	0,761
FIB-4	0,754
FIBRO	0,751
LOK	0,655

Quadro 11 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 3 nos pacientes com HCV

Cruzamento aos pares	Diferença entre as áreas	Erro padrão	Ic95%	Estatística z	Valor de p
APRI X FIB4	0,0112	0,0264	-0,0407 a 0,0630	0,422	0,6731
APRI X FIBRO	0,0138	0,0254	-0,0361 a 0,0636	0,541	0,5887
APRI X FORNS	0,00404	0,0363	-0,0672 a 0,0752	0,111	0,9115
APRI X GUCI	0,000651	0,00107	-0,00145 a 0,0027	0,607	0,5438
APRI X LOK	0,11	0,042	0,0275 a 0,192	2,613	0,0090
FIB4 X FIBRO	0,0026	0,0275	-0,0512 a 0,0564	0,0948	0,9245
FIB4 X FORNS	0,00712	0,0223	-0,0366 a 0,0509	0,319	0,7499
FIB4 X GUCI	0,0118	0,0264	-0,0399 a 0,0635	0,448	0,6544
FIB4 X LOK	0,0987	0,0323	0,0354 a 0,162	3,058	0,0022
FIBRO X FORNS	0,00972	0,0327	-0,0545 a 0,0739	0,297	0,7665
FIBRO X GUCI	0,0144	0,0253	-0,0351 a 0,0639	0,57	0,5686
FIBRO X LOK	0,0961	0,0355	0,0264 a 0,166	2,704	0,0069
FORNS X GUCI	0,00469	0,0363	-0,0665 a 0,0759	0,129	0,8973
FORNS X LOK	0,106	0,0363	0,0346 a 0,177	2,914	0,0036
GUCI X LOK	0,111	0,0419	0,0283 a 0,193	2,635	0,0084

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.5 Fibrose hepática grau 4 (F4)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para a análise do desempenho dos marcadores no diagnóstico de fibrose hepática grau 4, avaliamos 16 pacientes (5,32%) nessa condição (F4) e 285 pacientes (94,68%) que apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 3. Os resultados obtidos são descritos a seguir e mostrados na **Tabela 16**.

Tabela 16 - Desempenho dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática grau 4 em pacientes com infecção pelo HCV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	>1,3215	>2,1628	>1,8494	>6,3609	>1,3215	>0,3063
AUROC	0,898	0,922	0,918	0,902	0,898	0,841
Sensibilidade	93,7	93,7	93,75	93,75	93,7	93,7
Especificidade	86,7	83,5	82,11	75,79	86,7	62,1
LR+	7,03	5,68	5,24	3,87	7,03	2,47
LR-	0,072	0,078	0,076	0,0082	0,0072	0,10

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR- : Razão de verossimilhança negativa.

O desempenho do marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,898, com intervalo de confiança de 95% de 0,858 a 0,930, utilizando o ponto de corte >1,3215, com uma sensibilidade de 93,7% e especificidade de 86,7%.

O desempenho do marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,922, com intervalo de confiança de 95% de 0,885 a 0,949, utilizando o ponto de corte >2,1628, com uma sensibilidade de 93,7% e especificidade de 83,5%.

O desempenho do marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,918, com intervalo de confiança de 95% de 0,881 a 0,946, utilizando o ponto de corte >1,8494, com uma sensibilidade de 93,75% e especificidade de 82,11%.

O desempenho do marcador Forn resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,902, com intervalo de confiança de 95% de 0,862 a 0,933, utilizando o ponto de corte >6,3609, com uma sensibilidade de 93,75% e especificidade de 75,79%.

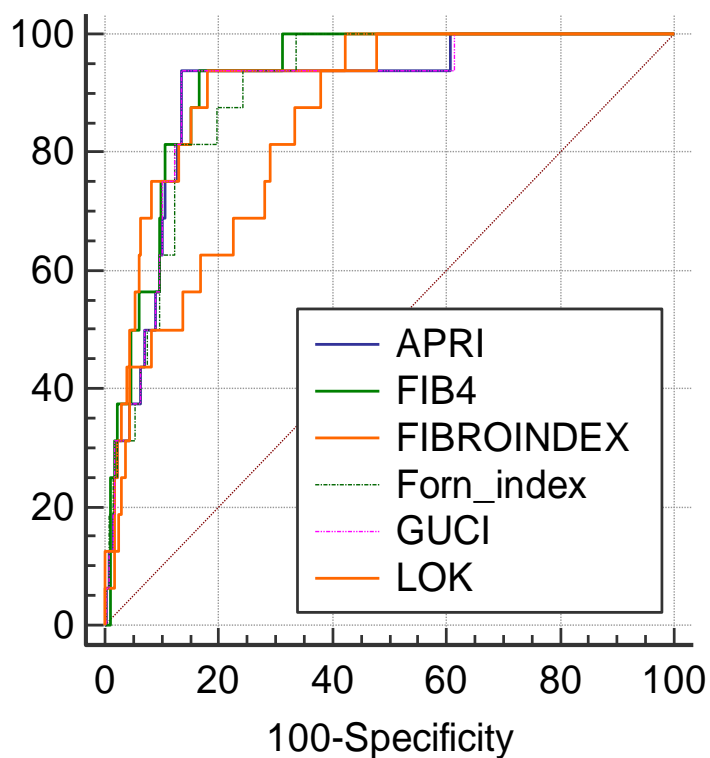
O desempenho do marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,898, com intervalo de confiança de 95% de 0,859 a 0,930, utilizando o ponto de corte >1,3215, com uma sensibilidade de 93,7% e especificidade de 86,7%.

O desempenho do marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,841, com intervalo de confiança de 95% de 0,795 a 0,880, utilizando o ponto de corte >0,3063, com uma sensibilidade de 93,7% e especificidade de 62,1%.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

Todos os marcadores testados para o diagnóstico de fibrose hepática grau 4 (F4) mostraram desempenhos semelhantes, embora a estimativa por ponto da acurácia do marcador Lok seja relativamente menor que os outros marcadores (**Figura 16**). No **Quadro 12**, podemos observar a análise estatística da comparação dois a dois de marcadores não invasivos.

Figura 16 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 4 causada na infecção pelo HCV



Marcador	AUROC
FIB-4	0,922
FIBRO	0,918
FORNS	0,902
APRI	0,898
GUCI	0,898
LOK	0,841

Quadro 12 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 4 com HCV

CRUZAMENTO AOS PARES	DIFERENÇA ENTRE ÁREAS	ERRO AS PADRÃO	IC95%	ESTATÍSTICA Z	VALOR DE P
APRI X FIB4	0,0235	0,0215	-0,0187 a 0,0656	1,091	0,2751
APRI X FIBRO	0,0193	0,0166	-0,0131 a 0,0517	1,166	0,2436
APRI X FORNS	0,00329	0,0258	-0,0474 a 0,0539	0,127	0,8987
APRI X GUCI	0,000219	0,000773	-0,00130 a 0,00173	0,284	0,7765
APRI X LOK	0,0572	0,0539	-0,0484 a 0,163	1,062	0,2881
FIB4 X FIBRO	0,00417	0,0163	-0,0278 a 0,0361	0,256	0,7983
FIB4 X FORNS	0,0202	0,0142	-0,00775 a 0,0481	1,416	0,1568
FIB4 X GUCI	0,0232	0,0218	-0,0196 a 0,0661	1,064	0,2873
FIB4 X LOK	0,0807	0,042	-0,00160 a 0,163	1,922	0,0546
FIBRO X FORNS	0,016	0,022	-0,0270 a 0,0591	0,729	0,4660
FIBRO X GUCI	0,0191	0,0168	-0,0139 a 0,0520	1,135	0,2566
FIBRO X LOK	0,0765	0,045	-0,0117 a 0,165	1,699	0,0893
FORNS X GUCI	0,00307	0,0261	-0,0480 a 0,0542	0,118	0,9062
FORNS X LOK	0,0605	0,0447	-0,0271 a 0,148	1,354	0,1756
GUCI X LOK	0,0575	0,0542	-0,0488 a 0,164	1,06	0,2892

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.6 Fibrose hepática graus 2, 3 e 4 (F234)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para avaliar o desempenho de marcadores não invasivos no diagnóstico do grupo que possui graus significativos de fibrose hepática (graus 2, 3 e 4) selecionamos 135 pacientes (44,85%) com essa condição e 166 pacientes (55,15%) que apresentaram fibrose graus 0 e 1. Estão descritas abaixo as observações dessas análises que também são mostradas na **Tabela 17**.

Tabela 17 - Performance dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose hepática significativa (F234) nos pacientes com infecção pelo HCV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	>0,6401	>1,1641	>1,3736	>5,3375	>0,6579	>0,2165
AUROC	0,804	0,787	0,753	0,752	0,805	0,677
Sensibilidade	71,9	82,2	71,11	71,11	71,1	80
Especificidade	75,3	62,7	71,69	69,28	76,5	48,8
LR+	2,91	2,20	2,51	2,31	3,03	1,56
LR-	0,37	0,28	0,40	0,42	0,38	0,41

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR- : Razão de verossimilhança negativa.

O desempenho do marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,804, com intervalo de confiança de 95% de 0,755 a 0,847, utilizando o ponto de corte >0,6401, com uma sensibilidade de 71,9% e especificidade de 75,3%.

O desempenho do marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,787, com intervalo de confiança de 95% de 0,736 a 0,832, utilizando o ponto de corte >1,1641, com uma sensibilidade de 82,2% e especificidade de 62,7%.

O desempenho do marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,753, com intervalo de confiança de 95% de 0,701 a 0,801, utilizando o ponto de corte >1,3736, com uma sensibilidade de 71,11% e especificidade de 71,69%.

O desempenho do marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,752, com intervalo de confiança de 95% de 0,699 a 0,799, utilizando o ponto de corte >5,3375, com uma sensibilidade de 71,11% e especificidade de 69,28%.

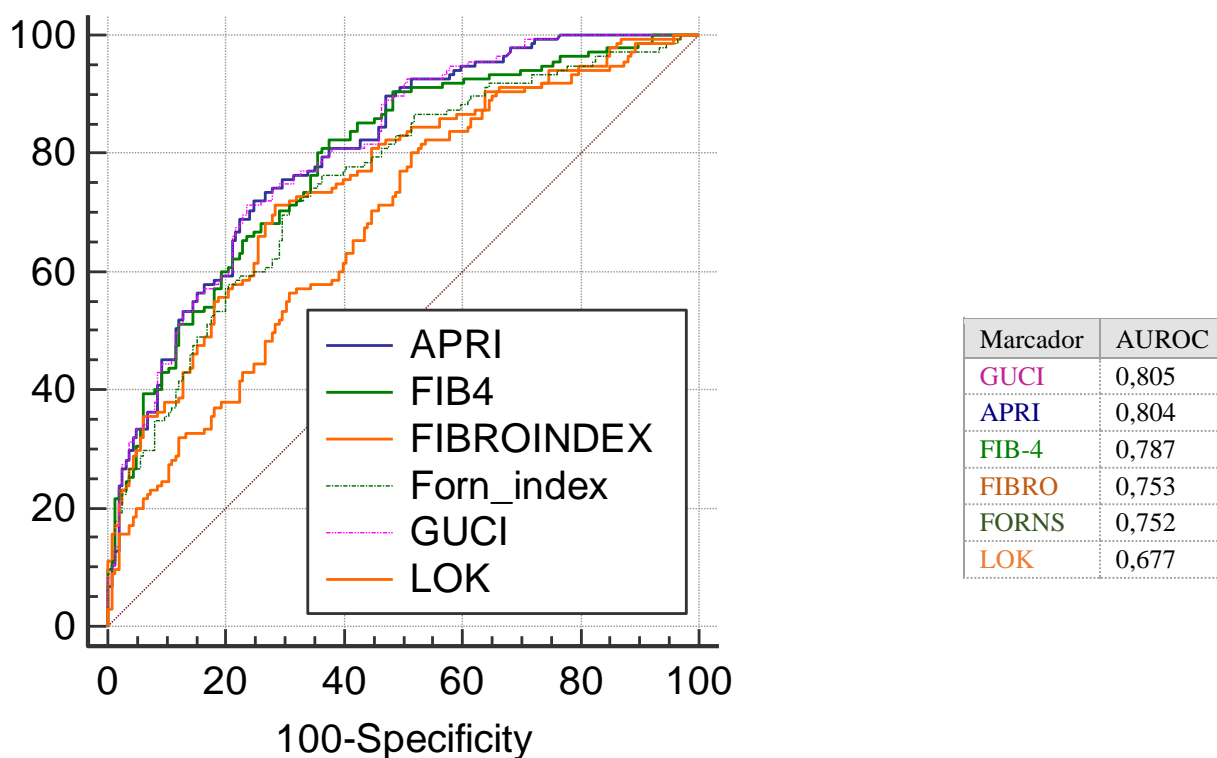
O desempenho marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,805, com intervalo de confiança de 95% de 0,755 a 0,848, utilizando o ponto de corte >0,6579, com uma sensibilidade de 71,1% e especificidade de 76,5%.

O desempenho do marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,677, com intervalo de confiança de 95% de 0,621 a 0,730, utilizando o ponto de corte >0,2165, com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 48,8%.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

No diagnóstico de fibrose hepática significativa (F234) o melhor desempenho foi observado com os marcadores APRI, FIB4 e GUCI (acurácia 78-80%), seguido dos marcadores FibroIndex e marcador Forns (acurácia 75%). O menor desempenho foi observado com o marcador Lok (67%) (**Figura 17**). No **Quadro 13**, podemos observar a análise estatística da comparação dois a dois dos marcadores não invasivos.

Figura 17 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática significativa (F234) causada na infecção pelo HCV



Quadro 13 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose significativa (F234) dos pacientes com HCV

Cruzamento aos Pares	Diferença entre as áreas	Erro Padrão	IC95%	Estatística Z	Valor de p
APRI X FIB4	0,017	0,0193	-0,0209 a 0,0548	0,879	0,3796
APRI X FIBRO	0,0507	0,0213	0,00893 a 0,0925	2,379	0,0174
APRI X FORNS	0,0526	0,026	0,00170 a 0,103	2,025	0,0428
APRI X GUCI	0,000669	0,000879	-0,00105 a 0,0023	0,762	0,4461
APRI X LOK	0,127	0,0322	0,0639 a 0,190	3,946	0,0001
FIB4 X FIBRO	0,0338	0,0212	-0,00770 a 0,0753	1,596	0,1105
FIB4 X FORNS	0,0356	0,0154	0,00537 a 0,0658	2,308	0,0210
FIB4 X GUCI	0,0176	0,0193	-0,0201 a 0,0554	0,915	0,3604
FIB4 X LOK	0,11	0,0278	0,0556 a 0,164	3,962	0,0001
FIBRO X FORNS	0,00183	0,0237	-0,0446 a 0,0482	0,0773	0,9384
FIBRO X GUCI	0,0514	0,0213	0,00964 a 0,0932	2,412	0,0159
FIBRO X LOK	0,0763	0,0253	0,0267 a 0,126	3,015	0,0026
FORNS X GUCI	0,0532	0,0259	0,00250 a 0,104	2,056	0,0397
FORNS X LOK	0,0744	0,0303	0,0149 a 0,134	2,453	0,0142
GUCI X LOK	0,128	0,0321	0,0647 a 0,191	3,973	0,0001

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.7 Fibrose hepática graus 3 e 4 (F34)

Para o estudo do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática avançada (F34), selecionamos 61 pacientes (20,27%) com fibrose hepática avançada e 240 pacientes (79,73%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1 e 2.

A capacidade discriminatória dos marcadores selecionados para avaliar a fibrose avançada está descrita a seguir e mostrada na **Tabela 18**.

Tabela 18 - Performance dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok no diagnóstico de fibrose avançada (F34) em pacientes com infecção pelo HCV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORNS	GUCI	LOK
Cutoff	>0,9304	>2,1628	>1,5954	>5,7598	>0,9078	>0,347
AUROC	0,833	0,831	0,828	0,831	0,833	0,728
Sensibilidade	72,1	62,3	80,33	81,97	73,8	62,3
Especificidade	84,2	90	76,67	72,92	82,9	75,8
LR+	4,56	6,23	3,44	3,03	4,32	2,58
LR-	0,33	0,42	0,26	0,25	0,32	0,50

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR- : Razão de verossimilhança negativa.

O desempenho do marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,833, com intervalo de confiança de 95% de 0,786 a 0,873, utilizando o ponto de corte >0,9304, com uma sensibilidade de 72,1% e especificidade de 84,2%.

O desempenho do marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,831, com intervalo de confiança de 95% de 0,784 a 0,872, utilizando o ponto de corte >2,1628, com uma sensibilidade de 62,3% e especificidade de 90%.

O desempenho do marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,828, com intervalo de confiança de 95% de 0,780 a 0,869, utilizando o ponto de corte >1,5954, com uma sensibilidade de 80,33% e especificidade de 76,67%.

O desempenho do marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,831, com intervalo de confiança de 95% de 0,783 a 0,871, utilizando o ponto de corte >5,7598, com uma sensibilidade de 81,97% e especificidade de 72,92%.

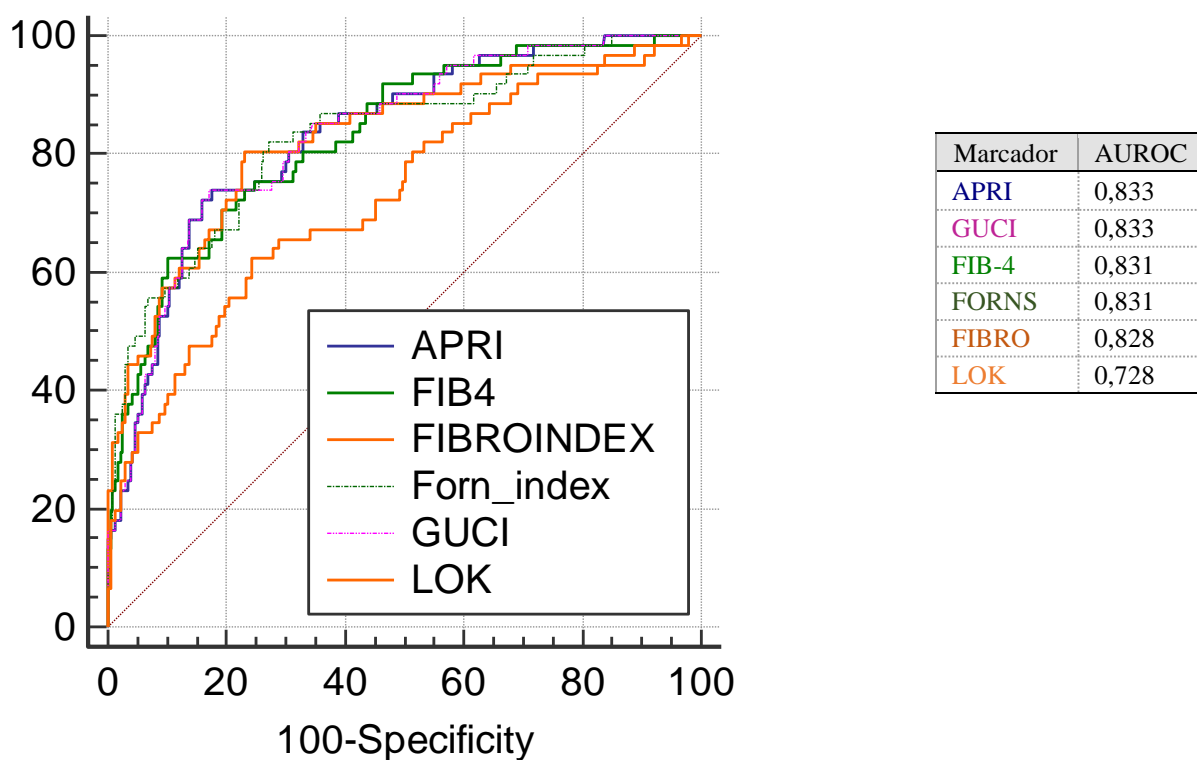
O desempenho do marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,833, com intervalo de confiança de 95% de 0,786 a 0,874, utilizando o ponto de corte >0,9078, com uma sensibilidade de 73,8% e especificidade de 82,9%.

O desempenho do marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,728, com intervalo de confiança de 95% de 0,674 a 0,778, utilizando o ponto de corte >0,347, com uma sensibilidade de 62,3% e especificidade de 75,8%.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

Os marcadores APRI, FIB4, FibroIndex, marcador Forns e GUCI mostraram desempenhos semelhantes (83%) no diagnóstico de fibrose avançada (F34). O desempenho do marcador Lok foi inferior (72%) (**Figura 18**). No **Quadro 14**, podemos observar a análise estatística da comparação dois a dois de marcadores não invasivos.

Figura 18 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática avançada (F34) causada na infecção pelo HCV



C. Pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana.

Os pacientes deste grupo foram atendidos no Serviço de extensão ao atendimento de pacientes HIV/Aids - Casa da Aids - da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP no período de 2010 a 2018 e totalizaram 5841 indivíduos. Havia 187 pacientes que tinham diagnóstico de hepatite C crônica e concomitantemente o vírus da imunodeficiência humana. Destes, 109 pacientes possuíam resultado do estudo anatomopatológico do fragmento hepático e realizaram exames laboratoriais de sangue, na Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP, no mesmo período. Através destes 109 pacientes, avaliamos o desempenho dos marcadores não invasivos APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok.

1. Características Gerais

Os dados demográficos, laboratoriais e do vírus da hepatite C são mostrados na **Tabela 20**.

Foram incluídos 109 pacientes, dos quais 28 (25,7%) eram do sexo feminino e 81 (74,3%) do sexo masculino como mostra a Tabela. A média das idades dos pacientes analisados foi 44 anos. Dos 109 pacientes 78 (71,6%) se auto declaram brancos e 11 (10,1%) pretos.

O estudo do fragmento hepático, utilizando a classificação METAVIR, para avaliar o grau de fibrose hepática mostrou: F0= 8 (7,3%), F1= 42 (38,5%), F2= 27 (24,8%), F3= 19 (17,4%), F4= 13 (11,9%) pacientes.

A genotipagem para o HCV foi realizado em 100 pacientes. O genótipo 1 e seus subtipos foi apresentado como os mais prevalentes em 76 pacientes (76%), seguido do genótipo 3 e seus subtipos com 20 pacientes (20%).

Tabela 20 - Características demográficas e laboratoriais dos pacientes com infecção crônica pela hepatite C concomitante com o vírus da imunodeficiência humana adquirida, de acordo com o grau de fibrose hepática pela escala METAVIR

Grau de Fibrose	F0	F1	F2	F3	F4
Idade na biópsia (anos)					
Média	42,6	44,2	42,5	47,6	47,0
Mediana	42,8	44,3	41	49	48,6
Variação	31,2-56,5	30,3-65,9	30-66,6	21,5-62,5	36-61
Sexo (n/%)					
Feminino	3 (2,74)	8(7,33)	4(3,67)	7(6,41)	6 (5,49)
Masculino	5 (4,56)	34 (31,2)	23(21,13)	12(11)	7(6,41)
Cor					
Branco (n/%)	7(6,42%)	28(25,69%)	21(19,27%)	15(13,76%)	7(6,42%)
Preto (n/%)	1(0,92%)	6(5,50%)	1(0,92%)	2(1,83%)	1(0,92%)
Pardo (n/%)	-	3(2,75%)	2(1,83%)	-	2(1,83%)
Amarelo (n/%)	-	-	-	-	-
Ignorado (n/%)	-	5(4,59%)	3(2,75%)	2(1,83%)	3(2,75%)
AST (U/L)					
Média	45,8	54,2	80,2	124,4	98,4
Mediana	31	39	50	87	73
Variação	17-157	21-39	22-354	31-680	37-254
ALT (U/L)					
Média	57,2	68,2	95,7	118,4	78,2
Mediana	49	49	60	117	67
Variação	22-169	19-39	27-489	26-302	24-168

Grau de Fibrose	F0	F1	F2	F3	F4
Gama GT (U/L)					
Média	133,1	145,8	156,9	152,4	141,0
Mediana	88	98,5	121	110	103
Variação	32-312	13-1053	18-730	41-390	29-485
Plaquetas (mil/mm³)					
Média	216,3	215,8	179,0	158,0	132,0
Mediana	195,5	206,0	178,0	144,0	139,0
Variação	134-297	110-405	61-293	94-253	67-183
INR					
Média	0,99	1,02	1,04	1,07	1,16
Mediana	0,95	1,00	1,00	1,09	1,17
Variação	0,95-1,10	0,95-1,3	0,9-1,33	0,95-1,27	0,95-1,36
Colesterol (mg/dL)					
Média	190,7	161,0	155,0	159,2	156,7
Mediana	178	162	157	166	155
Variação	151-297	52-266	95-240	86-227	111-238
Gamaglobulina (g/dL)					
Média	1,71	1,78	1,64	1,93	2,49
Mediana	1,7	1,6	1,6	1,8	2,12
Variação	1,2-2,3	1-2,9	0,9-2,8	1,1-2,8	1,3-4,47

continua

Tabela 20 - Características demográficas e laboratoriais dos pacientes com infecção crônica pela hepatite C concomitante com o vírus da imunodeficiência humana adquirida, de acordo com o grau de fibrose hepática pela escala METAVIR

Grau de Fibrose	F0	F1	F2	F3	F4
Genotipagem HCV (n/%)*:					
1	-	-	1(1%)	1(1%)	1(1%)
1a	2(2%)	20(20%)	13(13%)	10(10%)	5(5%)
1b	2(2%)	12(12%)	4(4%)	2(2%)	2(2%)
1a/b	-	1(1%)	-	-	-
2	-	-	-	-	-
2a	-	-	-	-	-
2b	-	-	2(2%)	-	1(1%)
3	2(2%)	2(2%)	2(2%)	1(1%)	2(2%)
3a	-	4(4%)	2(2%)	4(4%)	1(1%)
4	-	1(1%)	-	-	-

AST-aspartato aminotransferase; ALT-alanina aminotransferase; GamaGT-gamaglutamiltransferase; INR-Índice Internacional Normalizado; *genotipagem para HCV realizada em 100 pacientes

2. Desempenho dos marcadores não invasivos e a comparação das curvas ROC derivadas

Para a avaliação do desempenho diagnóstico, os marcadores não invasivos foram analisados individualmente. Através da curva ROC determinou-se os melhores pontos de corte (maior sensibilidade e maior especificidade) para cada grau de fibrose hepática de cada marcador (**APÊNDICE C**). Estes pontos de corte foram utilizados para as comparações entre os marcadores não invasivos (APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok).

A comparação entre os marcadores não invasivos foi realizada com 76 pacientes (dos 109), que eram aqueles que possuíam resultados laboratoriais para calcular os 6 marcadores não invasivos. Estes pacientes foram separados em grupos de acordo com o grau de fibrose

apresentado no estudo do fragmento hepático: grau 1 (F1), grau 2 (F2), grau 3 (F3) e grau 4 (F4). Além desses quatro, dois outros grupos foram formados: o primeiro composto por pacientes com diagnóstico de fibrose significativa (F2, F3 e F4) e o segundo por pacientes com fibrose avançada (F3 e F4).

2.1 Fibrose hepática grau zero (F0)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para investigar o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 0 (F0), avaliamos 5 pacientes (6,58%) com essa condição e 71 pacientes (93,42%) que apresentaram fibrose nos graus 1, 2, 3 e 4.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos para diagnosticar o grau de fibrose hepática F0, dos pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana é descrita a seguir e mostrada na **Tabela 21**.

O marcador APRI com uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,887 com intervalo de confiança de 95% de 0,794 a 0,948, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,6006$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 71,29%.

O marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,859, com intervalo de confiança de 95% de 0,760 a 0,928, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,3576$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 68,32%.

O marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,783, com intervalo de confiança de 95% de 0,674 a 0,869, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,4612$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 64,38%.

O marcador Forn resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,707, com intervalo de confiança de 95% de 0,591 a 0,806, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 6,2518$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 46,94%.

O marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,893, com intervalo de confiança de 95% de 0,801 a 0,952, utilizando o ponto de corte (com a maior

sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,5705$, com uma sensibilidade de 87,50% e especificidade de 74,26%.

O marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,870, com intervalo de confiança de 95% de 0,774 a 0,936, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,2547$, com uma sensibilidade de 87,50% e especificidade de 74,26%.

Tabela 21 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok para a avaliação de fibrose grau zero dos pacientes com HCV/HIV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORN	GUCI	LOK
Cutoff	$\leq 0,6006$	$\leq 1,3576$	$\leq 1,4612$	$\leq 6,2518$	$\leq 0,5705$	$\leq 0,2547$
AUROC	0,887	0,859	0,783	0,707	0,893	0,870
Sensibilidade	87,50	87,5	100	100	87,50	87,50
Especificidade	71,29	68,32	64,38	46,94	74,26	74,26
LR+	3,05	2,76	2,81	1,88	3,40	3,40
LR-	0,18	0,18	0,00	0,00	0,17	0,17

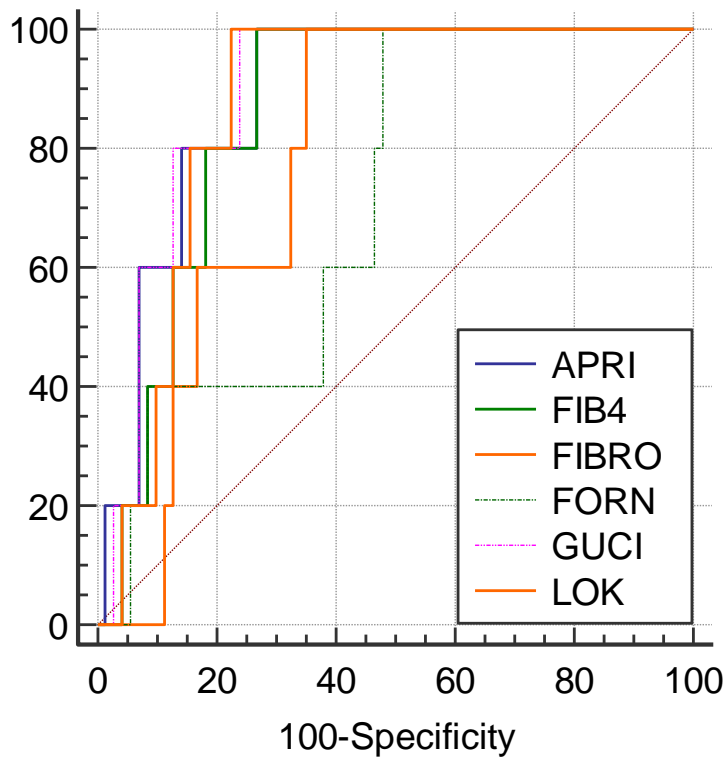
Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

b) Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos

A comparação entre as curvas ROC dos marcadores não invasivos, apresentada na **Figura 19**, mostrou que os marcadores GUCI, APRI, LOK e FIB-4 apresentaram acurácia superior à 85% e os marcadores FibroIndex e Forn tiveram acurácia entre 70-78%.

No **Quadro 15**, podemos observar a análise estatística da comparação dois a dois dos marcadores não invasivos.

Figura 19 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 0 (zero) causada na infecção pelo HCV/HIV



Marcador	AUROC
GUCI	0,893
APRI	0,887
LOK	0,870
FIB-4	0,859
FIBRO	0,783
FORN	0,707

Quadro 15 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 0 em pacientes com HCV/HIV

CRUZAMENTO AOS PARES	DIFERENÇA ENTRE AS ÁREAS	ERRO PADRÃO	IC95%	Z	VALOR DE P
APRI X FIB4	0,0282	0,0508	-0,0715 a 0,128	0,554	0,5796
APRI X FIBRO	0,104	0,067	-0,0270 a 0,235	1,556	0,1197
APRI X FORN	0,18	0,0796	0,0243 a 0,336	2,265	0,0235
APRI X GUCI	0,00563	0,00913	-0,0123 a 0,0235	0,617	0,5371
APRI X LOK	0,0169	0,0619	-0,104 a 0,138	0,273	0,7849
FIB4 X FIBRO	0,0761	0,046	-0,0142 a 0,166	1,652	0,0986
FIB4 X FORN	0,152	0,0684	0,0181 a 0,286	2,225	0,0261
FIB4 X GUCI	0,0338	0,0473	-0,0589 a 0,127	0,714	0,4750
FIB4 X LOK	0,0113	0,0378	-0,0628 a 0,0854	0,298	0,7656
FIBRO X FORN	0,0761	0,075	-0,0710 a 0,223	1,014	0,3107
FIBRO X GUCI	0,11	0,0643	-0,0162 a 0,236	1,707	0,0877
FIBRO X LOK	0,0873	0,0558	-0,0220 a 0,197	1,565	0,1176
FORN X GUCI	0,186	0,0817	0,0259 a 0,346	2,277	0,0228
FORN X LOK	0,163	0,0914	-0,0157 a 0,342	1,788	0,0737
GUCI X LOK	0,0225	0,0561	-0,0874 a 0,132	0,402	0,6879

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.2 Fibrose hepática grau 1 (F1)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para investigar o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 1, analisamos 28 pacientes (36,84%) com essa condição e 48 pacientes (63,16%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 2, 3 e 4.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos em diagnosticar a presença de fibrose hepática grau 1, dos pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana, é descrita a seguir e mostrada na **Tabela 22**:

O marcador APRI com uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,738, e intervalo de confiança de 95% de 0,625 a 0,832, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,2050$, com uma sensibilidade de 92,86% e especificidade de 55,22%.

O marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,705, com intervalo de confiança de 95% de 0,590 a 0,804, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 2,1850$, com uma sensibilidade de 90,48% e especificidade de 52,24%.

O marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,714, com intervalo de confiança de 95% de 0,598 a 0,811, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,9092$, com uma sensibilidade de 82,76% e especificidade de 55,10%.

O marcador Forn resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,624, com intervalo de confiança de 95% de 0,506 a 0,733, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 5,6830$, com uma sensibilidade de 63,41% e especificidade de 75,38%.

O marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,743, com intervalo de confiança de 95% de 0,629 a 0,836, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,2850$, com uma sensibilidade de 92,86% e especificidade de 58,21%.

O marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,685, com intervalo de confiança de 95% de 0,569 a 0,787, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade

e a maior especificidade) $\leq 0,4570$, com uma sensibilidade de 95,24% e especificidade de 40,30%.

Tabela 22 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok para a avaliação de fibrose hepática grau 1 dos pacientes com infecção por HCV/HIV

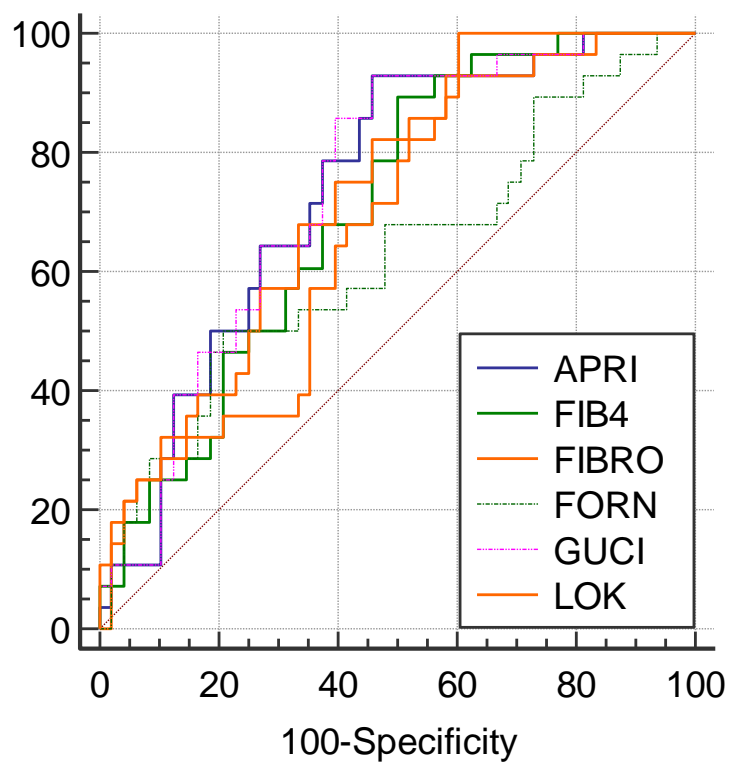
	APRI	FIB-4	FIBRO	FORN	GUCI	LOK
Cutoff	$\leq 1,2050$	$\leq 2,1850$	$\leq 1,9092$	$\leq 5,6830$	$\leq 1,2850$	$\leq 0,4570$
AUROC	0,738	0,705	0,714	0,624	0,743	0,685
Sensibilidade	92,86	90,48	82,76	63,41	92,86	95,24
Especificidade	55,22	52,24	55,10	75,38	58,21	40,30
LR+	2,07	1,89	1,84	2,58	2,22	1,60
LR-	0,13	0,18	0,31	0,49	0,12	0,12

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

b) Comparação do desempenho dos marcadores

Na ilustração das curvas ROC da **Figura 20**, foi observado que a maior acurácia encontrada foi de 74% do marcador GUCI e, a menor foi de 62% do marcador Forn. Porém não foi observada diferença estatisticamente significativa no desempenho dos dois marcadores no diagnóstico de fibrose hepática de grau 1 (**Quadro 16**).

Figura 20 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 1 na infecção pelo HCV/HIV



Marcador	AUROC
GUCI	0,743
APRI	0,738
FIBRO	0,714
FIB-4	0,705
LOK	0,685
FORN	0,624

Quadro 16 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 1 em pacientes com HCV/HIV

CRUZAMENTO AOS PARES	DIFERENÇA ENTRE AS ÁREAS	ERRO PADRÃO	IC95%	Z	VALOR DE P
APRI X FIB4	0,0327	0,0359	-0,0376 a 0,103	0,912	0,3616
APRI X FIBRO	0,0246	0,0351	-0,0443 a 0,0934	0,699	0,4846
APRI X FORN	0,114	0,0629	-0,00946 a 0,237	1,81	0,0703
APRI X GUCI	0,00446	0,00565	-0,00660 a 0,0155	0,791	0,4291
APRI X LOK	0,0528	0,0568	-0,0584 a 0,164	0,931	0,3521
FIB4 X FIBRO	0,00818	0,0383	-0,0669 a 0,0832	0,214	0,8308
FIB4 X FORN	0,0811	0,0485	-0,0140 a 0,176	1,672	0,0946
FIB4 X GUCI	0,0372	0,0364	-0,0342 a 0,109	1,021	0,3071
FIB4 X LOK	0,0201	0,0442	-0,0666 a 0,107	0,454	0,6497
FIBRO X FORN	0,0893	0,054	-0,0166 a 0,195	1,653	0,0983
FIBRO X GUCI	0,029	0,0355	-0,0405 a 0,0985	0,818	0,4131
FIBRO X LOK	0,0283	0,0491	-0,0679 a 0,124	0,576	0,5646
FORN X GUCI	0,118	0,0637	-0,00648 a 0,243	1,858	0,0631
FORN X LOK	0,061	0,0669	-0,0700 a 0,192	0,913	0,3615
GUCI X LOK	0,0573	0,0548	-0,0502 a 0,165	1,045	0,2961

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.3 Fibrose hepática grau 2 (F2)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para estudar o desempenho dos marcadores não invasivos selecionados no diagnóstico de fibrose hepática grau 2 (F2), analisamos 20 pacientes (26,32%) com essa condição e 56 pacientes (73,68%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 3 e 4.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos para avaliar a presença de fibrose do grupo F2 dos pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana é descrita a seguir e mostrada na **Tabela 23**:

O marcador APRI com uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,513, com intervalo de confiança de 95% de 0,395 a 0,629, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,5042$, com uma sensibilidade de 88,89% e especificidade de 30,49%.

O marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,521, com intervalo de confiança de 95% de 0,404 a 0,637, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,5118$, com uma sensibilidade de 66,67% e especificidade de 47,56%.

O marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,561, com intervalo de confiança de 95% de 0,442 a 0,674, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 2,0515$, com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 37,93%.

O marcador Forn resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,545, com intervalo de confiança de 95% de 0,426 a 0,659, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>5,5964$, com uma sensibilidade de 76,92% e especificidade de 41,25%.

O marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,501, com intervalo de confiança de 95% de 0,384 a 0,618, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4555$, com uma sensibilidade de 88,89% e especificidade de 30,49%.

O marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,555, com intervalo de confiança de 95% de 0,437 a 0,669, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $<0,3679$, com uma sensibilidade de 70,37% e especificidade de 50%.

Tabela 23 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok para a avaliação de fibrose grau 2 dos pacientes com HCV/HIV

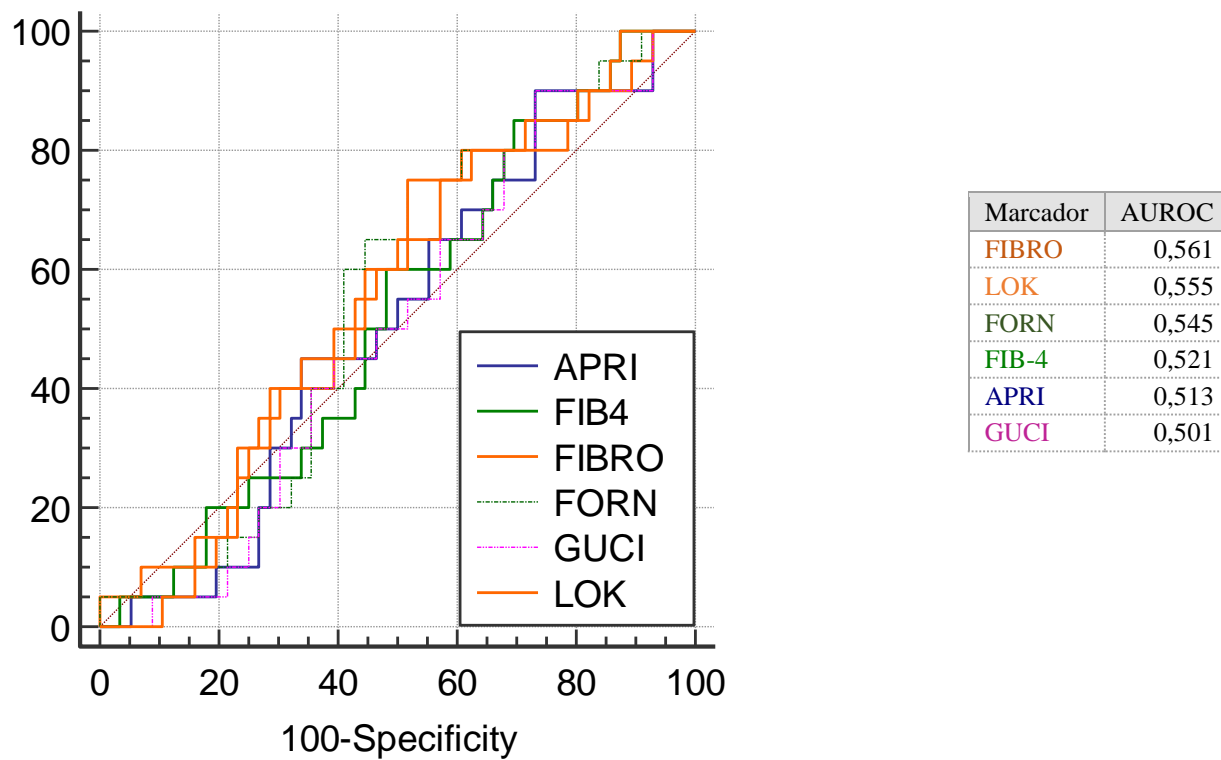
	APRI	FIB-4	FIBRO	FORN	GUCI	LOK
Cutoff	>0,5042	>1,5118	≤2,0515	>5,5964	>0,4555	<0,3679
AUROC	0,513	0,521	0,561	0,545	0,501	0,555
Sensibilidade	88,89	66,67	80	76,92	88,89	70,37
Especificidade	30,49	47,56	37,93	41,25	30,49	50
LR+	1,28	1,27	1,29	1,31	1,28	1,41
LR-	0,36	0,70	0,53	0,56	0,36	0,59

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR- : Razão de verossimilhança negativa.

b) Comparação do desempenho dos marcadores

Na comparação dos marcadores não invasivos para diagnosticar grau 2 de fibrose hepática, ilustrados pelas curvas ROC da **Figura 21**, todos os marcadores apresentaram acurácia inferior à 56%. Não houve diferença estatisticamente significativa no desempenho dos marcadores não invasivos selecionados (**Quadro 17**).

Figura 21 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 2 causada na infecção pelo HCV/HIV



Quadro 17 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 2 em pacientes com HCV/HIV

CRUZAMENTO AOS PARES	DIFERENÇA ENTRE AS ÁREAS	ERRO PADRÃO	IC95%	Z	VALOR DE P
APRI X FIB4	0,00893	0,138	-0,262 a 0,279	0,0647	0,9484
APRI X FIBRO	0,0482	0,14	-0,226 a 0,322	0,345	0,7304
APRI X FORN	0,0321	0,125	-0,212 a 0,276	0,258	0,7965
APRI X GUCI	0,0116	0,00707	-0,00225 a 0,0255	1,642	0,1006
APRI X LOK	0,0429	0,13	-0,212 a 0,298	0,329	0,7421
FIB4 X FIBRO	0,0393	0,0429	-0,0448 a 0,123	0,916	0,3597
FIB4 X FORN	0,0232	0,056	-0,0866 a 0,133	0,415	0,6785
FIB4 X GUCI	0,0205	0,137	-0,248 a 0,289	0,15	0,8808
FIB4 X LOK	0,0339	0,048	-0,0601 a 0,128	0,707	0,4794
FIBRO X FORN	0,0161	0,0682	-0,118 a 0,150	0,236	0,8136
FIBRO X GUCI	0,0598	0,139	-0,212 a 0,332	0,431	0,6668
FIBRO X LOK	0,00536	0,0501	-0,0928 a 0,103	0,107	0,9148
FORN X GUCI	0,0437	0,124	-0,199 a 0,287	0,353	0,7242
FORN X LOK	0,0107	0,0736	-0,134 a 0,155	0,146	0,8843
GUCI X LOK	0,0545	0,13	-0,200 a 0,309	0,419	0,6754

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.4 Fibrose hepática grau 3 (F3)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para investigar o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 3 (F3), analisamos 14 pacientes (18,42%) com esse diagnóstico e 62 pacientes (81,58%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 4.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos para diagnóstico do grupo F3 nos pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana está descrita a seguir e é mostrada na **Tabela 24**.

O marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,762, com intervalo de confiança de 95% de 0,650 a 0,852, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,7181$, com uma sensibilidade de 89,47% e especificidade de 50%.

O marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,704, com intervalo de confiança de 95% de 0,588 a 0,803, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,8353$, com uma sensibilidade de 78,95% e especificidade de 62,22%.

O marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,755, com intervalo de confiança de 95% de 0,642 a 0,846, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,7183$, com uma sensibilidade de 92,86% e especificidade de 57,81%.

O marcador Forn resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,586, com intervalo de confiança de 95% de 0,468 a 0,698, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>6,4555$, com uma sensibilidade de 68,42% e especificidade de 67,82%.

O marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,771, com intervalo de confiança de 95% de 0,660 a 0,859, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,3357$, com uma sensibilidade de 68,42% e especificidade de 72,22%.

O marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,702, com intervalo de confiança de 95% de 0,586 a 0,801, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade

e a maior especificidade) $>0,3865$, com uma sensibilidade de 73,68% e especificidade de 66,67%. Os dados dos marcadores não invasivos com os desempenhos.

Tabela 24 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok na avaliação de fibrose grau 3 dos pacientes com infecção pelo HCV/HIV

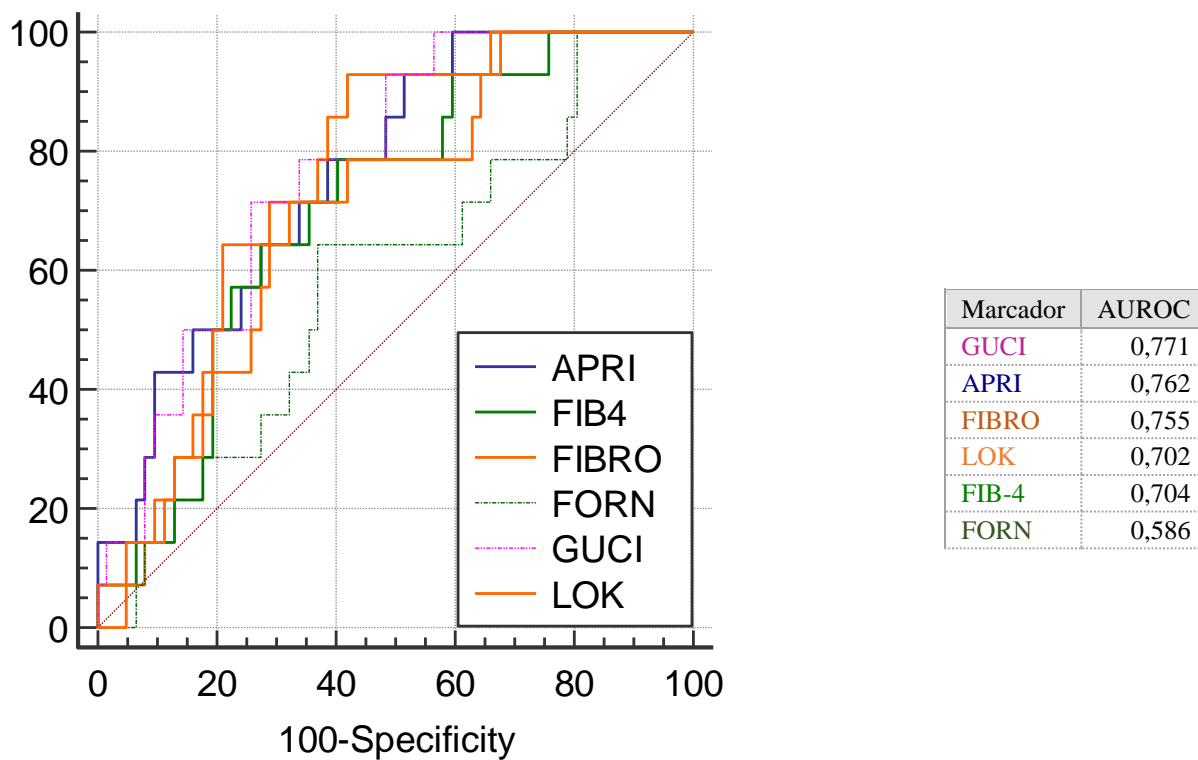
	APRI	FIB-4	FIBRO	FORN	GUCI	LOK
Cutoff	$>0,7181$	$>1,8353$	$>1,7183$	$>6,4555$	$>1,3357$	$>0,3865$
AUROC	0,762	0,704	0,755	0,586	0,771	0,702
Sensibilidade	89,47	78,95	92,86	68,42	68,42	73,68
Especificidade	50	62,22	57,81	67,82	72,22	66,67
LR+	1,79	2,09	2,20	2,13	2,46	2,21
LR-	0,21	0,34	0,12	0,47	0,44	0,39

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR- : Razão de verossimilhança negativa.

b) Comparação do desempenho dos marcadores

Para o diagnóstico de fibrose hepática grau 3, os desempenhos dos marcadores APRI, FIB4, FibroIndex, GUCI e Lok foram semelhantes, com acurácia entre 70-77%. O marcador Forn (com 58%) mostrou-se inferior aos demais marcadores (**Figura 22**). No **Quadro 18**, observamos a análise estatística da comparação dois a dois dos marcadores não invasivos.

Figura 22 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 3 causada na infecção pelo HCV/HIV



Quadro 18 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 3 em pacientes com HCV/HIV

Cruzamento aos pares	Diferença entre As áreas	Erro padrão	Ic95%	Z	Valor de p
APRI X FIB4	0,0576	0,0475	-0,0354 a 0,151	1,214	0,2248
APRI X FIBRO	0,00691	0,0431	-0,0776 a 0,0914	0,16	0,8726
APRI X FORN	0,175	0,0922	-0,00555 a 0,356	1,9	0,0575
APRI X GUCI	0,00922	0,0101	-0,0106 a 0,0290	0,913	0,3610
APRI X LOK	0,0599	0,0759	-0,0889 a 0,209	0,789	0,4301
FIB4 X FIBRO	0,0507	0,0465	-0,0404 a 0,142	1,091	0,2752
FIB4 X FORN	0,118	0,0707	-0,0211 a 0,256	1,662	0,0965
FIB4 X GUCI	0,0668	0,0456	-0,0226 a 0,156	1,464	0,1432
FIB4 X LOK	0,0023	0,0599	-0,115 a 0,120	0,0385	0,9693
FIBRO X FORN	0,168	0,0731	0,0249 a 0,312	2,301	0,0214
FIBRO X GUCI	0,0161	0,0408	-0,0638 a 0,0960	0,396	0,6924
FIBRO X LOK	0,053	0,06	-0,0646 a 0,171	0,883	0,3772
FORN X GUCI	0,184	0,0917	0,00456 a 0,364	2,01	0,0445
FORN X LOK	0,115	0,0927	-0,0664 a 0,297	1,243	0,2138
GUCI X LOK	0,0691	0,0706	-0,0693 a 0,208	0,979	0,3276

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.5 Fibrose hepática grau 4 (F4)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para a análise do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 4 (F4), analisamos 9 pacientes (11,84%) com diagnóstico de F4 e 67 pacientes (88,16%) que apresentaram fibrose hepática nos graus 0, 1, 2 e 3.

A capacidade discriminatória dos marcadores em diagnosticar o grau de fibrose 4 nos pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana na comparação dos marcadores não invasivos é descrita a seguir e mostrada na **Tabela 25**.

O marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,859, com intervalo de confiança de 95% de 0,760 a 0,928, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,0212$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 63,54%.

O marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,915, com intervalo de confiança de 95% de 0,829 a 0,967, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,6555$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 58,33%.

O marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,889, com intervalo de confiança de 95% de 0,796 a 0,949, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,9092$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 67,65%.

O marcador Forn resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,857, com intervalo de confiança de 95% de 0,758 a 0,927, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>6,4633$, com uma sensibilidade de 91,67% e especificidade de 69,15%.

O marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,881, com intervalo de confiança de 95% de 0,786 a 0,944, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,0323$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 64,58%.

O marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,944, com intervalo de confiança de 95% de 0,866 a 0,984, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4570$, com uma sensibilidade de 92,31% e especificidade de 82,29%.

Tabela 25 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok na avaliação de fibrose grau 4 dos pacientes com infecção pelo HCV/HIV

	APRI	FIB-4	FIBRO	FORN	GUCI	LOK
Cutoff	>1,0212	>1,6555	>1,9092	>6,4633	>1,0323	>0,4570
AUROC	0,859	0,915	0,889	0,857	0,881	0,944
Sensibilidade	100	100	100	91,67	100	92,31
Especificidade	63,54	58,33	67,65	69,15	64,58	82,29
LR+	2,74	2,40	3,09	2,97	2,82	5,21
LR-	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00	0,093

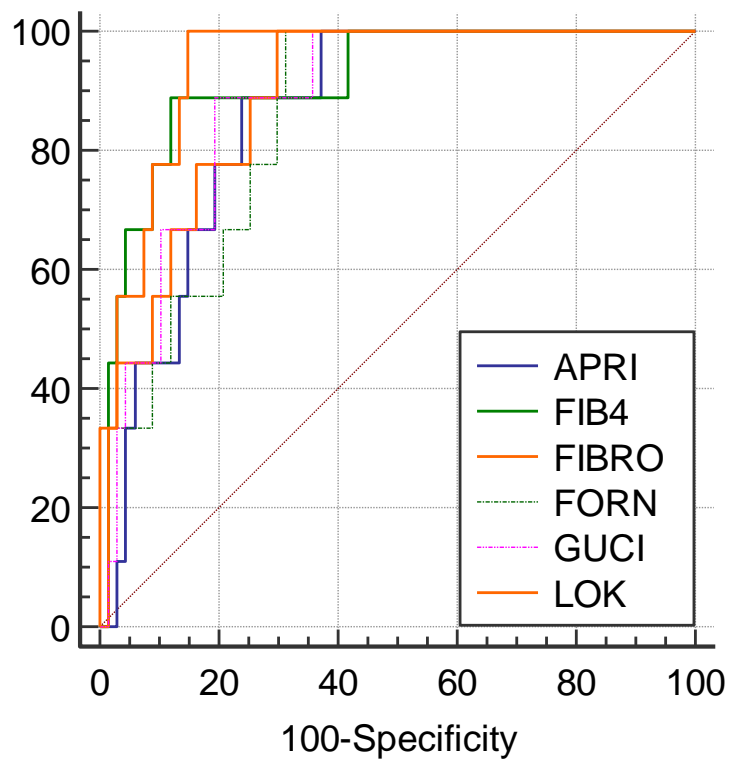
Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

b) Comparação do desempenho dos marcadores

O desempenho de todos os seis marcadores não invasivos avaliados para o diagnóstico de fibrose hepática grau 4 apresentaram acurácia superiores à 85%. A ilustração das curvas ROC estão na **Figura 23**.

A comparação do cruzamento aos pares dos marcadores não invasivos está apresentada no **Quadro 19**.

Figura 23 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática grau 4 causada na infecção pelo HCV/HIV



Marcador	AUROC
LOK	0,944
FIB-4	0,915
FIBRO	0,889
GUCI	0,881
APRI	0,859
FORN	0,857

Quadro 19 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática grau 4 em pacientes com HCV/HIV

Cruzamento aos pares	Diferença entre As áreas	Erro padrão	Ic95%	Z	Valor de p
APRI X FIB4	0,0564	0,0317	-0,00571 a 0,118	1,78	0,0751
APRI X FIBRO	0,0299	0,0348	-0,0384 a 0,0981	0,857	0,3912
APRI X FORN	0,00166	0,0638	-0,123 a 0,127	0,026	0,9793
APRI X GUCI	0,0216	0,00912	0,00368 a 0,0394	2,363	0,0181
APRI X LOK	0,0846	0,0464	-0,00635 a 0,176	1,823	0,0683
FIB4 X FIBRO	0,0265	0,0361	-0,0441 a 0,0972	0,736	0,4618
FIB4 X FORN	0,058	0,0493	-0,0386 a 0,155	1,177	0,2392
FIB4 X GUCI	0,0348	0,0294	-0,0228 a 0,0925	1,184	0,2364
FIB4 X LOK	0,0282	0,041	-0,0522 a 0,109	0,687	0,4920
FIBRO X FORN	0,0315	0,0513	-0,0691 a 0,132	0,614	0,5392
FIBRO X GUCI	0,00829	0,0365	-0,0633 a 0,0799	0,227	0,8205
FIBRO X LOK	0,0547	0,0366	-0,0170 a 0,126	1,496	0,1346
FORN X GUCI	0,0232	0,0626	-0,0994 a 0,146	0,371	0,7106
FORN X LOK	0,0862	0,0461	-0,00406 a 0,177	1,872	0,0612
GUCI X LOK	0,063	0,0429	-0,0211 a 0,147	1,468	0,1421

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.6 Fibrose hepática graus 2, 3 e 4 (F234)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para investigar o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose significativa (F234), analisamos 43 pacientes (56,58%) com fibrose significativa e 33 pacientes (43,42%) que apresentaram fibrose nos graus 0 e 1.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos em diagnosticar o grupo F234, nos pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana é descrita a seguir e mostrada na **Tabela 26**.

O marcador APRI apresentou uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,822, com intervalo de confiança de 95% de 0,718 a 0,901, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,9948$, com uma sensibilidade de 71,19% e especificidade de 84%.

O marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,784, com intervalo de confiança de 95% de 0,675 a 0,870, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,5118$, com uma sensibilidade de 77,97% e especificidade de 70%.

O marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,773, com intervalo de confiança de 95% de 0,663 a 0,861, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,5446$, com uma sensibilidade de 75% e especificidade de 73,53%.

O marcador Forn resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,669, com intervalo de confiança de 95% de 0,552 a 0,773, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>5,6830$, com uma sensibilidade de 78,95% e especificidade de 61,22%.

O marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,828, com intervalo de confiança de 95% de 0,724 a 0,905, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,0323$, com uma sensibilidade de 69,49% e especificidade de 88%.

O marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,768, com intervalo de confiança de 95% de 0,657 a 0,857, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4570$, com uma sensibilidade de 45,76% e especificidade de 96%.

Tabela 26 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok na avaliação de fibrose significativa dos pacientes com infecção pelo HCV/HIV

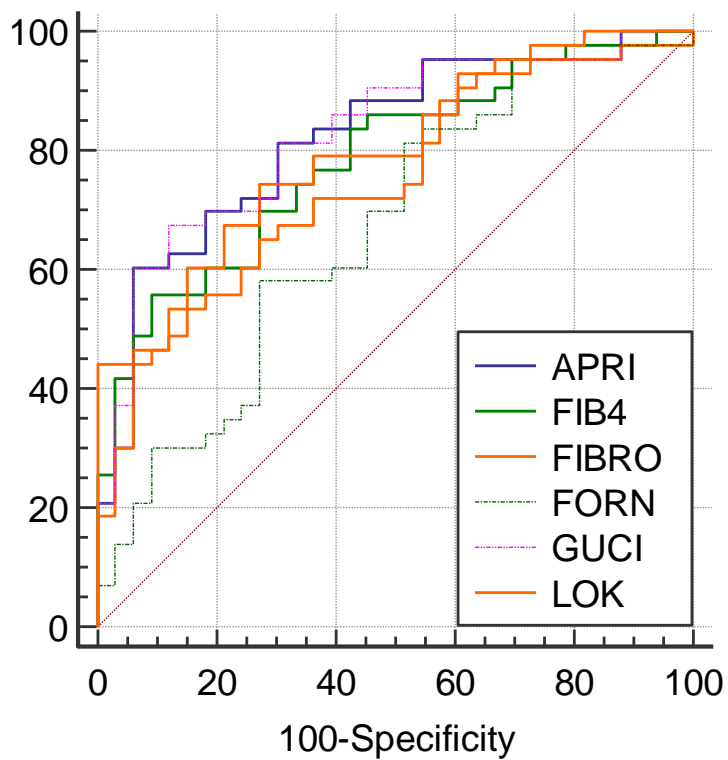
	APRI	FIB-4	FIBRO	FORN	GUCI	LOK
Cutoff	>0,9948	>1,5118	>1,5446	>5,6830	>1,0323	>0,4570
AUROC	0,822	0,784	0,773	0,669	0,828	0,768
Sensibilidade	71,19	77,97	75	78,95	69,49	45,76
Especificidade	84	70	73,53	61,22	88	96
LR+	4,45	2,60	2,83	2,04	5,79	11,44
LR-	0,34	0,31	0,34	0,34	0,35	0,56

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR- : Razão de verossimilhança negativa.

b) Comparação do desempenho dos marcadores

A ilustração das curvas ROC estão na **Figura 24** e se observa que a menor acurácia foi de 67% com o marcador Forn e, o marcador GUCI apresentou a maior acurácia com 83%. Na comparação do cruzamento aos pares dos marcadores não invasivos foi observada uma diferença estatisticamente significativa dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex e GUCI com o marcador Forns (**Quadro 20**).

Figura 24 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de pacientes com fibrose hepática significativa causada na infecção pelo HCV/HIV



Marcador	AUROC
GUCI	0,828
APRI	0,822
FIB-4	0,784
FIBRO	0,773
LOK	0,768
FORNS	0,669

Quadro 20 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática significativa em pacientes com HCV/HIV

CRUZAMENTO AOS PARES	DIFERENÇA ENTRE AS ÁREAS	ERRO PADRÃO	IC95%	Z	VALOR DE P
APRI X FIB4	0,0381	0,0314	-0,0236 a 0,0997	1,21	0,2262
APRI X FIBRO	0,0493	0,0301	-0,00967 a 0,108	1,639	0,1013
APRI X FORN	0,153	0,0574	0,0404 a 0,265	2,665	0,0077
APRI X GUCI	0,00564	0,00518	-0,00451 a 0,0158	1,089	0,2762
APRI X LOK	0,0543	0,0516	-0,0469 a 0,155	1,051	0,2933
FIB4 X FIBRO	0,0113	0,0341	-0,0556 a 0,0782	0,33	0,7412
FIB4 X FORN	0,115	0,0449	0,0268 a 0,203	2,557	0,0106
FIB4 X GUCI	0,0437	0,0319	-0,0188 a 0,106	1,37	0,1708
FIB4 X LOK	0,0162	0,0407	-0,0635 a 0,0959	0,399	0,6901
FIBRO X FORN	0,104	0,0514	0,00288 a 0,204	2,016	0,0438
FIBRO X GUCI	0,055	0,0302	-0,00421 a 0,114	1,821	0,0687
FIBRO X LOK	0,00493	0,0439	-0,0812 a 0,0911	0,112	0,9106
FORN X GUCI	0,159	0,0581	0,0448 a 0,272	2,731	0,0063
FORN X LOK	0,0987	0,0612	-0,0214 a 0,219	1,611	0,1072
GUCI X LOK	0,0599	0,05	-0,0382 a 0,158	1,197	0,2314

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

2.7 Fibrose hepática graus 3 e 4 (F34)

a) Desempenho dos marcadores não invasivos

Para investigar o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose avançada (F34), analisamos 23 pacientes (30,26%) com graus de fibrose avançada 3 e 4 (F34) e 53 pacientes (69,74%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1 e 2.

A capacidade discriminatória dos marcadores não invasivos para diagnosticar fibrose avançada nos pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana está descrita abaixo e mostrada na **Tabela 27**.

O marcador APRI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,864, com intervalo de confiança de 95% de 0,766 a 0,932, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,0179$, com uma sensibilidade de 84,37% e especificidade de 71,43%.

O marcador FIB-4 resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,851, com intervalo de confiança de 95% de 0,750 a 0,922, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,6555$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 67,53%.

O marcador FibroIndex resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,874, com intervalo de confiança de 95% de 0,778 a 0,939, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,7183$, com uma sensibilidade de 95,83% e especificidade de 68,52%.

O marcador Forns resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,738, com intervalo de confiança de 95% de 0,625 a 0,832, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>6,4555$, com uma sensibilidade de 77,42% e especificidade de 77,33%.

O marcador GUCI resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,881, com intervalo de confiança de 95% de 0,786 a 0,944, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,0323$, com uma sensibilidade de 84,37% e especificidade de 74,03%.

O marcador Lok resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,863, com intervalo de confiança de 95% de 0,765 a 0,931, utilizando o ponto de corte (com a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,3865$, com uma sensibilidade de 81,25% e especificidade de 76,62%.

Tabela 27 - Desempenho diagnóstico dos marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forn, GUCI e Lok na avaliação de fibrose avançada dos pacientes com infecção pelo HCV/HIV

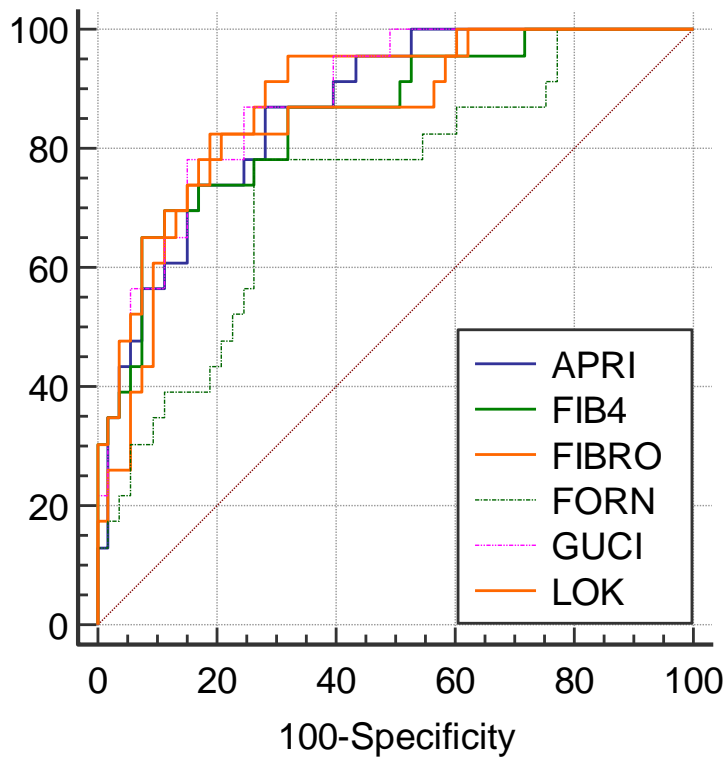
	APRI	FIB-4	FIBRO	FORN	GUCI	LOK
Cutoff	>1,0179	>1,6555	>1,7183	>6,4555	>1,0323	>0,3865
AUROC	0,864	0,851	0,874	0,738	0,881	0,863
Sensibilidade	84,37	87,5	95,83	77,42	84,37	81,25
Especificidade	71,43	67,53	68,52	77,33	74,03	76,62
LR+	2,95	2,69	3,04	3,42	3,25	3,48
LR-	0,22	0,19	0,061	0,29	0,21	0,24

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

b) Comparação do desempenho dos marcadores

O marcador GUCI apresentou o melhor desempenho no diagnóstico de fibrose avançada, seguido do marcador APRI, FIB4, FIBROINDEX e LOK que mostraram desempenhos semelhantes (**Figura 25** e **Quadro 21**). O marcador FORNS apresentou o pior desempenho entre os marcadores testados, apresentando uma acurácia de 74%.

Figura 25 - Curvas ROC representando o desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática avançada em pacientes com infecção pelo HCV/HIV



Marcador	AUROC
GUCI	0,881
FIBRO	0,874
APRI	0,864
LOK	0,863
FIB-4	0,851
FORN	0,738

Quadro 21 - Comparação do desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de fibrose hepática avançada em pacientes com infecção pelo HCV/HIV

CRUZAMENTO AOS PARES	DIFERENÇA ENTRE AS ÁREAS	ERRO PADRÃO	IC95%	Z	VALOR DE P
APRI X FIB4	0,0131	0,0326	-0,0507 a 0,0769	0,403	0,6869
APRI X FIBRO	0,00984	0,0308	-0,0504 a 0,0701	0,32	0,7489
APRI X FORN	0,126	0,0642	-0,000233 a 0,251	1,956	0,0504
APRI X GUCI	0,0172	0,00638	0,00471 a 0,0297	2,698	0,0070
APRI X LOK	0,00082	0,0491	-0,0954 a 0,0970	0,0167	0,9867
FIB4 X FIBRO	0,023	0,0361	-0,0478 a 0,0937	0,636	0,5245
FIB4 X FORN	0,112	0,0497	0,0149 a 0,210	2,259	0,0239
FIB4 X GUCI	0,0304	0,0322	-0,0328 a 0,0935	0,943	0,3458
FIB4 X LOK	0,0123	0,0411	-0,0683 a 0,0929	0,299	0,7647
FIBRO X FORN	0,135	0,054	0,0295 a 0,241	2,505	0,0122
FIBRO X GUCI	0,00738	0,0302	-0,0518 a 0,0666	0,244	0,8069
FIBRO X LOK	0,0107	0,041	-0,0697 a 0,0910	0,26	0,7947
FORN X GUCI	0,143	0,0638	0,0177 a 0,268	2,237	0,0253
FORN X LOK	0,125	0,0634	0,000341 a 0,249	1,965	0,0494
GUCI X LOK	0,018	0,0466	-0,0733 a 0,109	0,387	0,6985

IC: Intervalo de confiança; Valor de p significativo quando <0,05

A **Tabela 28** resume o desempenho observado dos marcadores não invasivos analisados para avaliação de fibrose hepática dos pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 28 - Desempenho dos marcadores não invasivos no diagnóstico de graus de fibrose hepática em pacientes com infecção pelo HCV/HIV

Grau de fibrose	APRI (AUROC)	FIB4 (AUROC)	FibroIndex (AUROC)	Forns (AUROC)	Guci (AUROC)	Lok (AUROC)
0	0,89	0,86	0,78	0,71	0,89	0,87
1	0,74	0,70	0,71	0,62	0,74	0,68
2	0,51	0,52	0,56	0,54	0,50	0,55
3	0,76	0,70	0,75	0,59	0,77	0,70
4	0,86	0,91	0,89	0,86	0,88	0,94
234	0,82	0,78	0,77	0,67	0,83	0,77
34	0,86	0,85	0,87	0,74	0,88	0,86

6. DISCUSSÃO

Neste estudo, avaliamos o desempenho de seis marcadores não invasivos (APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e Lok) no diagnóstico do grau de fibrose hepática em pacientes com infecção pelo HBV, HCV e pela infecção concomitante por HCV/HIV. Esses marcadores não invasivos, como já foi mencionado anteriormente, são calculados através da utilização de testes laboratoriais simples e de rotina (AST, ALT, GGT, Gamaglobulina, Plaquetas, Colesterol e INR) e podem refletir os processos dinâmicos da fibrogênese / fibrinólise.

Discutiremos a seguir, os resultados observados em cada grupo estudado.

A. Infecção crônica pelo HBV

Dos marcadores não invasivos testados para o diagnóstico de lesão hepática relacionada ao HBV, três deles mostraram desempenho satisfatório (AUROC $\geq 0,80$) no diagnóstico de cirrose e somente um no diagnóstico de fibrose avançada. Nenhum dos marcadores foi adequado para o diagnóstico de fibrose significativa. Os marcadores FibroIndex, APRI e GUCI foram satisfatórios no diagnóstico de cirrose hepática, com AUROC de 0,855; 0,798 e 0,792, respectivamente. Os desempenhos no diagnóstico de cirrose hepática do Forns, FIB-4 e Lok foram menores (0,737; 0,687 e 0,713, respectivamente). No diagnóstico de fibrose avançada o FibroIndex mostrou bom desempenho, com AUROC de 0,809.

As variáveis utilizadas no cálculo da pontuação desses marcadores são o número de plaquetas e a atividade sérica de AST e ALT. No FibroIndex adiciona-se ao cálculo o valor de gamaglobulina e no GUCI o valor de INR. Embora o papel desses testes tenha sido amplamente investigado em pacientes cirróticos, essa questão não está devidamente elucidada.

A plaquetopenia em indivíduos cirróticos pode, teoricamente, ser causada por diminuição da produção, sequestro esplênico e aumento da destruição. A produção de plaquetas pode ser diminuída devido à diminuição dos níveis de trombopoietina (TPO) e à supressão direta da medula óssea. A TPO é produzida principalmente no fígado por células parenquimatosas e células endoteliais sinusoidais e a diminuição de sua produção é um fator crítico no desenvolvimento de trombocitopenia na cirrose. A prevalência e a gravidade da trombocitopenia correlacionam-se e são paralelas à gravidade da doença hepática subjacente, particularmente, a extensão da fibrose (Kawasaki et al., 1999). Ainda, a prevalência de trombocitopenia é maior em pacientes com fibrose nos estágios 3 e 4 quando comparados aos pacientes com fibrose nos estágios 0 e 2 (64% vs 6%) (Bashour et al., 2000).

Em fenômeno pouco conhecido, a produção inadequada de plaquetas devido à supressão da medula óssea em casos selecionados também pode desempenhar um papel crucial no desenvolvimento de trombocitopenia na cirrose (Koike *et al.*, 1998). As possíveis etiologias incluem supressão por vírus, álcool, sobrecarga de ferro e medicamentos. Estudo de Zeldis *et al.* (1986), realizado *in vitro*, mostrou que o vírus da hepatite A, o HBV e o HCV inibem diretamente o crescimento e a diferenciação das células progenitoras da medula óssea humana.

Em relação ao processo de aumento da destruição das plaquetas pelo organismo, o hiperesplenismo exerce um papel importante. O termo hiperesplenismo inicialmente foi usado para descrever a presença de esplenomegalia em pacientes com anemia hemolítica. O conceito evoluiu com o tempo, descrevendo agora uma síndrome clínica associada à esplenomegalia, à redução em um ou mais tipos de células periféricas, à uma resposta proliferativa apropriada da medula óssea e ao potencial de reversão com esplenectomia. A esplenomegalia congestiva se desenvolve como resultado da hipertensão portal e é caracterizada por uma redistribuição do fluxo sanguíneo e plaquetas do *pool* circulante para o *pool* esplênico (Morris *et al.*, 1962). Como resultado, a esplenomegalia leva à trombocitopenia por sequestro, e há uma relação inversa entre o tamanho do baço e a contagem de plaquetas (Kawasaki *et al.*, 1999).

A destruição de plaquetas pode ser acelerada também através da tensão de cisalhamento, ou do nível de tensão do fluido aplicado às plaquetas e componentes do plasma dentro da vasculatura de pacientes com diagnóstico de cirrose hepática, dessa forma provocando o aumento da destruição plaquetária. Sob condições de alta tensão de cisalhamento de fluido excessivo, o fator de von Willebrand sofre uma transição conformacional que o torna mais aderente às plaquetas (Siedlecki *et al.*, 1996; Arya *et al.*, 2002), levando à formação de complexos agregados dentro da vasculatura e à formação de trombos, e conseqüentemente, consumindo plaquetas. Por último, pode ocorrer a destruição imunomediada envolvendo anticorpos antiplaquetários que estão frequentemente presentes na cirrose hepática. Entre os pacientes com doença crônica hepática de diversas etiologias, até 64% têm anticorpos contra glicoproteína plaquetária (anti-GP) associada às plaquetas, que são direcionados principalmente contra o complexo GP IIb-IX (Pereira *et al.*, 1995). Contagens de plaquetas mais baixas em pacientes com cirrose estão correlacionadas com volumes maiores do baço e níveis mais elevados da imunoglobulina associada às plaquetas (Sano *et al.*, 2003).

Mais recentemente foram descritos três casos de plaquetopenia associada ao uso de entecavir (ETV), medicamento antiviral usado no tratamento da infecção pelo HBV. Um paciente tinha artrite reumatóide com cirrose hepática descompensada e a trombocitopenia apareceu após 4 dias de uso de ETV (Fan *et al.*, 2016); outro era um paciente com mieloma que

recebeu rituximabe, e a trombocitopenia ocorreu após 5 dias de uso de ETV (Yohannan et al. 2019); e a última era uma paciente do sexo feminino, 66 anos, infectada pelo HBV, sem outros diagnósticos. Sua contagem de plaquetas diminuiu de $111 \times 10^9/L$ para $3 \times 10^9/L$ e estava propensa a sangramento gengival e equimose da pele, após receber tratamento com ETV por 88 dias (Yi Yu and Hao Feng, 2021). Os três pacientes foram tratados com sucesso com a descontinuação do ETV. Os dois primeiros receberam imunoglobulina intravenosa e o terceiro transfusão de plaquetas e trombopoetina. Não se sabe quais são os mecanismos envolvidos nessa destruição de plaquetas.

Em relação aos níveis séricos de AST/ALT, os níveis séricos de ALT foram amplamente estudados na caracterização das diversas fases da história natural da infecção pelo HBV. Na história natural são descritas duas fases evolutivas que se caracterizam pelos níveis séricos de ALT alterados ($ALT \geq 2xLSN$): a fase de depuração imunológica e a fase de reativação. A fase 2 (fase depuração imunológica) é caracterizada pela presença de HBeAg, com os níveis de ALT alterados. O estudo anatomopatológico de fragmento hepático revela atividade histológica elevada (Chu et al., 1985).

Após a soroconversão do HBeAg (fase 4), um subgrupo de pacientes pode apresentar reativação espontânea da replicação do HBV, com reaparecimento de altos níveis de DNA HBV e aumento dos níveis de ALT. Apenas uma pequena proporção dos pacientes com a reativação do HBV está associada ao reaparecimento do HBeAg sérico (reversão do HBeAg) (Hsu et al., 2002). Estudos mostraram que pacientes com reativação do HBV apresentam risco aumentado de progressão para cirrose, em comparação com aqueles com remissão sustentada. As taxas anuais de progressão para cirrose e HCC foram de 2,3% e 0,5%, respectivamente, significativamente superior a 0,1% e 0,2%, respectivamente, naqueles com remissão sustentada da hepatite (Hsu et al., 2002).

Na fase 1 (antigo imunotolerante), os pacientes apresentam HBeAg+, níveis elevados de HBsAg séricos, níveis normais de ALT e alterações histológicas mínimas (Liaw et al., 1985). Já na fase 3 (antigo portador inativo ou residual) a biopsia mostra ausência ou atividade necroinflamatória leve, com graus variáveis de fibrose (Liaw et al., 2009).

Schmilovitz-Weiss et al. (2006) avaliaram a associação entre os níveis de globulinas séricas e outros parâmetros laboratoriais com a extensão histológica da fibrose em pacientes com infecção crônica pelo HBV, observando que os preditores significativos de fibrose hepática grave ($F \geq 3$) foram o nível de globulina sérica, contagem de plaquetas e nível de IgG.

Interessantemente, também avaliaram que para cada aumento de 0,33 mg/dL na globulina sérica, houve um aumento de 0,5 ponto no estágio da fibrose hepática (Schmilovitz-Weiss et al., 2006). Estudo realizado na China mostrou que níveis aumentados de gamaglobulina foram detectados em 45,8% dos 142 pacientes com infecção crônica pelo HBV avaliados (Wei et al., 2007). Liu et al., (2012) desenvolveram um modelo simples que consiste em resultados de exames laboratoriais de rotina para prever fibrose e cirrose hepáticas em pacientes infectados pelo HBV. Por análise de regressão múltipla e por análise de correlação, observaram que níveis de globulina e de plaqueta foram significativamente correlacionados com diferentes estágios de fibrose (Liu et al., 2012). O índice globulina/plaquetas foi avaliado também em outro estudo de 228 pacientes com infecção crônica pelo HBV e, apesar de não ter sido o melhor marcador, foi significativamente correlacionado com a fibrose hepática significativa ($F \geq 2$), determinada por estudo anatomopatológico de fragmento hepático (Coskun et al., 2015). Em outro estudo, esse mesmo índice (globulina/plaquetas) se mostrou mais preciso do que o APRI e o FIB-4 para diagnosticar cirrose hepática em pacientes com cargas de DNA do HBV elevadas e níveis de ALT levemente elevados; além disso, separadamente, os níveis de globulina tiveram uma correlação positiva com os estágios da fibrose (Li et al., 2018). Recentemente, Zhang et al., (2021) mostraram que comparado com o FIB-4 e o APRI, o índice globulina/plaquetas teve maior precisão para identificar fibrose hepática, especialmente em estágio inicial, em pacientes com infecção pelo HBV (Zhang et al., 2021). Apesar do limitado número de estudos disponíveis na literatura, alguns autores mostraram a importância de avaliar a globulina e justificaram não avaliar os tipos de globulina pois vários dos testes precisam de instrumentos caros e alguns são mais difíceis de usar na prática clínica (Liu et al., 2012).

No nosso estudo, o Fibroindex foi o melhor marcador para diagnosticar grupos importantes com hepatite B crônica. Para o diagnóstico de cirrose hepática, o desempenho que encontramos foi de 85% (IC 95% 78-91). Para comparação, identificamos somente um estudo de pacientes com hepatite B crônica, realizado na China, cujos autores observaram um desempenho do Fibroindex de 0,763 para diagnosticar cirrose hepática (Wu et al., 2018). Esse valor é menor do que o encontrado em nosso estudo (0,855; IC95% 0,781-0,911; Cutoff >1,33).

No diagnóstico de fibrose avançada no atual estudo, o Fibroindex mostrou um desempenho de 80%, sendo superior ao encontrado por Okdemir et al., (2021) e Wu et al., (2018). Okdemir et al., estudando pacientes com hepatite B crônica na Turquia, observaram um AUROC 0,744, Cutoff 0,984; S-70% e E-69%. No estudo de Wu et al., (2018), também estudando pacientes com hepatite B crônica, observaram um desempenho de 72% do Fibroindex no diagnóstico de fibrose avançada. O FibroIndex foi desenvolvido em uma coorte

de pacientes japoneses e indicava a presença/ausência de fibrose significativa em pacientes com hepatite C crônica. A confirmação de fibrose significativa utilizava um Cutoff $\geq 2,25$ com S-35,8% e E-97,4%, AUROC de 0,835 (Koda M et.al., 2007). Em nosso estudo, esse marcador teve um desempenho menor no diagnóstico de fibrose significativa (0,743) utilizando um cutoff inferior ($>1,2991$).

O desempenho dos marcadores APRI e GUCI foi semelhante em nosso estudo e somente no diagnóstico de cirrose hepática foi considerado adequado (~80%). Na **Tabela 29** apresentamos os dados de outros estudos e pode ser observado que o marcador APRI foi adequado no diagnóstico de cirrose somente no estudo de Wai et al. (2003), mostrando uma acurácia maior do que a observada em nosso estudo (94% x 80%). Nesse mesmo estudo, o marcador APRI mostrou um desempenho de 88% no diagnóstico de fibrose avançada. Em relação ao marcador GUCI, Sebastiani et al. (2007) avaliaram pacientes com hepatite B crônica da Itália e o marcador GUCI foi considerado adequado para o diagnóstico de fibrose significativa, mostrando um desempenho de 81%.

Tabela 29 – Área sob a curva ROC e cutoff dos marcadores não invasivos em diferentes regiões do mundo nos pacientes com HBV

Autor/País	FibroIndex	APRI	GUCI
Koda/ Japão*			
Fibrose significativa/n=102	AUROC 0,835 Cutoff $\geq 2,25$		
Wai/EUA**			
Fibrose significativa/n=39		AUROC 0,88 Cutoff $>1,5$	
Cirrose/n=13		AUROC 0,94 Cutoff >2	
Islam/Suécia***			
Cirrose/n=159			AUROC 0,85 Cutoff 1
Okdemir/Turquia			

-Fibrose avançada/n=37	AUROC 0,744 Cutoff 0,984	AUROC 0,743 Cutoff 1,002	AUROC 0,751 Cutoff 1,030
Autor/País	FibroIndex	APRI	GUCI
Wu/ China			
-Fibrose significativa/n=141	AUROC 0,655 Cutoff 3,08	AUROC 0,710 Cutoff 0,22	
-Fibrose avançada/n=69	AUROC 0,722 Cutoff 3,25	AUROC 0,730 Cutoff 0,22	
Cirrose/n=35	AUROC 0,763 Cutoff 5,26	AUROC 0,744 Cutoff 0,22	
Sebastiani/Itália			
Fibrose significativa/n=75		AUROC 0,72 Cutoff 0,5-1,5	AUROC 0,81 Cutoff 0,2
Cirrose/n=22		AUROC 0,64 Cutoff 2	AUROC 0,56 Cutoff 1
Xiao/China (revisão sistemática)			
Fibrose significativa/média= 5,011		AUROC 0,740 Cutoff >0,5	AUROC Cutoff
Fibrose avançada/média= 2,765		AUROC 0,734 Cutoff >1	
Cirrose/média= 1,614		AUROC 0,728 Cutoff >1,5	Cutoff
Presente estudo/Brasil			
-Fibrose significativa/n=36	AUROC 0,743 Cutoff >1,2991	AUROC 0,705 Cutoff >0,4329	AUROC 0,707 Cutoff 0,4113
-Fibrose avançada/n=18	AUROC 0,809 Cutoff >1,3129	AUROC 0,745 Cutoff >0,4363	AUROC 0,749 Cutoff >0,4147
Cirrose/n=8	AUROC 0,855 Cutoff >1,3274	AUROC 0,798 Cutoff >0,4363	AUROC 0,792 Cutoff >0,4799

* Desenvolvimento do marcador FibroIndex com pacientes infectados cronicamente por HCV.

** Desenvolvimento do marcador APRI com pacientes infectados cronicamente por HCV.

*** Desenvolvimento do marcador GUCI com pacientes infectados cronicamente por HCV.

No presente estudo, o FibroIndex apresentou maior capacidade para detectar a presença de fibrose avançada e da cirrose nos pacientes cronicamente infectados com HBV. Entretanto, a OMS indica a utilização dos marcadores não invasivos APRI e do FIB-4 para a avaliação de fibrose significativa e cirrose dos pacientes com infecção pelo HBV, mas apontam para o fato desses marcadores terem alta especificidade com baixa sensibilidade. Devido a essa baixa sensibilidade, muitos pacientes com fibrose avançada são perdidos, ou seja, acabam não recebendo um diagnóstico correto em relação ao estadiamento da fibrose hepática (WHO, 2015). Em nosso estudo, o Cutoff utilizado no APRI para o diagnóstico de cirrose é muito inferior ao indicado pela OMS ($>0,4363$ presente estudo e >2 OMS). Portanto, acreditamos que a necessidade de validar os marcadores não invasivos é justificada pela discrepância encontrada nos cutoffs e suas AUROC nas diferentes populações do mundo.

B. Infecção crônica pelo HCV

A classificação para a fibrose significativa pode ser atendida (AUROC $>0,8$) pelos marcadores APRI (AUROC 0,804, cutoff $>0,64$) e GUCI (AUROC 0,805, cutoff $>0,65$). O marcador FIB-4 (AUROC 0,787, cutoff $>1,16$) não apresentou diferença estatística em relação aos 2 marcadores citados.

A precisão diagnóstica para avaliar a fibrose avançada com a AUROC e seu cutoff, classificada como muito bom em nosso estudo foi encontrada no APRI (0,833; $>0,93$), FIB-4 (0,831; $>2,16$), GUCI (0,833; $>0,90$), FibroIndex (0,828; $>1,59$) e no Forns (0,831; $>5,75$) e para a presença de cirrose em nosso estudo, os marcadores FIB-4 (0,922; $>2,16$), FibroIndex (0,918; $>1,84$) e Forns (0,902, $>6,36$) foram classificados como excelentes classificadores e os marcadores APRI (0,898, $>1,32$), GUCI (0,898, $>1,32$) e o LOK (0,841, $>0,30$) possuem uma classificação muito boa com sua AUROC e seu cutoff, respectivamente.

Assim de maneira geral, para a identificação de pacientes com hepatite C crônica com fibrose hepática significativa, fibrose avançada e cirrose, os marcadores APRI, FIB4 e GUCI foram os mais adequados, embora os marcadores FibroIndex e Forns tenham mostrado bom desempenho no diagnóstico de fibrose avançada e de cirrose hepática.

Para o cálculo da pontuação obtida para os marcadores APRI, FIB4 e GUCI nos pacientes com hepatite C crônica, as variáveis utilizadas foram idade, o número de plaquetas, AST/ALT e do INR.

A idade avançada desempenha um papel significativo no risco para progressão da fibrose na hepatite C, e este papel já está bem estabelecido na literatura. Poynard et al. (1997) já haviam demonstrado que ter idade maior que 40 anos no momento da infecção foi um fator para a progressão da fibrose. Em 2001, outro estudo de Poynard et al., reforçou esse resultado, onde houve maiores taxas de progressão da fibrose nos indivíduos com mais de 50 anos de idade, assim como Pradat et al., 2007 que reforçaram que a progressão da fibrose aumenta em pacientes mais velhos e que a idade está relacionada ao tempo de cirrose. Um estudo recente, com 699 pacientes marroquinos portadores do HCV, demonstrou que a cirrose foi mais prevalente naqueles que tinham idade maior que 55 anos, e que idade avançada foi fator de risco para o desenvolvimento da cirrose (Bouayad et al., 2021).

Os mecanismos responsáveis pelo número reduzido de plaquetas nas doenças hepáticas crônicas comentadas anteriormente também são válidas para a hepatite C crônica e neste caso podem estar presentes em pacientes com menor grau de fibrose, não somente em cirróticos.

Esse fenômeno pode ser devido principalmente a uma exacerbada reação autoimune com produção de anticorpos antiplaquetários e supressão direta da medula óssea, por mecanismos ainda pouco conhecidos (Aref et al., 2009; Linares et al., 1996; Bordin et al., 1995; Weksler et al., 2007). Como na hepatite B, a fibrose e cirrose hepática induzidas pela infecção crônica pelo HCV leva à hipertensão portal com subsequente hiperesplenismo e sequestro de plaquetas, diminuição da produção de trombopoetina e disfunção endotelial, os quais podem contribuir para a trombocitopenia (Kedia et al., 2012; Adinolfi et al., 2001; Giannini et al., 2002; Osada et al., 2012). Embora pouco utilizados atualmente, o interferon (IFN) e a ribavirina usados como parte da terapia anti-HCV também podem contribuir para a baixa contagem de plaquetas (Sulkowski, 2005).

Em relação ao papel da atividade de ALT/AST, Wilson et al., (2006) avaliaram a taxa de progressão da fibrose hepática em 119 usuários de droga injetável infectados pelo HCV e observaram através de regressão logística múltipla uma associação entre a progressão da fibrose e valores elevados de ALT. O estudo também avaliou marcadores não invasivos e concluiu que ALT foi visto como preditor de fibrose significativa. Um outro estudo analisou biópsias de 378 pacientes infectados pelo HCV e observou que a progressão da fibrose entre a primeira e a

última biópsia estava associada ao aumento dos níveis de ALT, indicando que indivíduos com níveis mais altos de ALT estão propensos a ter uma progressão mais rápida (Zeremski et al., 2016). De forma semelhante, Ghany et al., (2003) avaliaram 123 pacientes portadores de hepatite C com duas ou mais biópsias hepáticas e relataram que os níveis séricos de ALT e AST foram associados com uma pior evolução da fibrose hepática na segunda biópsia hepática. Assy et al. (2000) avaliaram 79 pacientes com HCV e observaram uma associação da AST com a evolução da atividade histológica e da fibrose hepática, enquanto Boccato et al., (2006) observaram que os pacientes com progressão da fibrose tinham maior prevalência de ALT acima dos níveis normais, e na análise multivariada essa enzima hepática foi associada com a progressão da fibrose.

Na década de 70, Sakumoto et al. já consideraram alguns exames como valiosos para as estimativas da função hepática e do grau das doenças do fígado, observando que os níveis de gamaglobulina e IgG foram proporcionais aos graus de fibrose do trato portal e na formação de pontes (Sakumoto et al., 1976). Em outro estudo (Sansonne e Dammacco, 1992), níveis séricos aumentados de gamaglobulinas também foram observados em paralelo com a gravidade histológica do fígado, geralmente devido à produção aumentada de IgG. Imbert-Bismut et al., 2001, avaliaram o valor preditivo de uma combinação de 11 marcadores bioquímicos séricos básicos para o diagnóstico de fibrose (variando de alguns septos a cirrose) em pacientes com hepatite C crônica com biópsia hepática. Nesse estudo prospectivo os marcadores mais informativos foram α_2 macroglobulina, α_2 globulina (ou haptoglobina), gamaglobulina, gamaglutamiltransferase e bilirrubina total, sendo que a concentração sérica de gamaglobulina foi maior em pacientes com fibrose não cirrótica (F2 ou F3) do que naqueles com F0 ou F1 (Imbert-Bismut et al., 2001). Estudo conduzido no Japão mostrou que a porcentagem de gamaglobulina foi o mais forte preditor para distinguir a cirrose na hepatite C crônica, seguido pela contagem de plaquetas, ácido hialurônico e sexo (Ikeda et al., 2000).

Interessantemente, níveis séricos elevados de gamaglobulina também foram associados com maior risco de complicações extra-hepáticas em pacientes com infecção crônica pelo HCV (Arase et al., 2003).

Tabela 30 – Área sob a curva ROC e cutoff dos marcadores não invasivos em diferentes regiões do mundo nos pacientes com HCV

Autor/País	APRI	FIB-4	FibroIndex	FORN	GUCI	LOK
Chun-Han Cheng/ China						
Fibrose avançada/ n= 73	AUROC 0,893 Cutoff 0,472	AUROC 0,851 Cutoff 1,799				
Cirrose/n= 28	AUROC 0,800 Cutoff 0,675	AUROC 0,879 Cutoff 4,018				
Itakura/ Japão						
Fibrose avançada/ n= 572	AUROC0,781 Cutoff 0,77	AUROC 0,796 Cutoff 3,26				
Cirrose/n=152	AUROC 0,824 Cutoff 1,53	AUROC 0,852 Cutoff 4,32				
Cordie / Egito						
Fibrose significativa/n= 65	AUROC 0,717 Cutoff >0,48	AUROC 0,783 Cutoff >1,27			AUROC 0,723 Cutoff >0,57	
Andrés-Otero/ Espanha						
Fibrose significativa/ n=30	AUROC 0,839 Cutoff 1,09	AUROC 0,882 Cutoff 1,50	AUROC 0,768 Cutoff 1,57	AUROC 0,819 Cutoff 5,40	AUROC 0,838 Cutoff 1,02	
Fibrose avançada/n=18	AUROC 0,828 Cutoff 1,30	AUROC 0,907 Cutoff 2,05	AUROC 0,762 Cutoff 1,57	AUROC 0,864 Cutoff 6,66	AUROC 0,838 Cutoff 1,10	

Autor/País	APRI	FIB-4	FibroIndex	FORN	GUCI	LOK
Cirrose/n=14	AUROC 0,832 Cutoff 1,30	AUROC 0,911 Cutoff 2,63	AUROC 0,722 Cutoff 1,57	AUROC 0,867 Cutoff 6,66	AUROC 0,845 Cutoff 1,15	
Presente estudo/Brasil						
-Fibrose significativa/n= 135	AUROC 0,804 Cutoff >0,64	AUROC 0,787 Cutoff >1,16	AUROC 0,753 Cutoff >1,37	AUROC 0,752 Cutoff >5,33	AUROC 0,805 Cutoff >0,65	AUROC 0,677 Cutoff >0,21
-Fibrose avançada/n=61	AUROC 0,833 Cutoff >0,93	AUROC 0,831 Cutoff >2,16	AUROC 0,828 Cutoff >1,59	AUROC 0,831 Cutoff >5,75	AUROC 0,833 Cutoff >0,90	AUROC 0,728 Cutoff >0,34
Cirrose/n= 16	AUROC 0,898 Cutoff >1,32	AUROC 0,922 Cutoff >2,16	AUROC 0,918 Cutoff >1,84	AUROC 0,902 Cutoff >6,36	AUROC 0,898 Cutoff >1,32	AUROC 0,841 Cutoff >0,30

No presente estudo, o desempenho no diagnóstico de fibrose avançada e de cirrose do FIB4 e do APRI são semelhantes aos encontrados nos estudos realizados por Chun-Han Cheng et al., de 2020; Itakura et al., 2021 e Andrés-Otero et al., 2016 (**Tabela 30**).

A avaliação dos marcadores APRI e FIB-4 feita pelo grupo chinês de Chun-Han Cheng et al., de 2020 com uma coorte de 113 pacientes com HCV, tiveram a AUROC e o cutoff de (0,891; 0,472) e (0,851; 1,799) para avaliar a fibrose avançada, respectivamente e (0,800; 0,675) e (0,879; 4,018) para o diagnóstico da cirrose.

Os pacientes foram separados pelo status da resposta ao tratamento com DAAs e os pacientes com RVS apresentaram maior AUROC quando comparados aos não respondedores e, o APRI e o FIB-4 apresentaram maior desempenho diagnóstico para avaliar a fibrose nos pacientes com IMC <25 Kg/m². Observou-se neste estudo que os pacientes com RVS apresentaram significativamente maiores níveis de albumina, colesterol e plaquetas. O APRI e o FIB-4 apresentaram AUROC similares aos nossos, apresentando apenas diferenças nos cutoffs.

No Japão, o estudo de Itakura et al., 2021, relatou uma AUROC e o cutoff do APRI e do FIB-4 para a avaliação da fibrose avançada nos pacientes com HCV de 0,781; 0,77 e 0,796;

3,26, respectivamente. E para o diagnóstico de cirrose hepática o AUROC obtido com o APRI foi 0,824; 1,53 e o do FIB-4 foi 0,852; 4,32, respectivamente.

Neste estudo a avaliação do desempenho do APRI e do FIB-4 também foi realizada para determinar a precisão diagnóstica dos mesmos quando comparada ao estudo anatomopatológico de fragmento hepático, além de retrospectivamente, avaliar os marcadores citados nos pacientes com diagnóstico de cirrose hepática e, prospectivamente, analisar os pacientes com diagnóstico de fibrose grau 3 (F3).

Interessante destacar que na análise feita retrospectivamente (rastreados por 14 anos) dos pacientes cirróticos, observou-se uma tendência de aumento gradual anual nos scores dos marcadores APRI e FIB-4 nos pacientes com infecção pelo HCV e esta tendência não foi verificada nos pacientes com infecção pelo HBV do estudo. Na verificação dos marcadores não invasivos feita prospectivamente (aqueles com F3), os pacientes com infecção pelo HCV não tratados apresentaram aumento gradual/ano nos scores desses marcadores, nos pacientes tratados com interferon-alfa ou DAAs nenhuma tendência foi observada. Para os pacientes com infecção pelo HBV não houve nenhuma diferença entre os tratados e não tratados. Em nosso estudo o APRI e o FIB-4 apresentaram maiores AUROCs e diferentes cutoffs quando comparado a este estudo japonês (Itakura et al., 2021).

Para o diagnóstico de fibrose significativa encontramos apenas os estudos de Cordie et al., 2018 e Andrés-Otero et al., 2016, dificultando a comparação de nossos dados com outros obtidos em outras regiões. O estudo do Egito de Cordie et al., 2018 também aponta para o melhor desempenho do FIB-4 (AUROC 0,783; Cutoff >1,27) quando comparado com o APRI e o GUCI (0,717; >0,48 e 0,723; >0,57) respectivamente; neste estudo os autores avaliaram os fatores associados à fibrose significativa, observando uma correlação positiva da fibrose significativa e progressão da fibrose com a idade avançada e índice de massa corporal.

No estudo de Andrés-Otero, na Espanha, os autores compararam 14 marcadores não invasivos (5 marcadores estão no presente estudo, exceto o LOK) em 83 pacientes com infecção pelo HCV. A melhor performance diagnóstica foi observada com o FIB-4 com AUROCs excelentes para fibrose avançada e cirrose, com seus respectivos cutoffs (0,907; 2,05 e 0,911; 2,63). O desempenho dos marcadores não invasivos foi muito bom (AUROC >0,8), exceto o marcador o marcador FibroIndex que apresentou AUROC inferior a 0,8 nos grupos de fibrose avaliados (Andrés-Otero et al., 2016).

Em nosso estudo é possível utilizar os marcadores não invasivos FIB-4, FibroIndex e Forns com AUROCs excelentes, além dos marcadores APRI, GUCI, LOK classificados como

muito bons para a avaliação da cirrose hepática. Os marcadores APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns e GUCI apresentaram desempenhos classificados como muito bons para verificar a presença da fibrose avançada nos pacientes com infecção pelo HCV nesta população estudada.

Atualmente, com o uso dos DAAs, a taxa de resposta cirrológica sustentada atinge mais de 90%, sendo que o tratamento, no Brasil, é custeado pelo Governo Federal. A importância de se diagnosticar a presença/ausência de fibrose hepática avançada a cirrose hepática é atualmente imprescindível útil para fazer o acompanhamento desses pacientes, com o objetivo de fazer o diagnóstico precoce e manuseio de descompensação hepática e hepatocarcinoma (Trivedi et al., 2019).

Os marcadores não invasivos para avaliar os pacientes com infecção crônica pelo HCV também precisam ser validados nas diferentes populações em que serão utilizados, pois seus cutoffs apresentam variações regionais e a presença de outras doenças e processos inflamatórios podem influenciar o desempenho desses marcadores.

C. Infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana.

Todos os marcadores testados foram muito bons para o diagnóstico de cirrose hepática nos pacientes com infecção concomitante HCV/HIV, mostrando desempenhos maiores que 85%. Os melhores marcadores, em geral, que mostraram um bom desempenho nos grupos de pacientes que nos interessam, foram APRI e GUCI, seguidos de FIB-4, FibroIndex e LOK. Os componentes das fórmulas não mudaram muito, sendo que o APRI e o GUCI utilizaram o número de plaquetas, os níveis de AST e INR, enquanto os outros utilizaram também idade, ALT e gamaglobulina. Além dessas variáveis que foram comentadas na infecção pelo HCV, a infecção pelo HIV poderia provocar alterações nesses testes laboratoriais.

Antes do tratamento antirretroviral ser utilizado pelos pacientes com AIDS, a prevalência de trombocitopenia nesse grupo era de 5,5 a 23,5%, com taxas de incidência maiores naqueles pacientes com doença avançada ($CD4 < 200$ células/mm³) (Sloand et al., 1993; Kaslow et al. 1987; Murphy et al., 1987; Rossi et al. 1990; Mientjes et al., 1992; Brecher et al., 2008). Entre os vários mecanismos propostos para a trombocitopenia relacionada ao HIV, destacam-se a destruição acelerada de plaquetas devido à ação de imunocomplexos (Walsh et al., 1984; Karpatkin et al., 1988; Karpatkin et al., 1992; Karpatkin et al., 1995; Samuel et al., 1999).

Murphy et al., (1987) investigaram 105 homens homossexuais com infecção pelo HIV e relataram que a incidência de trombocitopenia foi de 10,5%, sendo que, quando esses pacientes foram divididos por grupos (20 homens com AIDS, 59 com linfadenopatia generalizada persistente -PGL e 26 anti-HIV positivos sem sintomas), a plaquetopenia foi encontrada apenas no grupo com AIDS, com 30%, e PGL, com 8%. Esse estudo propôs que as anormalidades hematológicas eram atribuídas à destruição autoimune de plaquetas (Murphy et al., 1987). Em um estudo que analisou 1.611 indivíduos soropositivos para HIV e 2.646 controles soronegativos, os autores observaram que as alterações clínicas e hematológicas foram mais frequentes no grupo soropositivo, no qual 6,7% apresentaram trombocitopenia (Kaslow et al., 1987). O projeto *Multistate Adult and Adolescent Spectrum of Disease* realizado por Sullivan et al. em 1997 revisou prontuários de 30.214 portadores do HIV e verificou que a incidência de trombocitopenia foi de 3,7%, relatando que a gravidade e a incidência desse evento foi associada ao estágio da infecção, onde a incidência entre pacientes com HIV sem AIDS clínica ou imunológica foi de 1,7%, entre pacientes com AIDS e imunossupressão (linfócitos $CD4 < 200$ células/mm³) foi de 3,1%, e entre os pacientes com AIDS clínica a incidência foi de 8,7%. Na regressão logística desse mesmo estudo, a trombocitopenia foi associada com AIDS clínica, idade >45 anos, contagem de linfócitos $CD4 < 200$ células/mm³, linfoma, uso de drogas intravenosas e anemia (Sullivan et al. em 1997). Nos últimos anos, com o surgimento do HAART, o tratamento antiretroviral propiciou o aumento nas contagens de plaquetas, e a trombocitopenia tornou-se mais frequente em indivíduos com estágio avançado de AIDS (Forna et al., 2009).

Além disso, a infecção pelo HIV não tratada afeta as principais populações de linfócitos, incluindo as células B, e dentre algumas anormalidades a disfunção das células B pode induzir a hipergamaglobulinemia (Lane et al., 1983; Moir e Fauci, 2017). Já foi descrito que pacientes com infecção pelo HIV apresentam maior risco de distúrbios de células plasmáticas, variando de hipergamaglobulinemia policlonal e gamopatia monoclonal a mieloma múltiplo sintomático (Coker et al., 2013). Nozarian et al., 2019, descreveram que gamopatia policlonal na eletroforese de proteínas séricas é comum entre os pacientes infectados pelo HIV. Comparou-se o percentual de gamaglobulina sérica para proteína total entre os pacientes HIV positivos e indivíduos saudáveis e observou-se diferença estatisticamente significativa (Nozarian et al., 2019). Nos pacientes que controlam o HIV com tratamento antirretroviral, ocorre a reconstituição do sistema imunológico e conseqüentemente uma redução da ativação policlonal das células B e dos níveis de globulina (Notermans et al., 2001; Moir e Fauci, 2008). Um estudo recente avaliou a potencial influência da infecção pelo HIV na tendência das gamaglobulinas

em pacientes com hepatite crônica pelo HCV tratados com DAAs. Não foi observada associação entre a diminuição das gamaglobulinas e a coinfeção pelo HIV, sendo quase todos os pacientes virológicamente suprimidos por terapia antirretroviral eficiente (Milazzo et al., 2020).

Sabe-se também que o HIV contribui para inflamação do fígado e para a fibrogênese por diversos mecanismos (Blackard et al., 2007; DallaPiazza et al., 2010; Chamroonkul e Bansal, 2019; Devi et al., 2021) e pacientes coinfectados pelo HCV apresentam uma progressão para fibrose mais acelerada (aproximadamente 1,4 vezes) e são cerca de três vezes mais propensos a desenvolver cirrose (Benhamou et al., 1999; Mohsen et al., 2003; Operskalski, Kovacs, 2011).

Isso mostra que a taxa de progressão da fibrose hepática em pacientes coinfectados pelo HCV/HIV é mais rápida em comparação com pacientes monoinfectados pelo HCV (Mohsen et al., 2003; Sánchez-Quijano et al., 1995). Nos pacientes com infecção pelo HIV e não tratados ocorre a depleção de células T CD4+ e efeitos pró-fibrogênicos como a secreção de citocinas pró-inflamatórias e apoptose dos hepatócitos (Tuyama et al., 2010). Ganesan et al. (2018), concluíram que quantidades excessivas de hepatócitos apoptóticos infectados pelo HIV e HCV podem levar a mudanças nas células estreladas hepáticas para o fenótipo pró-fibrótico (Ganesan et al. 2018). Ainda, o HIV leva ao estresse oxidativo com danos graves no fígado e o HCV leva a níveis esgotados de glutathione causando imunossupressão. Esse aumento do estresse oxidativo, juntamente com um sistema de defesa antioxidante comprometido, é uma das principais causas de dano hepático grave na coinfeção HIV/HCV (De Maria et al., 1996; Devi et al., 2021). Na coinfeção HIV/HCV, os níveis de RNA-HCV são significativamente elevados em comparação com pessoas monoinfectadas com HCV (Bonacini et al., 1999). Além disso, é importante mencionar que a replicação extra-hepática do HCV pode ocorrer, então, o HCV pode prejudicar a proliferação e função das células T CD4, impactando a progressão da doença associada ao HIV (Blackard et al., 2006; Blackard e Sherman, 2008).

Interessantemente, Blackard et al., (2011) avaliaram o grau de fibrose hepática por FIB-4 em 1227 mulheres que foram divididas em quatro grupos de acordo com seu status de infecção pelo HIV e pelo HCV. Em mulheres monoinfectadas pelo HIV foi observada associação entre o nível de RNA-HIV no plasma e o aumento do escore FIB-4 na ausência de infecção pelo HCV, de antígeno de superfície da hepatite B, de terapia antiviral e de consumo de álcool, sugerindo uma relação entre infecção pelo HIV e a fibrose hepática (Blackard et al., 2011).

Saracino et al., (2018) avaliaram se os pacientes portadores dos co-receptores X4 ou R5 do HIV teriam uma progressão diferente da fibrose hepática, determinada por FIB-4, ao longo

do tempo, e nenhuma diferença foi observada. Porém, a co-infecção pelo HCV e alta carga viral do HIV foram alguns dos fatores associados à progressão da fibrose (Saracino et al., 2018). Em estudo que investigou a frequência e os fatores de risco associados a mortes relacionadas ao fígado em pacientes infectadas pelo HIV, observou-se que a doença hepática foi a causa não relacionada à AIDS mais frequente (14,5%), e observou-se uma forte associação entre imunodeficiência e risco de morte relacionada ao fígado (Weber et al., 2016).

Está descrito na literatura que níveis elevados de ALT em indivíduos com infecção pelo HIV normalmente estão associados à doença hepática crônica causada por coinfeção pelo HBV e HCV, entretanto a elevação de ALT pode ser observada mesmo sem infecção por hepatite viral. Kovari et al., 2010, estudaram a incidência e fatores de risco para elevação crônica dos níveis de ALT em uma coorte de pacientes com infecção pelo HIV sem infecção pelo HBV ou HCV e mostraram na análise multivariada uma associação entre os níveis de ALT elevados com nível de RNA do HIV, IMC aumentado, uso excessivo de álcool e exposição à estavudina e zidovudina. Um outro estudo avaliou a incidência e prevalência de elevação crônica de ALT em 440 pacientes infectados pelo HIV sem infecção por HBV e HCV e observaram uma prevalência de 32% e incidência de 5,8 casos por 100 pessoas-ano. Neste mesmo estudo, altos níveis de ALT foram associados à alta carga viral do HIV, IMC elevado e diabetes mellitus (Alghamdi et al., 2016).

A fibrose hepática avançada é frequentemente encontrada em pacientes coinfectados com HCV/HIV com níveis séricos elevados de ALT, e sua gravidade aumenta significativamente com a idade (Martin-Carbonero et al., 2004). Pace et al., 2012 avaliaram características histológicas de 50 pacientes coinfectados pelo HCV/HIV e observaram que aqueles com níveis normais de ALT apresentaram uma taxa de progressão da fibrose hepática significativamente menor em comparação com aqueles com ALT elevada. Outro estudo comparou características demográficas e parâmetros de infecção em indivíduos infectados pelo HIV e HCV divididos em dois grupos; indivíduos que apresentavam níveis de ALT normais e indivíduos com altos níveis de ALT em um período de três anos e observaram que pacientes com níveis normais de ALT tiveram uma taxa média de progressão de fibrose mais baixa do que os pacientes com ALT elevada (Fonquernie et al., 2004).

Dobseu et al 2020 avaliaram a fibrose hepática pelo escore APRI em indivíduos coinfectados com HIV/HCV em comparação com monoinfectados com HCV e observaram que um alto nível de AST combinado com trombocitopenia é um indicador de fibrose hepática em indivíduos co-infectados com HIV/HCV. Devido à sua natureza não invasiva e menos onerosa, o escore APRI pode ser um biomarcador adequado para monitorar a fibrose hepática em

indivíduos coinfectados com HIV/HCV em ambientes com recursos limitados. Um estudo transversal com 681 pacientes infectados pelo HIV que realizaram elastografia hepática transitória (FibroScan) mostrou em um modelo multivariado que fatores como infecção pelo HCV e níveis elevados de ALT foram independentemente associados com fibrose hepática avançada (Blanco et al., 2011).

De uma forma geral, além da coinfecção por hepatites, outros fatores podem estar relacionados ao aumento de enzimas hepáticas em indivíduos com infecção pelo HIV, incluindo uso excessivo de álcool, NASH, síndromes metabólicas (por exemplo, hiperlipidemia, diabetes ou excesso de peso), terapia com HAART e uso de medicamentos ou drogas ilícitas (Pol et al., 2004).

O uso de HAART em pacientes infectados pelo HIV com e sem coinfeções por hepatites virais diminui o risco de descompensação hepática e de morte por doença hepática.

Porém, mesmo em pacientes em tratamento com HAART, algumas alterações hepáticas podem permanecer, e apesar dos tratamentos atuais serem menos hepatotóxicos, o monitoramento de possível doença hepática é importante, especialmente naqueles com coinfecção por HCV ou HBV (Chamroonkul, Bansal, 2019). Ding et al., (2017) alertam que atenção especial deve ser dada aos idosos, homens e coinfectados com HCV (Ding et al., 2017), e também aos pacientes que consomem álcool e apresentam resistência à insulina (Blanco et al., 2011). Li et al., (2016) avaliaram o estágio da doença hepática em indivíduos infectados pelo HIV antes e após início da HAART. Em comparação com a monoinfecção pelo HIV, a coinfecção HCV foi associada com APRI 1,94 vezes maior e um FIB-4 1,43 vezes maior. Após 48 semanas da HAART, ambos os escores de fibrose diminuíram nos indivíduos monoinfectados com HIV, mas a coinfecção por HCV continuou associada a pontuações mais altas de fibrose (Li et al., 2016).

Recentemente, uma revisão da literatura mostrou que a maioria dos HAART usados para tratar a infecção pelo HIV raramente levam a fibrose hepática grave, mas que os inibidores de nucleosídeos da transcriptase reversa, especialmente a didanosina e a zidovudina, apresentaram maior risco para fibrose hepática no tratamento a longo prazo (Bakasis, Androutsakos, 2021). Em relação aos tratamentos com DAAs para a infecção pelo HCV, a coinfecção pelo HIV parece não afetar os resultados, embora seja necessária atenção às interações medicamentosas (Abutaleb, Sherman, 2018). No entanto, pouco se sabe sobre como a RVS do HCV após tratamento com DAAs e a subsequente resolução da inflamação hepática influenciam a ativação imune sistêmica, a reconstituição imune e o reservatório latente do HIV que podem persistir em células T CD4+ de memória de longa duração (Gobran et al., 2021).

A utilização de diferentes cutoffs oferece um melhor desempenho dos marcadores não invasivos. O ajuste do cutoff do APRI foi realizado pelo estudo de Carvalho-Filho et.al., 2007 com a verificação da fibrose significativa com cutoff $\geq 1,8$ para confirmar e, $< 0,6$ para excluir, uma AUROC de 0,77. O estudo sugere que ajustar os pontos de corte é necessário para otimizar o desempenho do marcador.

Nossos resultados para avaliar a presença da fibrose avançada e cirrose nos pacientes coinfectados apontam AUROCs $> 0,8$ na maioria dos seis marcadores avaliados no presente estudo, sendo úteis e importantes principalmente para serem utilizados em áreas de poucos recursos. Observamos AUROCs discrepantes quando comparados aos estudos de diferentes países apresentados neste trabalho, que em sua maioria estavam focados nos marcadores APRI, FIB-4 e Forns e que apresentaram AUROCs $< 0,8$.

Nosso estudo apresenta limitações. Além de ser um estudo retrospectivo, os dados obtidos foram obtidos através de bancos eletrônicos hospitalares, pois não houve possibilidade de consulta aos prontuários físicos e os serviços que fazem o atendimento dos participantes do estudo ainda não dispõem de prontuário eletrônico. Dessa forma, teríamos, pelo menos três problemas em relação casuística obtida para a presente pesquisa: (1) o serviço é considerado como um centro de referência para pesquisa em hepatite B e C, havendo outros centros de referência para o atendimento puramente assistencial desses pacientes; não sabemos exatamente como é feita a distribuição desses pacientes entre os vários centros de referência, que teoricamente deveriam ser regionalizados. No entanto, os participantes do estudo vieram de várias regiões da cidade. O mesmo fenômeno acontece com os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV associado ao HCV; (2) A dificuldade em consultar os prontuários físicos impediu obter informações sobre comorbidades que poderiam, em teoria, alterar os escores dos marcadores biológicos não invasivos que foram o objeto deste estudo; (3) nem todos os pacientes atendidos no serviço foram incluídos no estudo, pois nem todos eles foram avaliados em relação aos testes necessários para o cálculo dos escores referentes aos marcadores estudados. Nos estudos retrospectivos, o pesquisador fica muito na dependência do que o médico que atendeu o paciente achou pertinente avaliar.

Apesar dessas limitações, acreditamos que os dados obtidos se somam às diversas contribuições mundiais sobre o tema e até onde sabemos é o primeiro estudo com essas características a ser desenvolvido no Brasil. Embora nossos resultados não tenham sido muito diferentes daqueles encontrados em outras regiões do mundo, acreditamos que os pontos de corte que detectamos nas curvas ROC para diferenciar os grupos que são importantes na prática clínica devem servir de alerta no manuseio desses pacientes.

7. CONCLUSÕES

A- Para avaliar a fibrose nos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, os marcadores não invasivos indiretos que apresentaram desempenho satisfatório em nosso estudo foram:

- No diagnóstico de fibrose avançada: O marcador FibroIndex mostrou um desempenho classificado como “muito bom”, com AUROC de 0,809 e cutoff >1,31.

- No diagnóstico de cirrose: Os marcadores satisfatórios foram o FibroIndex (AUROC 0,855 e cutoff >1,32), classificado como “muito bom”, APRI (AUROC 0,798 e cutoff >0,43) e GUCI (AUROC 0,792 e cutoff >0,47), classificados como “bons”.

B- Para avaliar a fibrose nos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C, os marcadores não invasivos indiretos que apresentaram desempenho satisfatório foram:

- No diagnóstico de fibrose significativa: O APRI apresentou (AUROC 0,804 e cutoff >0,64), o GUCI (AUROC 0,805 e cutoff >0,65), classificados como “muito bons”. O marcador FIB-4 foi classificado como “bom” com (AUROC 0,787 e cutoff >1,16).

- No diagnóstico de fibrose avançada: APRI com (AUROC 0,833 e cutoff >0,93), FIB-4 (AUROC 0,831 e >2,16), GUCI (AUROC 0,833 e >0,90), FibroIndex (AUROC 0,828 e >1,59) e Forns (AUROC 0,831 e cutoff >5,75). Todos classificados como “muito bons”.

- No diagnóstico de cirrose: FIB-4 (0,922; >2,16), FibroIndex (0,918; >1,84) e Forns (0,902, >6,36), classificados como “excelentes”, e os marcadores APRI (0,898, >1,32), GUCI (0,898, >1,32) e o LOK (0,841, >0,30), classificados como “muito bons” marcadores.

C- Para avaliar a fibrose nos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C concomitantemente com o HIV, os marcadores não invasivos indiretos que apresentaram desempenho satisfatório em nosso estudo foram:

- No diagnóstico de fibrose significativa: os marcadores GUCI (AUROC 0,83 e cutoff >1,03) e o APRI (AUROC 0,82 e cutoff >0,99), classificados como “muito bons”.

- No diagnóstico de fibrose avançada: Os marcadores GUCI (AUROC 0,88 e cutoff >1,03), FibroIndex (AUROC 0,87 e cutoff >1,71), APRI (AUROC 0,86 e cutoff >1,01), LOK (AUROC 0,86 e cutoff >0,38) e o FIB-4 (AUROC 0,85 e cutoff >1,65); todos classificados como “muito bons”.

- No diagnóstico de cirrose: o marcador LOK (AUROC 0,94 e cutoff >0,45) e o FIB-4 (AUROC 0,91 e cutoff >1,65), classificados como “excelentes”, e os marcadores FibroIndex (AUROC 0,89 e cutoff >1,90), GUCI (AUROC 0,88 e cutoff >1,03), APRI (AUROC 0,86 e cutoff >1,02) e Forns (AUROC 0,86 e cutoff >6,46), classificados como “muito bons”.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abutaleb A, Sherman KE. A changing paradigm: management and treatment of the HCV/HIV-co-infected patient. *Hepatology*. 2018;12(6):500-09.

Adams LA, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem*. 2005;51:1867-73.

Adinolfi LE, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *British journal of haematology* 2001;113(3):590-95.

Agarwal K, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs.tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(4):672-81.

Alghamdi S, et al. Elevated alanine aminotransferase levels in HIV-infected persons without hepatitis B or C virus coinfection. *Ann Saudi Med*. 2016;36(4):288-91.

Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Seminars in Liver Disease*. 2000;20(1):17–35.

Andrés-Otero MJ, et al. Multiple approaches to assess fourteen non-invasive serum indexes for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Clin Biochem*. 2016;49(7-8):560-5.

Arase Y, et al. Serum levels of gamma-globulin and total bilirubin influence the prevalence of multiple extrahepatic complication in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology Res*. 2003;25(1):14-21.

Aref S, et al. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. *Hematology*. 2009;14(5): 277-81.

Arya M, et al. Ultralarge multimers of von Willebrand factor form spontaneous high-strength bonds with the platelet glycoprotein Ib-IX complex: studies using optical tweezers. *Blood*. 2002;99(11):3971-77.

Assy N, Minuk GY. Serum aspartate but not alanine aminotransferase levels help to predict the histological features of chronic hepatitis C viral infections in adults. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1545-50.

Bakasis AD, Androutsakos T. Liver Fibrosis during Antiretroviral Treatment in HIV-Infected Individuals. Truth or Tale? *Cells*. 2021;10(5):1212.

Barrera JM, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology*. 1995;21(3):639–44.

Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2936–39.

Bedossa P. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1994;20:15–20.

Benhamou Y, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30(4):1054-8.

- Blackard JT, Kemmer N, Sherman K. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. *Hepatology*. 2006;44(1):15-22.
- Blackard JT, et al. Compartmentalization of hepatitis C virus (HCV) during HCV/HIV coinfection. *J Infect Dis*. 2007;195:1765-73.
- Blackard JT, Sherman KE. HCV/ HIV co-infection: time to re-evaluate the role of HIV in the liver? *J Viral Hepat*. 2008;15(5):323-30.
- Blackard JT, et al. HIV mono-infection is associated with FIB-4 - A noninvasive index of liver fibrosis - in women. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):674-80.
- Blanco F, et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):11-6.
- Bonacini M, et al. Patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus demonstrate higher levels of hepatic HCV RNA. *J Viral Hepat*. 1999;6(3):203-8.
- Bouayad A, et al. Prevalence of liver fibrosis and cirrhosis in 699 Moroccan patients with chronic hepatitis C. *Pan Afr Med J*. 2021;39:32.
- BRASIL (2018a). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Plano para Eliminação da Hepatite C no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde.
- BRASIL (2018b). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(7):495-500.
- Brecher ME, Hay SN, Park YA. Is it HIV TTP or HIV-associated thrombotic microangiopathy? *J Clin Apher*. 2008;23:186-90.
- Bocato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegnù L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2006;13(5):297-302.
- Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis*. 1991;163:1138-1140.
- Bordin G, et al. A laboratory and thrombokinetic study of HCV-associated thrombocytopenia: a direct role of HCV in bone marrow exhaustion? *Clin Exp Rheumatol*. 1995; 13 Suppl 13:S39-43.
- Borgia SM, et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *J Infect Dis*. 2018;218:1722-29.
- Briat A, et al. Hepatitis C virus in the semen of men coinfected with HIV-1: prevalence and origin. *AIDS*. 2005; 19:1827-35.
- Cales P, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005;42:1373-81.
- Calès P, et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem*. 2008;41:10-18.

- Cassinotto C, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of SupersonicShear Imaging with ARFI and FibroScan®. *J Hepatol*. 2014;61(3):550-7.
- Castera L. Use of elastometry (FibroScan) for the non-invasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(5):524-30.
- Chamroonkul N, Bansal MB. HIV and the liver. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(1):1-2.
- Choo QL, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
- Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158:807-20.
- Chu CM, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology*. 1985;5:431-4.
- Cheng CH, et al. Subgroup analysis of the predictive ability of aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) for assessing hepatic fibrosis among patients with chronic hepatitis C. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(4):542-9.
- Cohen P. Extrahepatic manifestations of the hepatitis C virus. *Presse Medicale*. 2000;29(4):209-14.
- Coker WJ, et al. Plasma cell disorders in HIV-infected patients: epidemiology and molecular mechanisms. *Biomark Res*. 2013;1(1):8.
- Colli A, et al. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology*. 2003;227:89-94.
- Colin JF, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999;29:1306-10.
- Cordie A, et al. Comparing the efficiency of Fib-4, Ege-score, APRI, and GUCI in liver fibrosis staging in Egyptians with chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 2018;90:1106-11.
- Cornberg M, et al. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-ASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *J Hepatol*. 2020 Mar; 72(3):539-557.
- Coskun BD, et al. The diagnostic value of a globulin/platelet model for evaluating liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(12):740-4.
- DallaPiazza M, et al. Prevalence and risk factors for significant liver fibrosis among HIV-monoinfected patients. *BMC Infect Dis* 2010;10:116.
- Davis GL, et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010;138: 513-21, 21 e1-6.
- De Maria N, et al. Association between reactive oxygen species and disease activity in chronic hepatitis C. *Free Radic Biol Med*. 1996;21(3):291-5.
- Devi P, et al. Co-infections as Modulators of Disease Outcome: Minor Players or Major Players? *Front Microbiol*. 2021;12:664386.

D'Incao RB, et al. Percutaneous liver biopsy—2 decades of experience in a public hospital in the South of Brazil. *Annals of Hepatology*. 2013;12(6):876-80.

Di Martino V, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2002;123:1812–22.

Ding Y, et al. More improvement than progression of liver fibrosis following antiretroviral therapy in a longitudinal cohort of HIV-infected patients with or without HBV and HCV co-infections. *J Viral Hepat*. 2017;24(5):412-20.

Dobseu R, et al. Evaluation of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected individuals in Yaoundé, Cameroon: usefulness of APRI score in resource-constrained settings. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):758. European Association for Study of Liver. EASL 2015 Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol*. 2015;63:199-236.

European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-98.

El-Shamy A, et al. NS5A Sequence Heterogeneity of Hepatitis C Virus Genotype 4a Predicts Clinical Outcome of Pegylated-Interferon–Ribavirin Therapy in Egyptian Patients. *J Clin Microbiol*. 2012;50(12):3886-92.

Fan X, et al. Entecavir-Associated Thrombocytopenia in a Decompensated Cirrhotic Patient: A Case Report and Literature Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e3103.

Ferri C, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev*. 2016;15:1145-60.

Focaccia R, et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(5):348-55

Fonquernie L, Serfaty L, Charrois A, Wendum D, Lefebvre B, Girard PM, et al. Significance of hepatitis C virus coinfection with persistently normal alanine aminotransferase levels in HIV-1-infected patients. *HIV Med* 2004; 5:385-390.

Forna F, et al. Hematologic changes associated with zidovudine following single-drug substitution from stavudine in a home-based AIDS Care program in rural Uganda. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)*. 2009;8:128-38.

Forns X, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36(4):986-92.

Ganesan M, et al. Matrix stiffness regulate apoptotic cell death in HIV-HCV co-infected hepatocytes: Importance for liver fibrosis progression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;500(3):717-22.

Giannini E, et al. Serum thrombopoietin levels are linked to liver function in untreated patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 2002;37(5):572-7.

Gehring AJ, Protzer U. Targeting Innate and Adaptive Immune Responses to Cure Chronic HBV Infection. *Gastroenterology*. 2019;156:325-37.

Ghany MG, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003; 124(1):97-104.

Gilson RJ, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS*. 1997;11:597–606

Gish RG, et al. Chronic hepatitis B: virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antivir Res*. 2015;121:47–58.

Gobran ST, Ancuta P, Shoukry NH. A Tale of Two Viruses: Immunological Insights Into HCV/HIV Coinfection. *Front Immunol*. 2021;12:726419.

Grier S, et al. Role of microbubble ultrasound contrast agents in the non-invasive assessment of chronic hepatitis C-related liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3461-65.

Han SH, et al. Abnormal liver stiffness assessed using transient elastography (Fibroscan®) in HIV-infected patients without HBV/HCV coinfection receiving combined antiretroviral treatment. *PLoS One*. 2013;8(1):e52720.

Hasson H, et al. Non-invasive fibrosis biomarkers - APRI and Forns - are associated with liver stiffness in HIV-monoinfected patients receiving antiretroviral drugs. *Liver Int*. 2013;33(7):1113-20.

Hoffman B, Liu Q. Hepatitis C viral protein translation: Mechanisms and implications in developing antivirals. *Liver Int*. 2011; 31:1449-67.

Hsu YS, *et al*. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B . *Hepatology*. 2002; 35:1522-7.

Hutin Y, et al. Access to treatment for hepatitis B virus infection—worldwide 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:773-7.

Ikeda K, et al. Distinction between chronic hepatitis and liver cirrhosis in patients with hepatitis C virus infection. Practical discriminant function using common laboratory data. *Hepatol Res*. 2000;18(3):252-66.

Imbert-Bismut F, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001;357:1069-75.

Ishak K, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22: 696-9.

Islam S, et al. Cirrhosis in hepatitis C virus infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:867-72.

Itakura J, et al. Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol*. 2021;56:470-8.

Jordan AE, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among HIV+ men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2017;28(2):145-159.

Juergen Beck , Michael Nassal. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol*. 2007 7;13(1):48-64.

Karpatkin S, et al. Antihuman immunodeficiency virus type 1 antibody complexes on PLTs of seropositive thrombocytopenic homosexuals and narcotic addicts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85:9763-7.

Karpatkin S, Nardi MA, Hymes KB. Sequestration of antiplatelet GPIIIa antibody in rheumatoid factor immune complexes of human immunodeficiency virus 1 thrombocytopenic patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:2263-7.

Karpatkin S, Nardi M. Autoimmune anti-HIV-1 gp120 antibody with antiidiotypelike activity in sera and immune complexes of HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *J Clin Invest*. 1992;89:356-64.

Kaslow RA, et al. Infection with the human immunodeficiency virus: clinical manifestations and their relationship to immune deficiency. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Ann Intern Med*. 1987;107:474-80.

Kawasaki T, et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(7):1918-22.

Kedia S, et al. Splenectomy in cirrhosis with hypersplenism: improvement in cytopenias, Child's status and institution of specific treatment for hepatitis C with success. *Ann Hepatol*. 2012;11(6): 921-9.

Kim CW, Chang K-M. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clinical and molecular hepatology*. 2013;19(1):17-25.

Koda M, et al. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;45:297–306.

Koike Y, et al. Evaluation of thrombopoiesis in thrombocytopenic disorders by simultaneous measurement of reticulated platelets of whole blood and serum thrombopoietin concentrations. *Thromb Haemost*. 1998;79(6):1106-10.

Kourtis AP, et al. HIV-HBV coinfection-a global challenge. *N Engl J Med*. 2012;366:1749-52.

Kovari H, et al. Incidence and risk factors for chronic elevation of alanine aminotransferase levels in HIV-infected persons without hepatitis B or C virus co-infection. *Clin. Infect. Dis*. 2010;50: 502-11.

Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology*. 2014;57:141-50.

Lacombe K, et al. HIV/hepatitis B virus co-infection: current challenges and new strategies. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:10-17.

Lane HC, et al. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1983;309(8):453-8.

Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:107–115.

Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29:1, 74.

Li Y, et al. Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Reduction in Liver Fibrosis Scores in HIV-1-Infected Subjects. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2660.

Linares M, et al. Autoimmune thrombocytopenia and hepatitis C virus infection. *American journal of hematology*. 1996;53(4):284-284.

Kellerman SE, et al. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*. 2003;188: 571-7.

- Lewin SR, et al. Viral dynamics of hepatitis B virus DNA in human immunodeficiency virus-1-hepatitis B virus coinfecting individuals: similar effectiveness of lamivudine, tenofovir, or combination therapy. *Hepatology*. 2009;49:1113-21.
- Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016;64 Suppl 1:S84–S101.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009;373:582-92.
- Lin ZH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53:726-36.
- Liu XD, et al. Globulin-platelet model predicts minimal fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infected patients. *World J Gastroenterol*. 2012;18(22):2784-92.
- Lok AS, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology*. 2005;42:282-92.
- Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA—The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol*. 2016;64 Suppl 1:S41–S48.
- Ly KN, et al. Causes of death and characteristics of decedents with viral hepatitis, United States, 2010. *Clin Infect Dis*. 2014;58(1):40-9.
- Maini MK, Pallett LJ. Defective T-cell immunity in hepatitis B virus infection: why therapeutic vaccination needs a helping hand. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3:192-202.
- Mak LY, et al. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2020 Jan;14(1):35-46.
- Marcellin P, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381:468-75.
- Martin-Carbonero L, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004;38:128-33.
- Mazzocato S, et al. Comparison of liver fibrosis progression in HIV/HCV co-infected and HCV mono-infected patients by transient elastometry. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(11):797-02.
- Memon MI. and Memon M. A. Hepatitis C: an epidemiological review. *Journal of Viral Hepatitis*. 2002;9:84-100.
- Messina JP, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61:77–87.
- Mientjes GH, et al. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. *Br J Haematol*. 1992;82:615-9.
- Milazzo L, et al. Impact of HCV eradication with direct-acting antiviral agents on serum gamma globulin levels in HCV and HCV/HIV coinfecting patients. *Eur J Intern Med*. 2020;75:50-4.
- Mohsen AH, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut*. 2003;52:1035-40.

- Moir S, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of B-lymphocyte dysfunction in HIV disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):12-9.
- Morris PW, et al. Portal hypertension, congestive splenomegaly, and portacaval shunt. *Gastroenterology*. 1962;42:555-9.
- Murphy MF, et al. Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Br J Haematol*. 1987; 66:337-40.
- Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int*. 2014; 34(6):844-9.
- Notermans DW, et al. Potent antiretroviral therapy initiates normalization of hypergammaglobulinemia and a decline in HIV type 1-specific antibody responses. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001;17(11):1003-8.
- Nozarian Z, et al. Serum protein electrophoresis pattern in patients living with HIV: frequency of possible abnormalities in Iranian patients. *Iran J Microbiol*. 2019;11(5):440-7.
- Okdemir S, Cakmak E. A novel non-invasive score for the prediction of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Ann Hepatol*. 2021;27(1):100544.
- Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011; 8(1):12-22.
- Osada M, et al. Causes of thrombocytopenia in chronic hepatitis C viral infection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18(3):272-80.
- Ozakyol A. Global epidemiology of Hepatocellular carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Canc*. 2017;48(3):238-40.
- Pace FHL, et al. Liver fibrosis progression in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients with normal aminotransferases levels. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012;45(4):444-7.
- Parvez MK. HBV and HIV co-infection: Impact on liver pathobiology and therapeutic approaches. *World Hepatol* 2015;7:121-126.
- Pavlovic V, et al. Peginter-feron alfa-2a (40 kD) stopping rules in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Antivir Ther*. 2019;24:133–140.
- Pawlotsky JM. The end of the hepatitis C burden: really?. *Hepatology*. 2016; 64(5):1404-7.
- Peeling RW, et al. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. *BMC Infect Dis*. 2017;17 Suppl 1:699.
- Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol*. 2012;57:442-50.
- Pereira J, et al. Platelet autoantibodies in patients with chronic liver disease. *Am J Hematol*. 1995;50(3):173-8.
- Pineda JÁ, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(4):779-89.
- Platt L, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:797–808.

Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:161–76.

Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 2:S65-72.

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-32.

Poynard T, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*. 2001;34(5):730-9.

Poynard T, et al. Metaanalyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2007;7: 40.

Poynard , et al. Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:39.

Pradat P, et al. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. *Liver Int*. 2007;27(3):335-9.

Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and metaanalysis. *Liver Int* 2016;36:1239-51.

Rice CM. New insights into HCV replication: potential antiviral targets. *Top Antivir Med*. 2011; 19(3):117-20.

Rockstroh JK, et al. Immunosuppression may lead to progression of hepatitis C associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV. *American Journal of Gastroenterology*. 1996;91(12):2563–8.

Rosenberg WM, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127:1704-13.

Rossi C, et al. Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. *J Hepatol*. 2018; 69:1007-14.

Rossi G, et al. Prevalence, clinical, and laboratory features of thrombocytopenia among HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1990;6:261-9.

Rousselet MC, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(2):257–64.

Sakumoto I, et al. Studies on the relationship between the histological changes and liver cell function or plasma proteins in hepatic diseases. *Gastroenterol Jpn*. 1976;11(3):224-36.

Samuel H, et al. Differentiation of autoimmune thrombocytopenia from thrombocytopenia associated with immune complex disease: systemic lupus erythematosus, hepatitis-cirrhosis, and HIV-1 infection by platelet and serum immunological measurements. *Br J Haematol*. 1999;105: 1086-91.

Sánchez-Quijano A, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995; 14(11):949-953.

- Sandrin L, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705-13
- Sanjo A, et al. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(6):638–644.
- Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis-C-virus-related chronic liver disease of sporadic type: clinical, serological and histological features. *Digestion*. 1992;51(2):115-20.
- Saracino A, et al. HIV-1 co-receptor tropism and liver fibrosis in HIV-infected patients. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190302.
- Sebastiani G, et al. Sequential algorithms combining noninvasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis World. *J Gastroenterol* 2007;13(4):525–31.
- Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;479–480:672-86.
- Scheuer, PJ. Primary biliary cirrhosis. *Proc roy Soc Med*. 1967;60:1257-1260.
- Scheuer PJ. The nomenclature of chronic hepatitis: time for a change. *J Hepatol*. 1995;22:112-114.
- Schmilovitz-Weiss H, et al. Predictive value of serum globulin levels for the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat*. 2006;13(10):671-7.
- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371:838-51.
- Siedlecki CA, et al. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood*. 1996;88(8):2939–50.
- Simundic AM. Measures of diagnostic accuracy: basic definitions. *Med Biol Sci*. 2008;22(4):61-5.
- Sloand EM, et al. Epidemiology of thrombocytopenia in HIV infection. *Eur J Haematol* 1993;50:239-40.
- Spearman CW, et al. Hepatitis C. *Lancet*. 2019;394(10207):1451-66.
- Sporea I, et al. Comparative study between two point Shear Wave Elastographic techniques: Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography and ElastPQ. *Med Ultrason*. 2014;16: 309-14.
- Sterling RK, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43:1317-25.
- Sullivan PS, et al. Surveillance for thrombocytopenia in persons infected with HIV: results from the multistate Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;14(4):374-9.
- Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clinics in liver disease*. 2005;9(4):601-16.
- Sunbul, M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(18):5427-34.

Tarantola A, Abiteboul D, Rachline A. Infection risks following accidental exposure to blood or body fluids in health care workers: a review of pathogens transmitted in published cases. *Am J Infect Control*. 2006;34:367-75.

Tanwar Sudeep, et al. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(2):109-33.

Thein HH, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22:1979-91.

Terrault NA, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B:AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67:1560-99.

Terrault NA, et al. American Association for the Study of Liver D. AASLD guidelines fortreatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63:261-83.

The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1994;20:15-20.

Thio CL, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liverrelated mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360:1921–6.

Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol*. 2016; 64 Suppl 1:S4–S16.

Trivedi HD, Patwardhan VR, Malik R. Chronic hepatitis C infection - Noninvasive assessment of liver fibrosis in the era of direct acting antivirals. *Dig Liver Dis*. 2019;51(2):183-9.

Tuyama AC, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology*. 2010;52(2):612-22.

Utsumi T, Lusida MI. Viral hepatitis and human immunodeficiency virus co-infections in Asia. *World J Virol*. 2015;4:96-104.

Vallet-Pichard A, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46:32–6.

Van Erkel AR, Pattynama PM. Receiver operating characteristic (ROC) analysis: Basic principles and applications in radiology. *European Journal of Radiology*. 1998;27:88-94.

Wai CT, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.

Walsh CM, Nardi MA, Karpatkin S. On the mechanism of thrombocytopenic purpura in sexually active homosexual men. *N Engl J Med*. 1984;311:635-9.

Weber R, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632-41.

Wei N, et al. A study on the hepatic histological changes and clinical manifestations in chronic HBV carriers. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2007;15(5):330-3.

Weksler BB: Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26 Suppl 1:13-9.

Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61 Suppl 1:S58-S68.

Wilson LE, et al. Progression of liver fibrosis among injection drug users with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2006;43(4):788-95.

World Health Organization. Management of hepatitis B and HIV coinfection; Clinical Protocol for the WHO European Region [Internet]. 2011. [citado 15 jan. 2022]. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/pre2009/protocol-7.-management-of-hepatitis-b-and-hiv-coinfection>.

World Health Organization. Preventing perinatal hepatitis B virus transmission: a guide for introducing and strengthening hepatitis B birth dose vaccination [Internet]. 2015a. [citado 20 jan. 2022]. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/208278>.

World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B. infection [Internet]. 2015b. [citado 15 dez. 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305553/>.

World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021: Towards Ending Viral Hepatitis [Internet]. 2016. [citado 18 dez. 2021]. Disponível em <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.

World Health Organization. Global Hepatitis [Internet]. 2017. [citado 10 nov. 2021]. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.

World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. 2018. [citado 10 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.

World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. 2021. [citado 12 feve. 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.

World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. 2021. [citado 15 fev. 2022]. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.

Wu D, et al. Development and validation of a novel score for fibrosis staging in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2018;38:1930–9.

Yu Y, Feng H. Entecavir-associated thrombocytopenia. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35: 1-4.

Yohannan B, Luu DCN, Feldman M. Entecavir associated thrombocytopenia: a case report and review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of a rare but reversible cause of thrombocytopenia. *Case Reports in Hematology.* 2019;4319148.

Zhang H, et al. Performance of noninvasive tools for identification of minimal liver fibrosis in patients with hepatitis B virus infection. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(9):e23960.

Zeldis JB, et al. In vitro hepatitis B virus infection of human bone marrow cells. *J Clin Invest.* 1986;78(2):411-7.

Zeremski M, et al. Fibrosis Progression in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases.* 2016;214(8):1164-70.

Zuckerman Aj, et al. Viral Hepatitis. 4 ed. Reino Unido: Wiley Blackewll, 2014.

APÊNDICE A – Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

Os marcadores não invasivos APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e LOK foram analisados individualmente para a determinação de seus desempenhos, que através da curva ROC, selecionou-se os melhores pontos de corte (maior sensibilidade e maior especificidade), para a avaliação de cada grau de fibrose hepática de cada marcador. Sendo-os posteriormente utilizados para as comparações entre os marcadores não invasivos.

Os pacientes foram separados em grupos de acordo com o grau de fibrose sendo: grau 1 (F1), grau 2 (F2), grau 3 (F3) e grau 4 (F4). Além desses quatro, dois outros grupos foram formados: o primeiro composto por pacientes com diagnóstico de fibrose significativa (F2, F3 e F4) e o segundo por pacientes com fibrose avançada (F3 e F4).

1. APRI

Para o cálculo do marcador não invasivo APRI foram analisados 132 pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram analisados 48 (36,36%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau zero de fibrose (F0) e 84 (63,64%) pacientes que apresentaram fibrose graus 1, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (91,67/ 95,83 e 97,92%) e especificidades encontradas (90,48/ 95,24 e 97,62%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Desempenho do marcador APRI em relação à sensibilidade e especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HBV

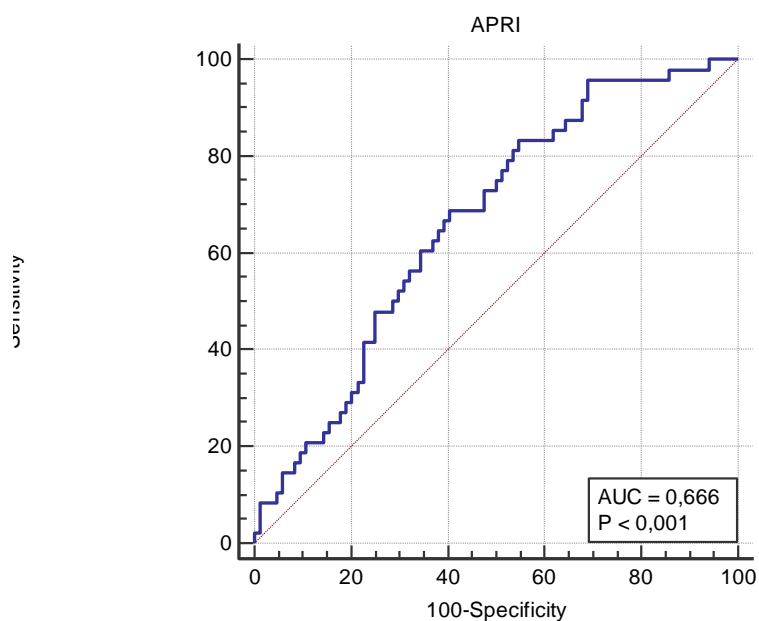
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,67%	≤0,612	-	80,0 - 97,7	32,14	22,4 - 43,2	1,35	1,1 - 1,6	0,26	0,10 - 0,7
95,83%	≤0,640	-	85,7 - 99,5	30,95	21,3 - 42,0	1,39	1,2 - 1,6	0,13	0,03 - 0,5
97,92%	≤0,947	-	88,9 - 99,9	14,29	7,6 - 23,6	1,14	1,0 - 1,3	0,15	0,02 - 1,1
Especificidade									
90,48%	≤0,219	18,75	8,9 - 32,6	-	82,1 - 95,8	1,97	0,8 - 4,8	0,90	0,8 - 1,0
95,24%	≤0,175	10,42	3,5 - 22,7	-	88,3 - 98,7	2,19	0,6 - 7,8	0,94	0,8 - 1,0

97,62%	$\leq 0,166$	8,33	2,3 - 20,0	-	91,7 - 99,7	3,50	0,7 - 18,4	0,94	0,9 - 1,0
---------------	--------------	------	------------	---	-------------	------	------------	------	-----------

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da ausência de fibrose do marcador não invasivo APRI do grupo F0 analisado através da curva ROC (**Figura 1**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,666, com intervalo de confiança de 95% de 0,578 a 0,745 e $p < 0,001$ com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,4426$, com uma sensibilidade de 83,33% e especificidade de 45,24%.

Figura 1 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HBV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 64 (48,48%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 1 (F1) e 68 (51,52%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (90,62/ 95,31 e 98,44%) e especificidades encontradas (91,62/ 95,31 e 97,09%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 2**).

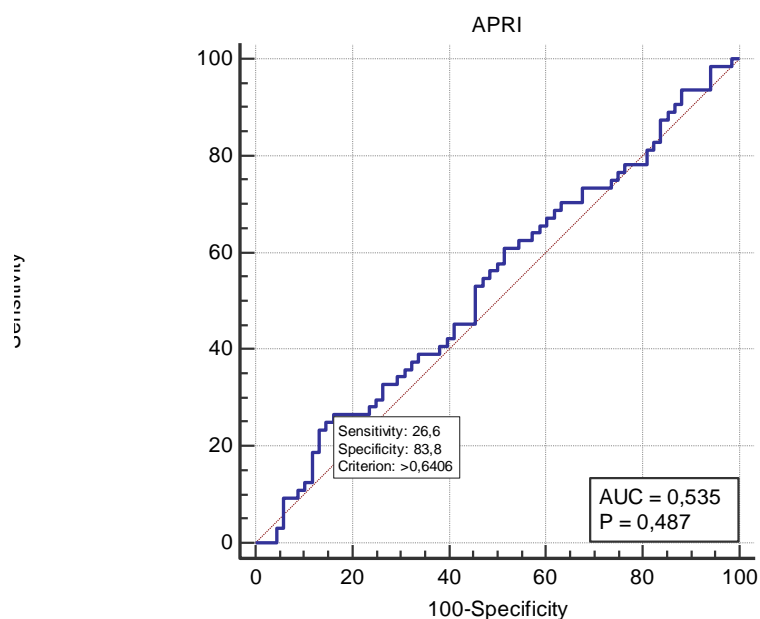
Tabela 2 - Análise do desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>0,215	-	80,7 - 96,5	13,24	6,2 - 23,6	1,04	0,9 - 1,2	0,71	0,3 - 1,9
95,31%	>0,166	-	86,9 - 99,0	5,88	1,6 - 14,4	1,01	0,9 - 1,1	0,80	0,2 - 3,4
98,44%	>0,163	-	91,6 - 100,0	5,88	1,6 - 14,4	1,05	1,0 - 1,1	0,27	0,03 - 2,3
Especificidade									
91,18%	>0,947	10,94	4,5 - 21,2	-	81,8 - 96,7	1,24	0,4 - 3,5	0,98	0,9 - 1,1
95,59%	>1,669	3,12	0,4 - 10,8	-	87,6 - 99,1	0,71	0,1 - 4,1	1,01	0,9 - 1,1
97,09%	>2,166	0,00	0,0 - 5,6	-	89,8 - 99,6	0,00		1,03	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo APRI do grupo F1 analisado através da curva ROC (**Figura 2**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,535, com intervalo de confiança de 95% de 0,446 a 0,622 e valor de $p=0,487$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,6404, com uma sensibilidade de 26,56% e especificidade de 83,82 %.

Figura 2 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1(F1) dos pacientes com HBV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 18 (12,16%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2 (F2) e 130 (87,84%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (88,89/ 94,44 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95,38 e 97,69%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 3**).

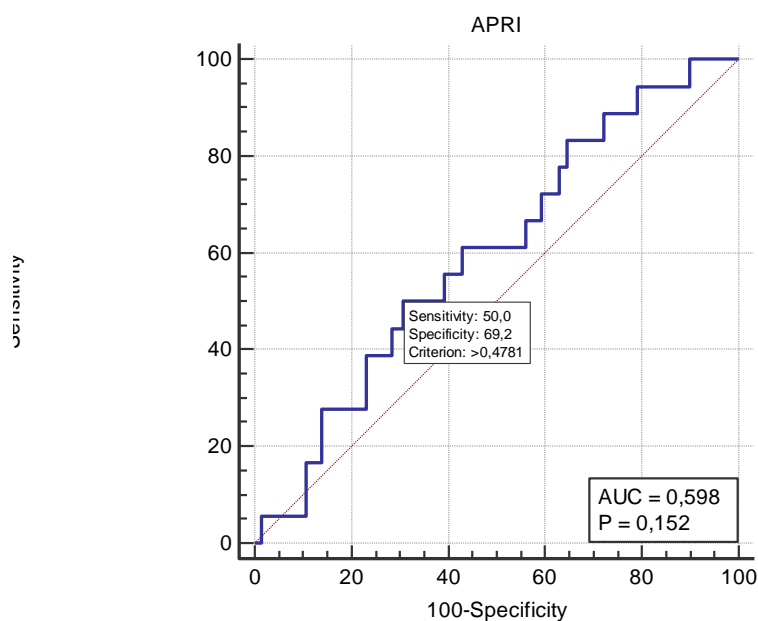
Tabela 3 - Análise do desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
88,89%	>0,261	-	65,3 - 98,6	27,69	20,2 - 36,2	1,23	1,0 - 1,5	0,40	0,1 - 1,5
94,44%	>0,240	-	72,7 - 99,9	20,77	14,2 - 28,8	1,19	1,0 - 1,4	0,27	0,04 - 1,9
100%	>0,209	-	81,5 - 100	10,00	5,4 - 16,5	1,11	1,0 - 1,2	0,00	
Especificidade									
90%	>0,947	5,56	0,1 - 27,3	-	83,5 - 94,6	0,56	0,08 - 4,0	1,05	0,9 - 1,2
95,38%	>1,597	5,56	0,1 - 27,3	-	90,2 - 98,3	1,20	0,2 - 9,4	0,99	0,9 - 1,1
97,69%	>1,769	5,56	0,1 - 27,3	-	93,4 - 99,5	2,41	0,3 - 21,9	0,97	0,9 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo APRI do grupo F2 analisado através da curva ROC (**Figura 3**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,598, com intervalo de confiança de 95% de 0,515 a 0,678 e valor de $p=0,152$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) 0,4781, com uma sensibilidade de 50% e especificidade de 69,23%.

Figura 3 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HBV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 10 (6,76%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 (F3) e 138 (93,24%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (80/ 95 e 100%) e especificidades encontradas (90,58/ 95,65 e 97,83%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 4**).

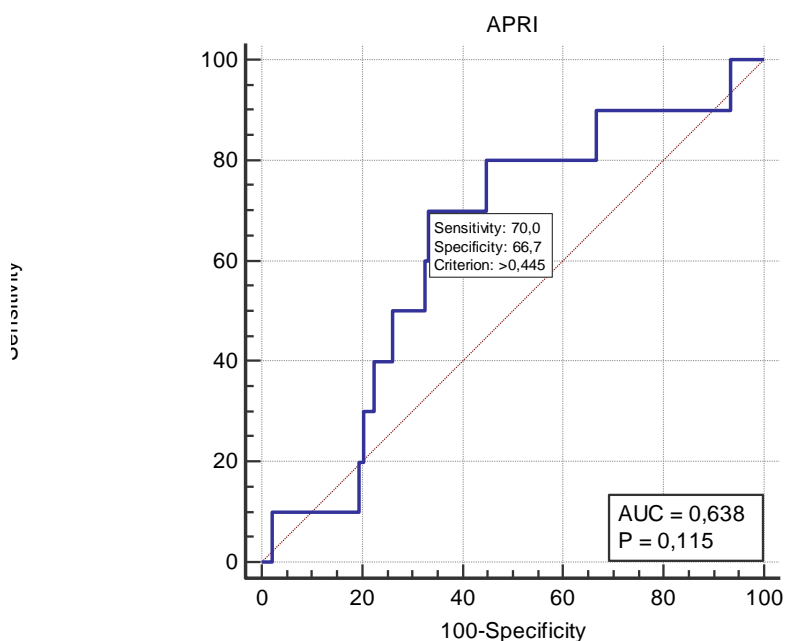
Tabela 4 - Análise do desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
80%	>0,391	-	44,4 - 97,5	55,07	46,4 - 63,5	1,78	1,2 - 2,6	0,36	0,1 - 1,3
90%	>0,295	-	55,5 - 99,7	33,33	25,5 - 41,9	1,35	1,1 - 1,7	0,30	0,05 - 2,0
100%	>0,175	-	69,2 - 100	6,52	3,0 - 12,0	1,07	1,0 - 1,1	0,00	
Especificidade									
90,58%	>0,947	10,00	0,3 - 44,5	-	84,4 - 94,9	1,06	0,2 - 7,3	0,99	0,8 - 1,2
95,65%	>1,597	10,00	0,3 - 44,5	-	90,8 - 98,4	2,30	0,3 - 17,3	0,94	0,8 - 1,2
97,83%	>1,769	10,00	0,3 - 44,5	-	93,8 - 99,5	4,60	0,5 - 40,3	0,92	0,7 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo APRI do grupo F3 analisado através da curva ROC (**Figura 4**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,638, com intervalo de confiança de 95% de 0,555 a 0,716 e valor de $p=0,115$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,4449, com uma sensibilidade de 70% e especificidade de 66,67%.

Figura 4 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HBV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 8 (5,41%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 4 (F4) e 140 (94,59%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (75/ 87,5 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95 e 97,86%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Análise do desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HBV

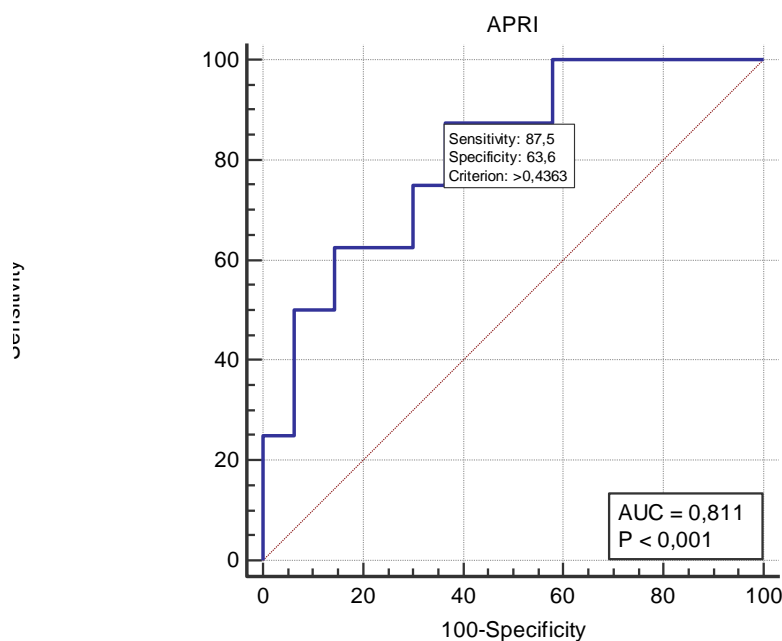
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75%	>0,478	-	34,9 - 96,8	70,00	61,7 - 77,4	2,50	1,6 - 4,0	0,36	0,1 - 1,2
87,5%	>0,436	-	47,3 - 99,7	63,57	55,0 - 71,5	2,40	1,7 - 3,4	0,20	0,03 - 1,2
100%	>0,316	-	63,1 - 100,0	42,14	33,9 - 50,8	1,73	1,5 - 2,0	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	>0,792	50,00	15,7 - 84,3	-	83,8 - 94,4	5,00	2,1 - 11,7	0,56	0,3 - 1,1
95%	>1,382	25,00	3,2 - 65,1	-	90,0 - 98,0	5,00	1,2 - 20,3	0,79	0,5 - 1,2
97,86%	>1,744	25,00	3,2 - 65,1	-	93,9 - 99,6	11,67	2,3 - 60,2	0,77	0,5 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo APRI do grupo F4 analisado através da curva ROC (**Figura 5**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,811, com intervalo de confiança de 95% de 0,738 a 0,870 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,4363$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 63,57%.

Figura 5 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HBV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Para este grupo foram analisados 36 (24,32%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2, 3 e 4 (F234) e 112 (75,68%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (91,67/ 94,44 e 97,22%) e especificidades encontradas (90,18/ 95,54 e 97,32%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 6**).

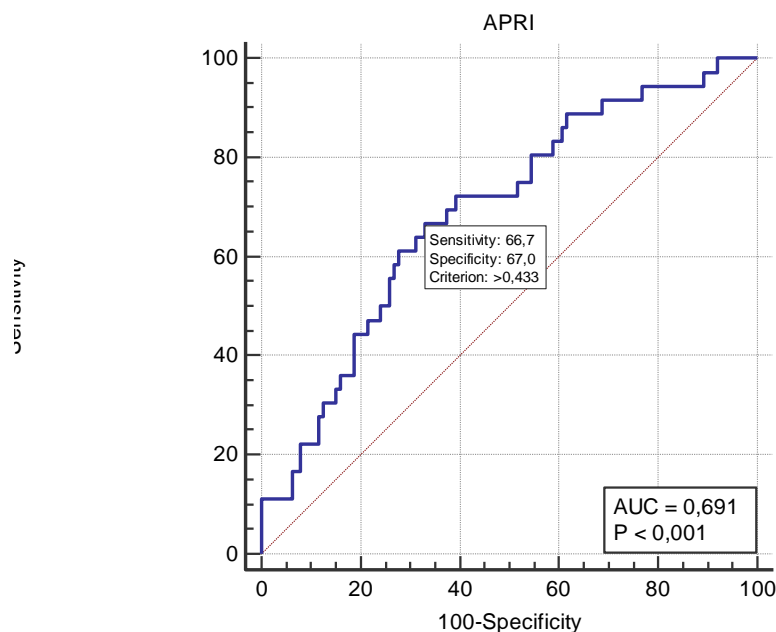
Tabela 6 - Análise do desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,67%	>0,261	-	77,5 - 98,2	31,25	22,8 - 40,7	1,33	1,1 - 1,6	0,27	0,09 - 0,8
94,44%	>0,240	-	81,3 - 99,3	23,21	15,8 - 32,1	1,23	1,1 - 1,4	0,24	0,06 - 1,0
97,22%	>0,209	-	85,5 - 99,9	10,71	5,7 - 18,0	1,09	1,0 - 1,2	0,26	0,03 - 1,9
Especificidade									
90,18%	>0,791	22,22	10,1 - 39,2	-	83,1 - 95,0	2,26	1,0 - 5,2	0,86	0,7 - 1,0
95,54%	>1,382	11,11	3,1 - 26,1	-	89,9 - 98,5	2,49	0,7 - 8,8	0,93	0,8 - 1,1
97,32%	>1,597	11,11	3,1 - 26,1	-	92,4 - 99,4	4,15	1,0 - 17,7	0,91	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo APRI do grupo F234 analisado através da curva ROC (**Figura 6**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,691, com intervalo de confiança de 95% de 0,610 a 0,764 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,4329$, com uma sensibilidade de 66,67% e especificidade de 66,96%.

Figura 6 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HBV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 18 (12,16%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 e 4 (F34) e 130 (87,84%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (88,89/ 94,44 e 100%) e especificidades encontradas (90, 95,38 e 97,69%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 7**).

Tabela 7. Análise do desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HBV

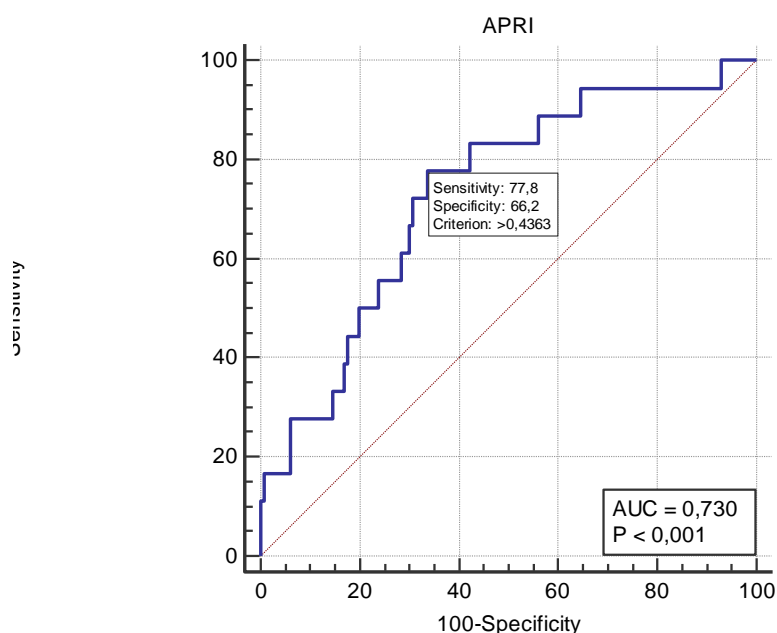
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
88,89%	>0,316	-	65,3 - 98,6	43,85	35,2 - 52,8	1,58	1,3 - 2,0	0,25	0,07 - 0,9
94,44%	>0,295	-	72,7 - 99,9	35,38	27,2 - 44,2	1,46	1,2 - 1,7	0,16	0,02 - 1,1
100%	>0,175	-	81,5 - 100	6,92	3,2 - 12,7	1,07	1,0 - 1,1	0,00	
Especificidade									
90%	>0,792	27,78	9,7 - 53,5	-	83,5 - 94,6	2,78	1,1 - 6,9	0,80	0,6 - 1,1
95,38%	>1,382	16,67	3,6 - 41,4	-	90,2 - 98,3	3,61	1,0 - 13,2	0,87	0,7 - 1,1

97,69%	>1,669	16,67	3,6 - 41,4	-	93,4 - 99,5	7,22	1,6 - 33,1	0,85	0,7 - 1,1
---------------	--------	-------	------------	---	-------------	------	------------	------	-----------

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo APRI do grupo F34 analisado através da curva ROC (**Figura 7**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,730, com intervalo de confiança de 95% de 0,651 a 0,800 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4363$, com uma sensibilidade de 77,78% e especificidade de 66,15%.

Figura 7 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HBV



A **Tabela 8** demonstra o desempenho do marcador APRI contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HBV.

Tabela 8 - Desempenho do marcador APRI nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HBV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤0,4426	>0,6404	>0,4781	>0,4449	>0,4363	>0,4329	>0,4363
AUROC	0,666	0,535	0,598	0,638	0,811	0,691	0,730
Sensibilidade	83,33	26,56	50	70	87,5	66,67	77,78
Especificidade	45,24	83,82	69,23	66,67	63,57	66,96	66,15
LR+	1,52	1,64	1,62	2,1	2,4	2,02	2,3
LR-	0,37	0,88	0,72	0,45	0,2	0,5	0,34

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

2. FIB-4

Neste grupo de pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B foram analisados para o cálculo do FIB-4 148 pacientes.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram analisados 48 (32,43%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau zero de fibrose (F0) e 100 (67,57%) pacientes que apresentaram fibrose grau 1, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (91,67/ 95,83 e 97,92%) e especificidades encontradas (90/ 95 e 97%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Análise do desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HBV

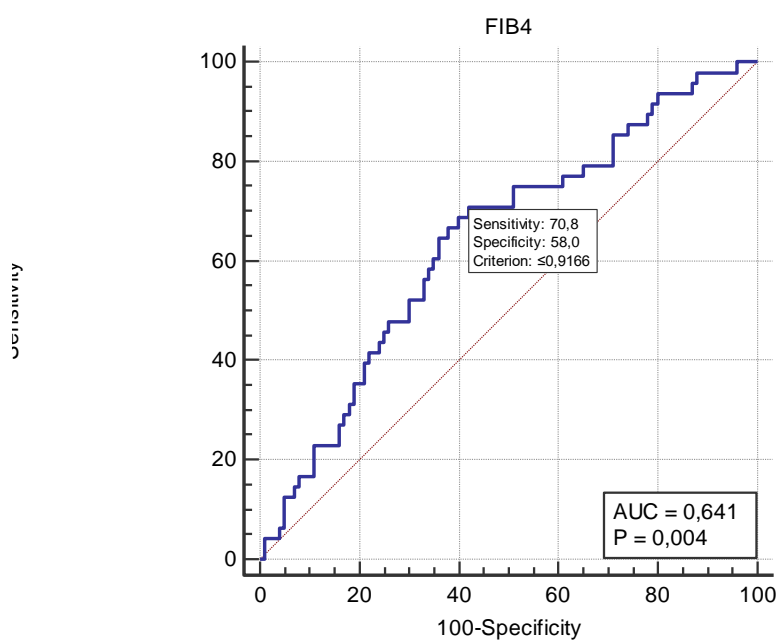
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,67%	≤1,408	-	80,0 - 97,7	21,00	13,5 - 30,3	1,16	1,0 - 1,3	0,40	0,1 - 1,1
95,83%	≤1,724	-	85,7 - 99,5	13,00	7,1 - 21,2	1,10	1,0 - 1,2	0,32	0,08 - 1,4
97,92%	≤1,843	-	88,9 - 99,9	12,00	6,4 - 20,0	1,11	1,0 - 1,2	0,17	0,02 - 1,3

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	≤0,553	16,67	7,5 - 30,2	-	82,4 - 95,1	1,67	0,7 - 4,0	0,93	0,8 - 1,1
95%	≤0,468	12,50	4,7 - 25,2	-	88,7 - 98,4	2,50	0,8 - 7,8	0,92	0,8 - 1,0
97%	≤0,425	4,17	0,5 - 14,3	-	91,5 - 99,4	1,39	0,2 - 8,0	0,99	0,9 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da ausência de fibrose do marcador não invasivo FIB-4 do grupo F0 analisado através da curva ROC (**Figura 8**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,641, com intervalo de confiança de 95% de 0,558 a 0,718 e valor de $p=0,004$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,9166$, com uma sensibilidade de 70,83% e especificidade de 58%.

Figura 8 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HBV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 64 (43,24%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 1 (F1) e 84 (56,76%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (90,62/ 95,31 e 98,44%) e especificidades encontradas (90,48/ 95,24 e 97,62%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 10**).

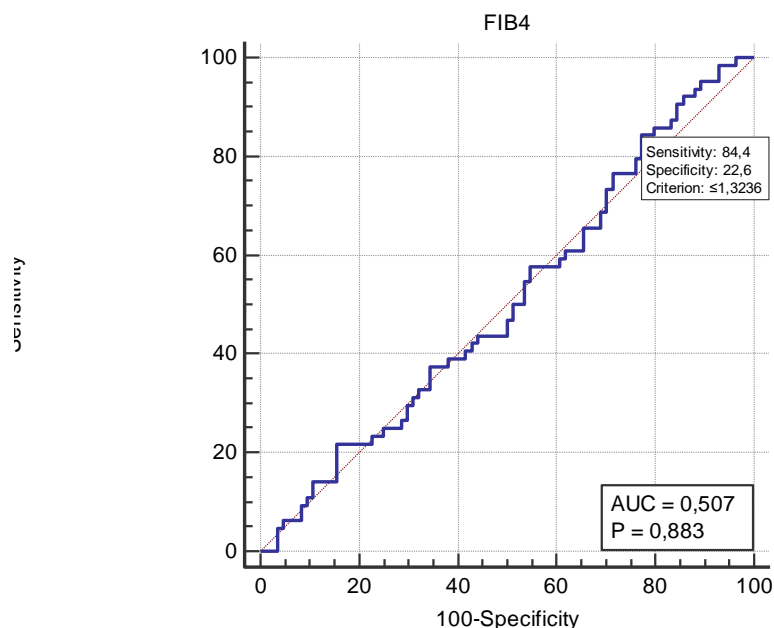
Tabela 10 - Análise do desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	≤1,547	-	80,7 - 96,5	15,48	8,5 - 25,0	1,07	1,0 - 1,2	0,61	0,2 - 1,5
95,31%	≤1,991	-	86,9 - 99,0	10,71	5,0 - 19,4	1,07	1,0 - 1,2	0,44	0,1 - 1,6
98,44%	≤2,395	-	91,6 - 100	7,14	2,7 - 14,9	1,06	1,0 - 1,1	0,22	0,03 - 1,8
Especificidade									
90,48%	≤0,539	10,94	4,5 - 21,2	-	82,1 - 95,8	1,15	0,4 - 3,0	0,98	0,9 - 1,1
95,24%	≤0,454	6,25	1,7 - 15,2	-	88,3 - 98,7	1,31	0,3 - 5,0	0,98	0,9 - 1,1
97,62%	≤0,347	0,00	0,0 - 5,6	-	91,7 - 99,7	0,00		1,02	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FIB-4 do grupo F1 analisado através da curva ROC (**Figura 9**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,507, com intervalo de confiança de 95% de 0,424 a 0,590 e valor de $p=0,883$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,3236$, com uma sensibilidade de 84,37% e especificidade de 22,62%.

Figura 9 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1(F1) dos pacientes com HBV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 18 (12,16%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2 (F2) e 130 (87,84%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (88,89/ 94,44 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95,38 e 97,69%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 11**).

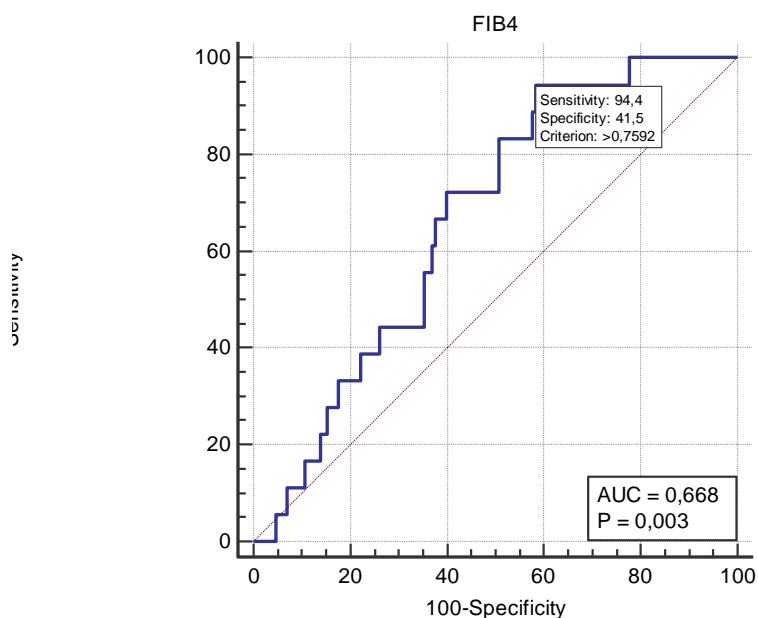
Tabela 11 - Análise do desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
88,89%	>0,764	-	65,3 - 98,6	42,31	33,7 - 51,3	1,54	1,2 - 1,9	0,26	0,07 - 1,0
94,44%	>0,759	-	72,7 - 99,9	41,54	33,0 - 50,5	1,62	1,3 - 1,9	0,13	0,02 - 0,9
100%	>0,611	-	81,5 - 100,0	22,31	15,5 - 30,4	1,29	1,2 - 1,4	0,00	
Especificidade									
90%	>1,724	11,11	1,4 - 34,7	-	83,5 - 94,6	1,11	0,3 - 4,5	0,99	0,8 - 1,2
95,38%	>2,395	5,56	0,1 - 27,3	-	90,2 - 98,3	1,20	0,2 - 9,4	0,99	0,9 - 1,1
97,69%	>2,755	0,00	0,0 - 18,5	-	93,4 - 99,5	0,00		1,02	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FIB-4 do grupo F2 analisado através da curva ROC (**Figura 10**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,668, com intervalo de confiança de 95% de 0,585 a 0,743 e valor de $p=0,003$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,7591$, com uma sensibilidade de 94,44% e especificidade de 41,54%.

Figura 10 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HBV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 10 (6,76%) pacientes que não apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 (F3) e 138 (93,24%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (80/ 95 e 100%) e especificidades encontradas (90,58/ 95,65 e 97,83%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 12**).

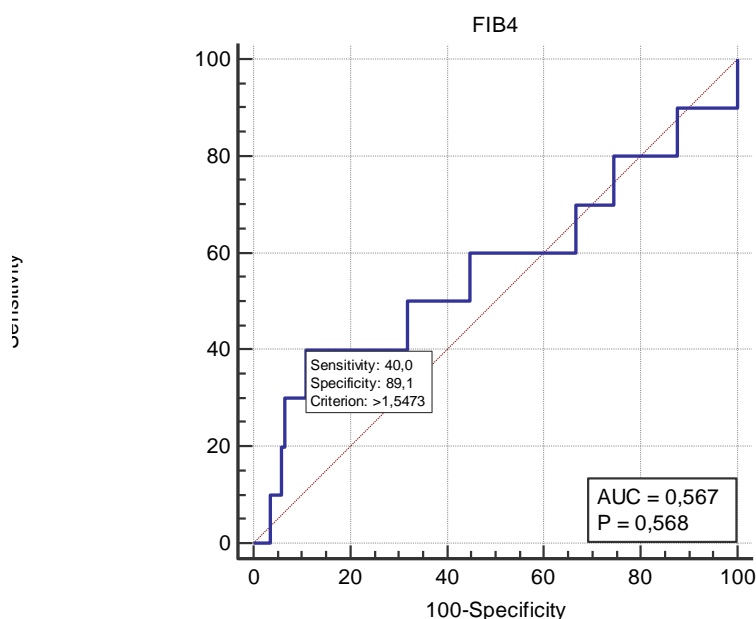
Tabela 12 - Análise do desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
80%	>0,659	-	44,4 - 97,5	25,36	18,3 - 33,5	1,07	0,8 - 1,5	0,79	0,2 - 2,8
95%	>0,553	-	55,5 - 99,7	12,32	7,3 - 19,0	1,03	0,8 - 1,3	0,81	0,1 - 5,5
100%	≥0,291	-	69,2 - 100,0	0,00	0,0 - 2,6	1,00	1,0 - 1,0		
Especificidade									
90,58%	>1,686	30,00	6,7 - 65,2	-	84,4 - 94,9	3,18	1,1 - 9,4	0,77	0,5 - 1,2
95,65%	>2,395	10,00	0,3 - 44,5	-	90,8 - 98,4	2,30	0,3 - 17,3	0,94	0,8 - 1,2
97,83%	>2,755	0,00	0,0 - 30,8	-	93,8 - 99,5	0,00		1,02	1,0 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FIB-4 do grupo F3 analisado através da curva ROC (**Figura 11**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,567, com intervalo de confiança de 95% de 0,484 a 0,649 e valor de $p=0,568$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >1,5473, com uma sensibilidade de 40% e especificidade de 89,13%.

Figura 11 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HBV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 8 (5,41%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 4 (F4) e 140 (94,59%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (75/ 87,5 e 100%) e especificidades encontradas (90, 95 e 97,14%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 13**).

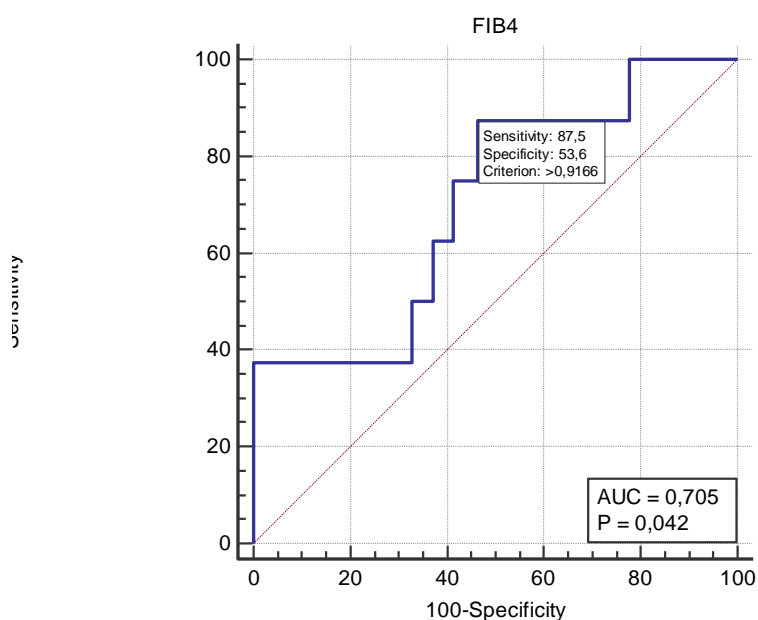
Tabela 13 - Análise do desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75%	>0,988	-	34,9 - 96,8	58,57	49,9 - 66,8	1,81	1,2 - 2,8	0,43	0,1 - 1,4
87,5%	>0,916	-	47,3 - 99,7	53,57	45,0 - 62,0	1,88	1,4 - 2,6	0,23	0,04 - 1,5
100%	>0,616	-	63,1 - 100	22,14	15,6 - 29,9	1,28	1,2 - 1,4	0,00	
Especificidade									
90%	>1,576	37,50	8,5 - 75,5	-	83,8 - 94,4	3,75	1,3 - 10,4	0,69	0,4 - 1,2
95%	>2,083	37,50	8,5 - 75,5	-	90,0 - 98,0	7,50	2,4 - 23,7	0,66	0,4 - 1,1
97,14%	>2,395	37,50	8,5 - 75,5	-	92,8 - 99,2	13,12	3,5 - 49,0	0,64	0,4 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FIB-4 do grupo F4 analisado através da curva ROC (**Figura 12**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,705, com intervalo de confiança de 95% de 0,625 a 0,777 e valor de $p=0,042$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,9166$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 53,57%.

Figura 12 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HBV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Para este grupo foram analisados 36 (24,32%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2, 3 e 4 (F234) e 112 (75,68%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (91,67/ 94,44 e 97,22%) e especificidades encontradas (90,18/ 95,54 e 97,32%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 14**).

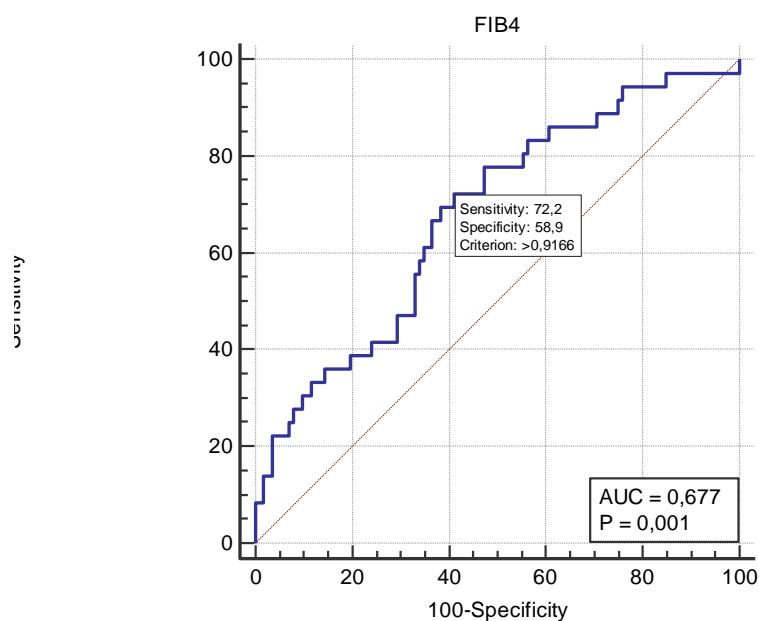
Tabela 14. Análise do desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,67%	>0,616	-	77,5 - 98,2	25,00	17,3 - 34,1	1,22	1,1 - 1,4	0,33	0,1 - 1,0
94,44%	>0,611	-	81,3 - 99,3	24,11	16,5 - 33,1	1,24	1,1 - 1,4	0,23	0,06 - 0,9
97,22%	>0,553	-	85,5 - 99,9	15,18	9,1 - 23,2	1,15	1,0 - 1,3	0,18	0,03 - 1,3
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,18%	>1,498	30,56	16,3 - 48,1	-	83,1 - 95,0	3,11	1,5 - 6,6	0,77	0,6 - 1,0
95,54%	>1,843	22,22	10,1 - 39,2	-	89,9 - 98,5	4,98	1,7 - 14,3	0,81	0,7 - 1,0
97,32%	>2,375	13,89	4,7 - 29,5	-	92,4 - 99,4	5,19	1,3 - 20,6	0,88	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FIB-4 do grupo F234 analisado através da curva ROC (**Figura 13**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,677, com intervalo de confiança de 95% de 0,596 a 0,752 e valor de $p=0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,9166, com uma sensibilidade de 72,22% e especificidade de 58,93%.

Figura 13 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 234 (F234) dos pacientes com HBV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 18 (12,16%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 e 4 (F34) e 130 (87,84%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (88,89/ 94,44 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95,38 e 97,69) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 15**).

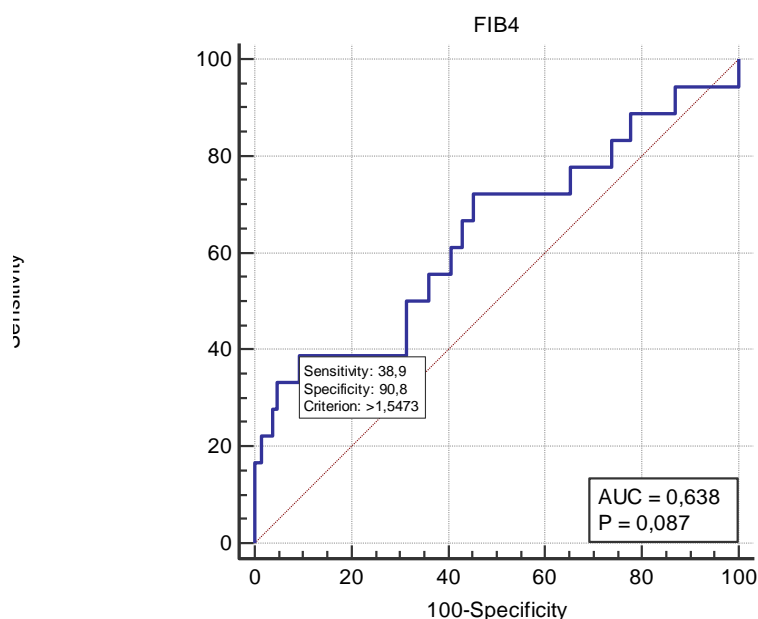
Tabela 15 - Análise do desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
88,89%	>0,616	-	65,3 - 98,6	22,31	15,5 - 30,4	1,14	0,9 - 1,4	0,50	0,1 - 1,9
94,44%	>0,553	-	72,7 - 99,9	13,08	7,8 - 20,1	1,09	1,0 - 1,2	0,42	0,06 - 3,0
100%	≥0,291	-	81,5 - 100,0	0,00	0,0 - 2,8	1,00	1,0 - 1,0		
Especificidade									
90%	>1,530	38,89	17,3 - 64,3	-	83,5 - 94,6	3,89	1,8 - 8,4	0,68	0,5 - 1,0
95,38%	>1,991	33,33	13,3 - 59,0	-	90,2 - 98,3	7,22	2,6 - 20,0	0,70	0,5 - 1,0
97,69%	>2,395	22,22	6,4 - 47,6	-	93,4 - 99,5	9,63	2,3 - 39,6	0,80	0,6 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FIB-4 do grupo F34 analisado através da curva ROC (**Figura 14**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,638, com intervalo de confiança de 95% de 0,555 a 0,715 e valor de $p=0,087$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >1,5473, com uma sensibilidade de 38,89% e especificidade de 90,77%.

Figura 14 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HBV



A **Tabela 16** demonstra o desempenho do marcador FIB-4 contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HBV.

Tabela 16 - Desempenho do marcador FIB-4 nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234, F34 dos pacientes com HBV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤0,9166	≤1,3236	>0,7591	>1,5473	>0,9166	>0,9166	>1,5473
AUROC	0,641	0,507	0,668	0,567	0,705	0,677	0,638
Sensibilidade	70,83	84,37	94,44	40	87,5	72,22	38,89
Especificidade	58	22,62	41,54	89,13	53,57	58,93	90,77
LR+	1,69	1,09	1,62	3,68	1,88	1,76	4,21
LR-	0,50	0,69	0,13	0,67	0,23	0,47	0,67

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

3. FibroIndex

Neste grupo de pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B foram analisados para o cálculo do FibroIndex 127 pacientes.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram analisados 38 (29,92%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau zero de fibrose (F0) e 89 (70,08%) pacientes que apresentaram fibrose grau 1, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (92,11/ 94,74 e 97,37%) e especificidades encontradas (91,01/ 94,38 e 97,75%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 17**).

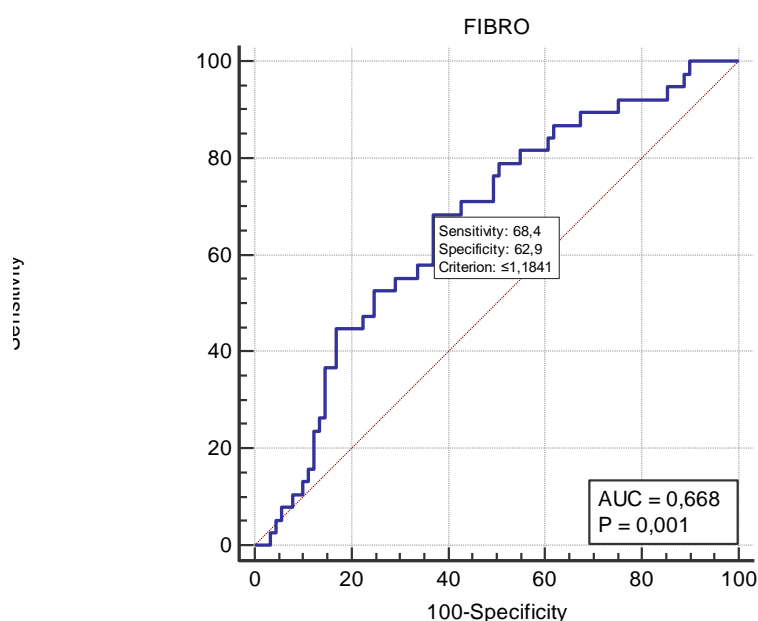
Tabela 17 - Análise do desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
92,11%	≤1,54766	-	78,6 - 98,3	24,72	16,2 - 35,0	1,22	1,1 - 1,4	0,32	0,1 - 1,0
94,74%	≤1,6822	-	82,3 - 99,4	14,61	8,0 - 23,7	1,11	1,0 - 1,2	0,36	0,09 - 1,5
97,37%	≤1,7738		86,2 - 99,9	11,24	5,5 - 19,7	1,10	1,0 - 1,2	0,23	0,03 - 1,8
Especificidade									
91,01%	≤0,7495	10,53	2,9 - 24,8	-	83,1 - 96,0	1,17	0,4 - 3,7	0,98	0,9 - 1,1
94,38%	≤0,515	7,89	1,7 - 21,4	-	87,4 - 98,2	1,41	0,4 - 5,6	0,98	0,9 - 1,1
97,75%	≤-0,237	0,00	0,0 - 9,3	-	92,1 - 99,7	0,00		1,02	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da ausência de fibrose do marcador não invasivo FibroIndex do grupo F0 analisado através da curva ROC (**Figura 15**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,668, com intervalo de confiança de 95% de 0,579 a 0,749 e valor de $p=0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,1841$, com uma sensibilidade de 68,42% e especificidade de 62,92%.

Figura 15 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HBV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 58 (45,67%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 1 (F1) e 69 (54,33%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (91,38/ 94,83 e 98,23%) e especificidades encontradas (91,30/ 95,65 e 97,10%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 18**).

Tabela 18 - Análise do desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HBV

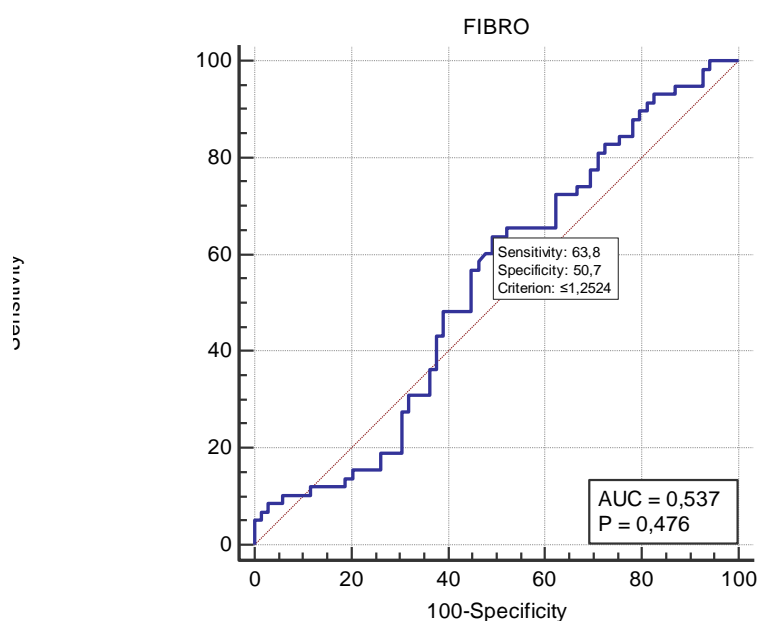
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,38%	≤1,6713	-	81,0 - 97,1	18,84	10,4 - 30,1	1,13	1,0 - 1,3	0,46	0,2 - 1,2
94,83%	≤1,75866	-	85,6 - 98,9	13,04	6,1 - 23,3	1,09	1,0 - 1,2	0,40	0,1 - 1,4
98,23%	≤1,8856	-	90,8 - 100,0	7,25	2,4 - 16,1	1,06	1,0 - 1,1	0,24	0,03 - 2,0

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,30%	≤0,7495	10,34	3,9 - 21,2	-	82,0 - 96,7	1,19	0,4 - 3,5	0,98	0,9 - 1,1
95,65%	≤0,515	8,62	2,9 - 19,0	-	87,8 - 99,1	1,98	0,5 - 7,9	0,96	0,9 - 1,0
97,10%	≤0,4438	6,90	1,9 - 16,7	-	89,9 - 99,6	2,38	0,5 - 12,5	0,96	0,9 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FibroIndex do grupo F1 analisado através da curva ROC (**Figura 16**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,537, com intervalo de confiança de 95% de 0,446 a 0,626 e valor de $p=0,476$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,2524$, com uma sensibilidade de 63,79% e especificidade de 50,72%.

Figura 16 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HBV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 15 (11,81%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose (F2) e 112 (88,19%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (86,67/ 93,33 e 100%) e especificidades encontradas (90,18/ 95,54 e 97,02%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 19**).

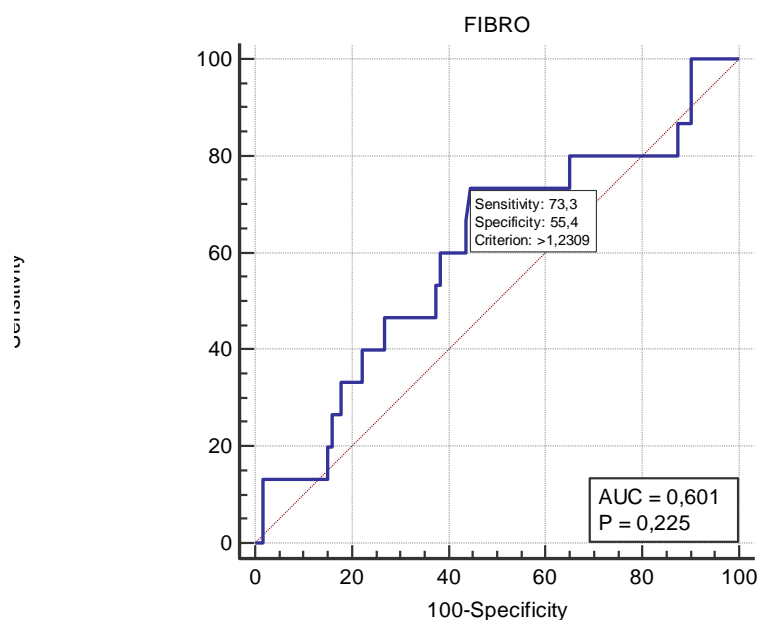
Tabela 19 - Análise do desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
86,67%	>0,8137	-	59,5 - 98,3	12,50	7,0 - 20,1	0,99	0,8 - 1,2	1,07	0,3 - 4,2
93,33%	>0,7495	-	68,1 - 99,8	9,82	5,0 - 16,9	1,03	0,9 - 1,2	0,68	0,09 - 4,9
100%	>0,71	-	78,2 - 100	9,82	5,0 - 16,9	1,11	1,0 - 1,2	0,00	
Especificidade									
90,18%	>1,7418	13,33	1,7 - 40,5	-	83,1 - 95,0	1,36	0,3 - 5,5	0,96	0,8 - 1,2
95,54%	>1,87391	13,33	1,7 - 40,5	-	89,9 - 98,5	2,99	0,6 - 14,1	0,91	0,7 - 1,1
97,02%	>1,8863	13,33	1,7 - 40,5	-	92,4 - 99,4	4,98	0,9 - 27,4	0,89	0,7 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FibroIndex do grupo F2 analisado através da curva ROC (**Figura 17**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,601, com intervalo de confiança de 95% de 0,510 a 0,687 e valor de $p=0,225$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,2309$, com uma sensibilidade de 73,33% e especificidade de 55,36%.

Figura 17 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HBV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 8 (6,30%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 (F3) e 119 (93,70%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (75/ 87,50 e 100%) e especificidades encontradas (90,76/ 95,80 e 97,48%) estão apresentadas na tabela abaixo (Tabela 20).

Tabela 20 - Análise do desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HBV

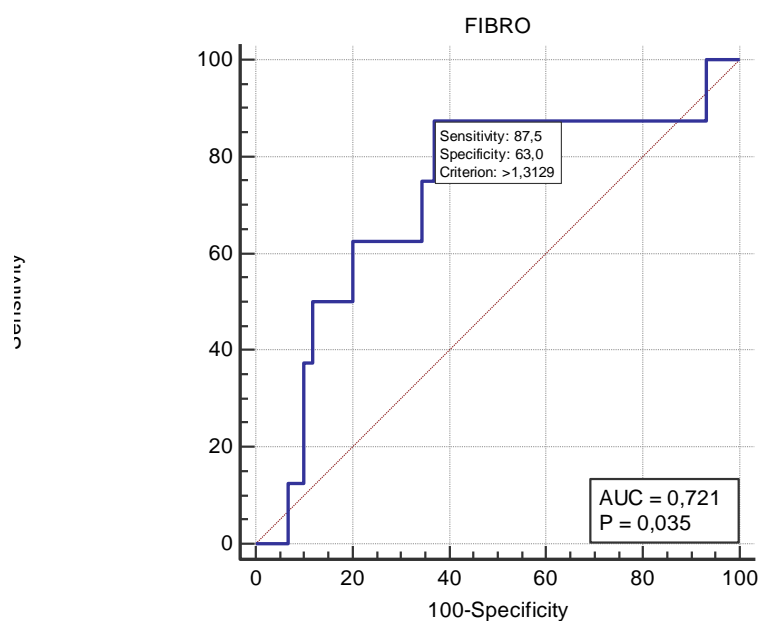
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75,%	>1,3612	-	34,9 - 96,8	65,55	56,3 - 74,0	2,18	1,4 - 3,5	0,38	0,1 - 1,3
87,50%	>1,3129	-	47,3 - 99,7	63,03	53,7 - 71,7	2,37	1,7 - 3,4	0,20	0,03 - 1,2
100%	>0,515	-	63,1-100	6,72	2,9 - 12,8	1,07	1,0 - 1,1	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,76%	>1,75866	12,50	0,3 - 52,7	-	84,1 - 95,3	1,35	0,2 - 9,2	0,96	0,7 - 1,3
95,80%	>1,8863	0,00	0,0 - 36,9	-	90,5 - 98,6	0,00		1,04	1,0 - 1,1
97,48%	>1,9245	0,00	0,0 - 36,9	-	92,8 - 99,5	0,00		1,03	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FibroIndex do grupo F3 analisado através da curva ROC (**Figura 18**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,721, com intervalo de confiança de 95% de 0,634 a 0,797 e $p=0,035$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,3129$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 63,03%.

Figura 18 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HBV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 8 (6,30%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 4 (F4) e 119 (93,70%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (75/ 87,50 e 100%) e especificidades encontradas (90,76/ 95,80 e 97,48%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 21**).

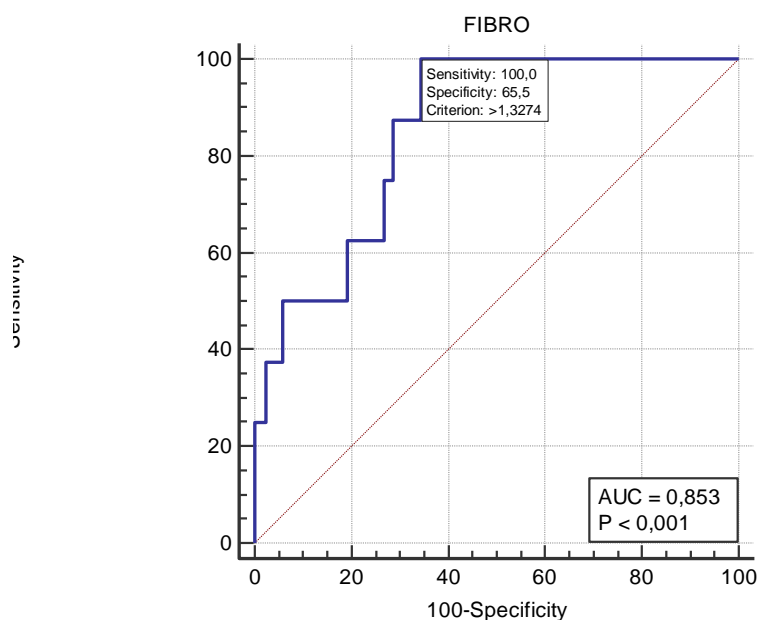
Tabela 21 - Análise do desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75,0%	>1,43	-	34,9 - 96,8	73,11	64,2 - 80,8	2,79	1,7 - 4,6	0,34	0,1 - 1,1
87,50%	>1,4133	-	47,3 - 99,7	71,43	62,4 - 79,3	3,06	2,1 - 4,5	0,18	0,03 - 1,1
100%	>1,3274	-	63,1 - 100	65,55	56,3 - 74,0	2,90	2,3 - 3,7	0,00	
Especificidade									
90,76%	>1,6822	50,00	15,7 - 84,3	-	84,1 - 95,3	5,41	2,2 - 13,2	0,55	0,3 - 1,1
95,80%	>1,86691	37,50	8,5 - 75,5	-	90,5 - 98,6	8,93	2,6 - 30,8	0,65	0,4 - 1,1
97,48%	>1,8856	37,50	8,5 - 75,5	-	92,8 - 99,5	14,87	3,6 - 62,2	0,64	0,4 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FibroIndex do grupo F4 analisado através da curva ROC (**Figura 19**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,853, com intervalo de confiança de 95% de 0,779 a 0,910 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,3274$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 65,55%.

Figura 19 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HBV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Para este grupo foram analisados 31 (24,41%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2, 3 e 4 (F234) e 96 (75,59%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (90,32/ 96,77 e 100%) e especificidades encontradas (90,62/ 95,83 e 97,92%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 22**).

Tabela 22 - Análise do desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HBV

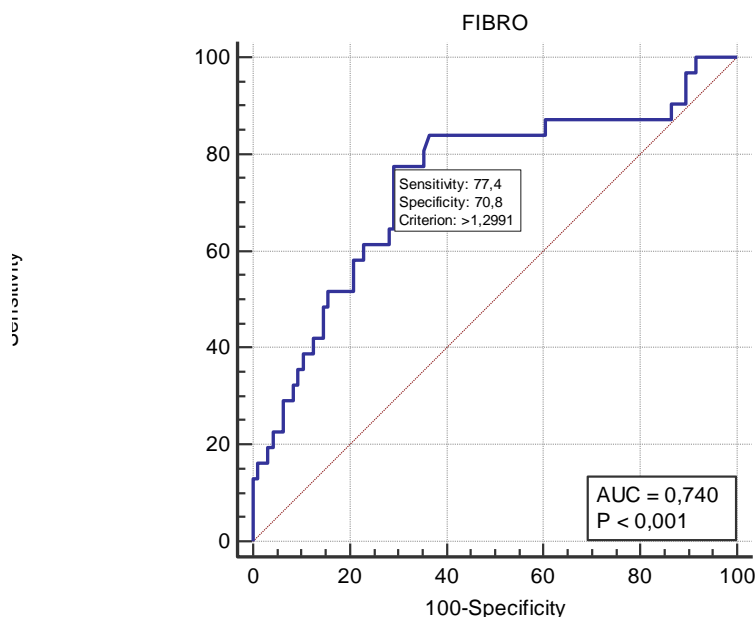
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,32%	>0,8137	-	74,2 - 98,0	13,54	7,4 - 22,0	1,04	0,9 - 1,2	0,71	0,2 - 2,3
96,77%	>0,71	-	83,3 - 99,9	10,42	5,1 - 18,3	1,08	1,0 - 1,2	0,31	0,04 - 2,3
100%	>0,515	-	88,8 - 100	8,33	3,7 - 15,8	1,09	1,0 - 1,2	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>1,6283	35,48	19,2 - 54,6	-	82,9 - 95,6	3,78	1,7 - 8,3	0,71	0,5 - 0,9
95,83%	>1,7738	22,58	9,6 - 41,1	-	89,7 - 98,9	5,42	1,7 - 17,3	0,81	0,7 - 1,0
97,92%	>1,87391	16,13	5,5 - 33,7	-	92,7 - 99,7	7,74	1,6 - 37,9	0,86	0,7 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FibroIndex do grupo F234 analisado através da curva ROC (**Figura 20**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,740, com intervalo de confiança de 95% de 0,655 a 0,814 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,2991$, com uma sensibilidade de 77,42% e especificidade de 70,83%.

Figura 20 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HBV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 16 (12,60%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 e 4 (F34) e 111 (87,40%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (87,5/ 93,75 e 100%) e especificidades encontradas (90,09/ 95,50 e 97,3%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 23**).

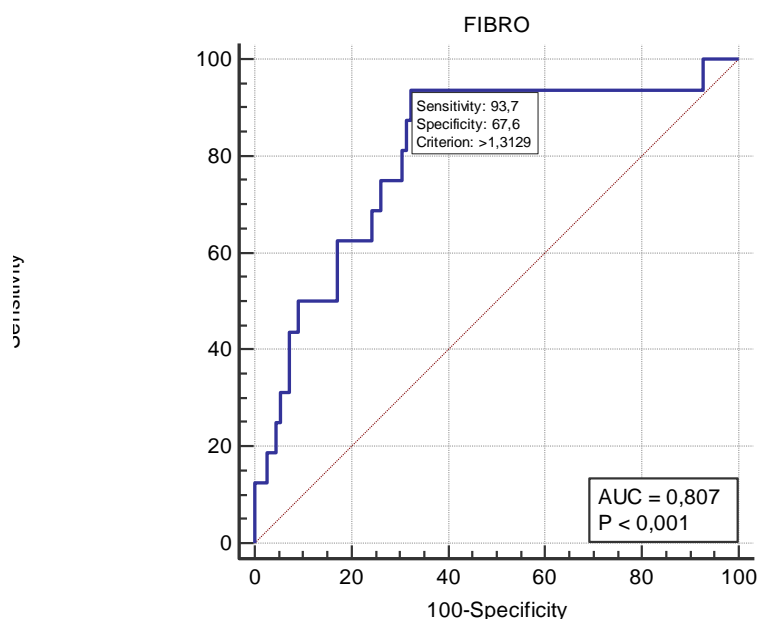
Tabela 23. Análise do desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
87,5%	>1,3274	-	61,7 - 98,4	68,47	59,0 - 77,0	2,77	2,0 - 3,9	0,18	0,05 - 0,7
93,75%	>1,3129	-	69,8 - 99,8	67,57	58,0 - 76,1	2,89	2,1 - 3,9	0,093	0,01 - 0,6
100%	>0,515	-	79,4 - 100	7,21	3,2 - 13,7	1,08	1,0 - 1,1	0,00	
Especificidade									
90,09%	>1,6392	50,00	24,7 - 75,3	-	83,0 - 94,9	5,05	2,4 - 10,6	0,56	0,3 - 0,9
95,50%	>1,84962	25,00	7,3 - 52,4	-	89,8 - 98,5	5,55	1,7 - 18,5	0,79	0,6 - 1,0
97,30%	>1,8856	18,75	4,0 - 45,6	-	92,3 - 99,4	6,94	1,5 - 31,5	0,84	0,7 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FibroIndex do grupo F34 analisado através da curva ROC (**Figura 21**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,807, com intervalo de confiança de 95% de 0,728 a 0,872 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,3129$, com uma sensibilidade de 93,75% e especificidade de 67,57%.

Figura 21 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HBV



A **Tabela 24** demonstra o desempenho do marcador FibroIndex contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HBV.

Tabela 24 - Desempenho do marcador FibroIndex nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HBV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤1,1841	≤1,2524	>1,2309	>1,3129	>1,3274	>1,2991	>1,3129
AUROC	0,668	0,537	0,601	0,721	0,853	0,740	0,807
Sensibilidade	68,42	63,79	73,33	87,5	100	77,42	93,75
Especificidade	62,92	50,72	55,36	63,03	65,55	70,83	67,57
LR+	1,85	1,29	1,64	2,37	2,90	2,65	2,89
LR-	0,5	0,71	0,48	0,20	0,00	0,32	0,093

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

4. FORNS

Neste grupo de pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B foram analisados para o cálculo do marcador Forns 145 pacientes.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram analisados 47 (32,41%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau zero de fibrose (F0) e 98 (67,59%) pacientes que apresentaram fibrose grau 1, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (91,49/ 95,74 e 97,87%) e especificidades encontradas (90,82/ 95,92 e 97,96%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 25**).

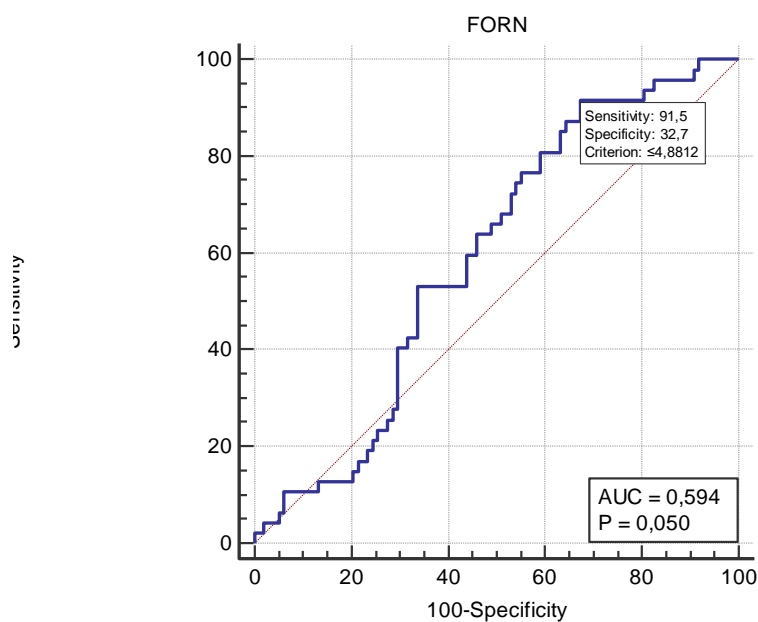
Tabela 25 - Análise do desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,49%	≤4,881	-	79,6 - 97,6	32,65	23,5 - 42,9	1,36	1,2 - 1,6	0,26	0,10 - 0,7
95,74%	≤5,333	-	85,5 - 99,5	17,35	10,4 - 26,3	1,16	1,0 - 1,3	0,25	0,06 - 1,0
97,87%	≤5,998	-	88,7 - 99,9	9,18	4,3 - 16,7	1,08	1,0 - 1,2	0,23	0,03 - 1,8
Especificidade									
90,82%	≤1,925	10,64	3,5 - 23,1	-	83,3 - 95,7	1,16	0,4 - 3,3	0,98	0,9 - 1,1
95,92%	≤1,094	4,26	0,5 - 14,5	-	89,9 - 98,9	1,04	0,2 - 5,5	1,00	0,9 - 1,1
97,96%	≤0,912	4,26	0,5 - 14,5	-	92,8 - 99,8	2,09	0,3 - 14,3	0,98	0,9 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da ausência de fibrose do marcador não invasivo Forns do grupo F0 analisado através da curva ROC (**Figura 22**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,594, com intervalo de confiança de 95% de 0,509 a 0,674 e valor de $p=0,050$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤4,8811, com uma sensibilidade de 91,49% e especificidade de 32,65%.

Figura 22- Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HBV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 62 (42,76%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 1 (F1) e 83 (57,24%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (90,32/ 95,16 e 98,39%) e especificidades encontradas (90,36/ 95,18 e 97,59%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 26**).

Tabela 26 - Análise do desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HBV

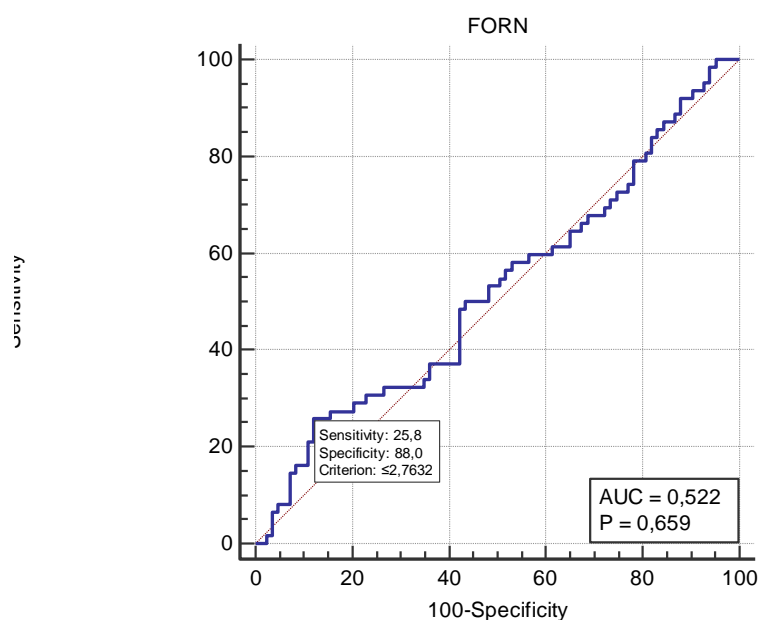
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,32%	≤5,793	-	80,1 - 96,4	12,05	5,9 - 21,0	1,03	0,9 - 1,2	0,80	0,3 - 2,1
95,16%	≤6,088	-	86,5 - 99,0	7,23	2,7 - 15,1	1,03	0,9 - 1,1	0,67	0,2 - 2,6
98,39%	≤6,540	-	91,3 - 100,0	6,02	2,0 - 13,5	1,05	1,0 - 1,1	0,27	0,03 - 2,2

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,36%	≤2,246	16,13	8,0 - 27,7	-	81,9 - 95,7	1,67	0,7 - 4,0	0,93	0,8 - 1,1
95,18%	≤1,441	8,06	2,7 - 17,8	-	88,1 - 98,7	1,67	0,5 - 6,0	0,97	0,9 - 1,1
97,59%	≤0,699	1,61	0,04 - 8,7	-	91,6 - 99,7	0,67	0,06 - 7,2	1,01	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo Forns do grupo F1 analisado através da curva ROC (**Figura 23**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,522, com intervalo de confiança de 95% de 0,437 a 0,605 e valor de $p=0,659$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 2,7632$, com uma sensibilidade de 25,81% e especificidade de 87,95%.

Figura 23 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HBV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 18 (12,41%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2 (F2) e 127 (87,59%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (90, 95 e 97,2%) e especificidades encontradas (90, 95 e 97,2%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 27**).

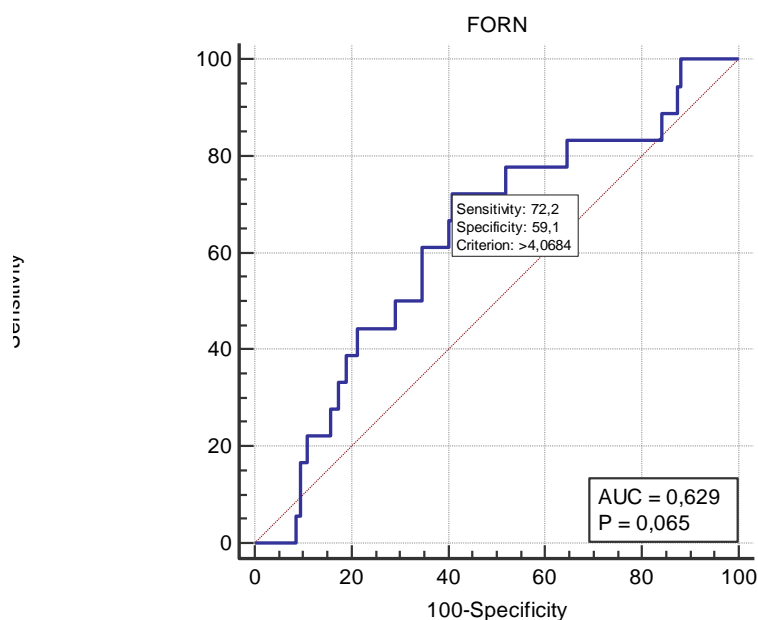
Tabela 27 - Análise do desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
83,33%	>3,311	-	58,6 - 96,4	35,43	27,2 - 44,4	1,29	1,0 - 1,6	0,47	0,2 - 1,4
88,89%	>2,486	-	65,3 - 98,6	15,75	9,9 - 23,3	1,06	0,9 - 1,3	0,71	0,2 - 2,8
100%	>1,983	-	81,5 - 100,0	11,81	6,8 - 18,7	1,13	1,1 - 1,2	0,00	
Especificidade									
90,55%	>5,842	16,67	3,6 - 41,4	-	84,1 - 95,0	1,76	0,6 - 5,7	0,92	0,7 - 1,1
95,28%	>6,540	0,00	0,0 - 18,5	-	90,0 - 98,2	0,00		1,05	1,0 - 1,1
97,64%	>7,887	0,00	0,0 - 18,5	-	93,3 - 99,5	0,00		1,02	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo Forns do grupo F2 analisado através da curva ROC (**Figura 24**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,629, com intervalo de confiança de 95% de 0,545 a 0,708 e valor de $p=0,065$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>4,0684$, com uma sensibilidade de 72,22% e especificidade de 59,06%.

Figura 24 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HBV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 10 (6,90%) pacientes que não apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 (F3) e 135 (93,10%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (80/ 95 e 100%) e especificidades encontradas (90,37/ 95,56 e 97,78%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 28**).

Tabela 28 - Análise do desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HBV

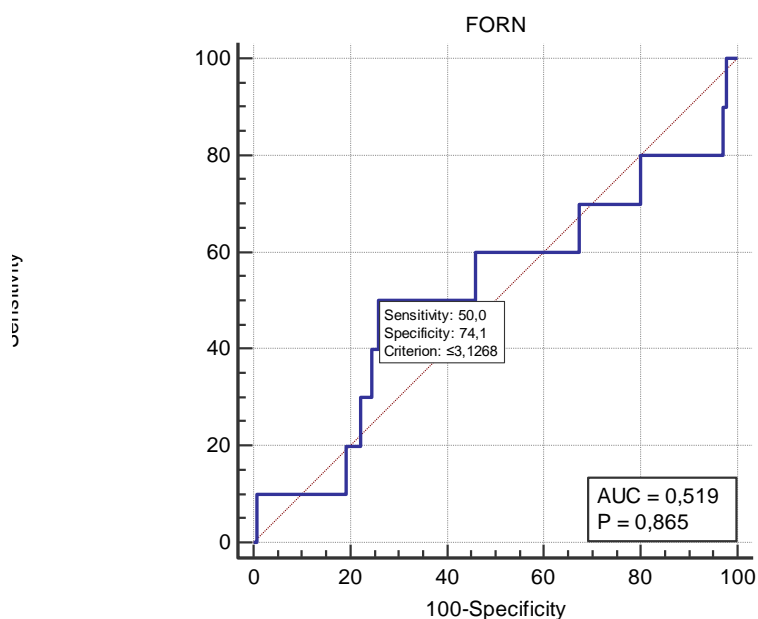
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
80%	≤5,046	-	44,4 - 97,5	20,00	13,6 - 27,7	1,00	0,7 - 1,4	1,00	0,3 - 3,6
90%	≤6,560	-	55,5 - 99,7	2,96	0,8 - 7,4	0,93	0,8 - 1,1	3,37	0,4 - 27,4
100%	≤7,887	-	69,2 - 100,0	2,22	0,5 - 6,4	1,02	1,0 - 1,0	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,37%	≤1,925	10,00	0,3 - 44,5	-	84,1 - 94,8	1,04	0,2 - 7,2	1,00	0,8 - 1,2
95,56%	≤1,209	10,00	0,3 - 44,5	-	90,6 - 98,4	2,25	0,3 - 16,9	0,94	0,8 - 1,2
97,78%	≤0,912	10,00	0,3 - 44,5	-	93,6 - 99,5	4,50	0,5 - 39,4	0,92	0,7 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo Forns do grupo F3 analisado através da curva ROC (**Figura 25**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,519, com intervalo de confiança de 95% de 0,435 a 0,603 e valor de $p=0,865$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) de $\leq 3,1267$, com uma sensibilidade de 50% e especificidade de 74,07%.

Figura 25 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HBV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 8 (5,52%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 4 (F4) e 137 (94,48%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (75/ 87,5 e 100%) e especificidades encontradas (90,51/ 95,62 e 97,81%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 29**).

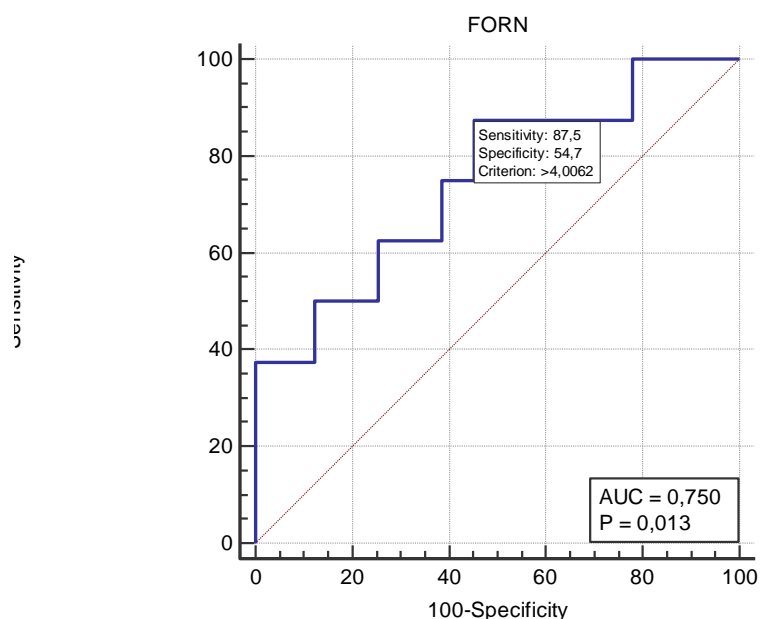
Tabela 29 - Análise do desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75%	>4,197	-	34,9 - 96,8	61,31	52,6 - 69,5	1,94	1,2 - 3,0	0,41	0,1 - 1,4
87,5%	>4,006	-	47,3 - 99,7	54,74	46,0 - 63,3	1,93	1,4 - 2,7	0,23	0,04 - 1,4
100%	>2,878	-	63,1 - 100	21,90	15,3 - 29,8	1,28	1,2 - 1,4	0,00	
Especificidade									
90,51%	>5,793	37,50	8,5 - 75,5	-	84,3 - 94,9	3,95	1,4 - 11,1	0,69	0,4 - 1,2
95,62%	>6,088	37,50	8,5 - 75,5	-	90,7 - 98,4	8,56	2,6 - 28,1	0,65	0,4 - 1,1
97,81%	>6,540	37,50	8,5 - 75,5	-	93,7 - 99,5	17,13	4,1 - 71,8	0,64	0,4 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo Forns do grupo F4 analisado através da curva ROC (**Figura 26**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,750, com intervalo de confiança de 95% de 0,671 a 0,818 e valor de $p=0,013$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >4,0062, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 54,74%.

Figura 26 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HBV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Para este grupo foram analisados 36 (24,83%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2, 3 e 4 (F234) e 109 (75,17%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (91,67/ 94,44 e 97,22%) e especificidades encontradas (90,83/ 95,41 e 97,25%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 30**).

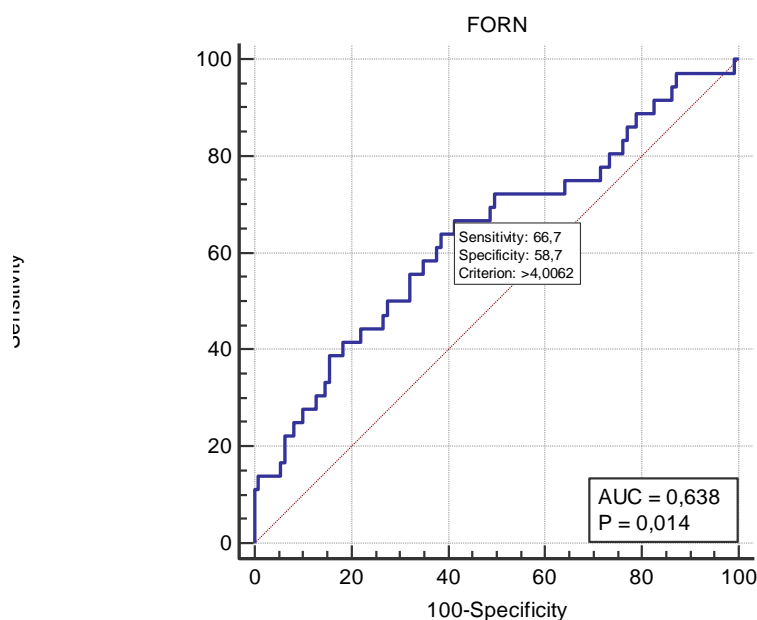
Tabela 30 - Análise do desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,67%	>2,486	-	77,5 - 98,2	17,43	10,8 - 25,9	1,11	1,0 - 1,3	0,48	0,2 - 1,5
94,44%	>2,023	-	81,3 - 99,3	12,84	7,2 - 20,6	1,08	1,0 - 1,2	0,43	0,1 - 1,8
97,22%	>1,983	-	85,5 - 99,9	12,84	7,2 - 20,6	1,12	1,0 - 1,2	0,22	0,03 - 1,6
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,83%	>5,333	25,00	12,1 - 42,2	-	83,8 - 95,5	2,72	1,2 - 6,2	0,83	0,7 - 1,0
95,41%	>5,998	13,89	4,7 - 29,5	-	89,6 - 98,5	3,03	0,9 - 9,9	0,90	0,8 - 1,0
97,25%	>6,407	13,89	4,7 - 29,5	-	92,2 - 99,4	5,05	1,3 - 20,1	0,89	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo Forns do grupo F234 analisado através da curva ROC (**Figura 27**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,638, com intervalo de confiança de 95% de 0,555 a 0,716 e valor de $p=0,014$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>4,0062$, com uma sensibilidade de 66,67% e especificidade de 58,72%.

Figura 27 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HBV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 18 (12,41%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 e 4 (F34) e 127 (87,59%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (88,89/ 94,44 e 100%) e especificidades encontradas (90,55/ 95,28 e 97,64%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 31**).

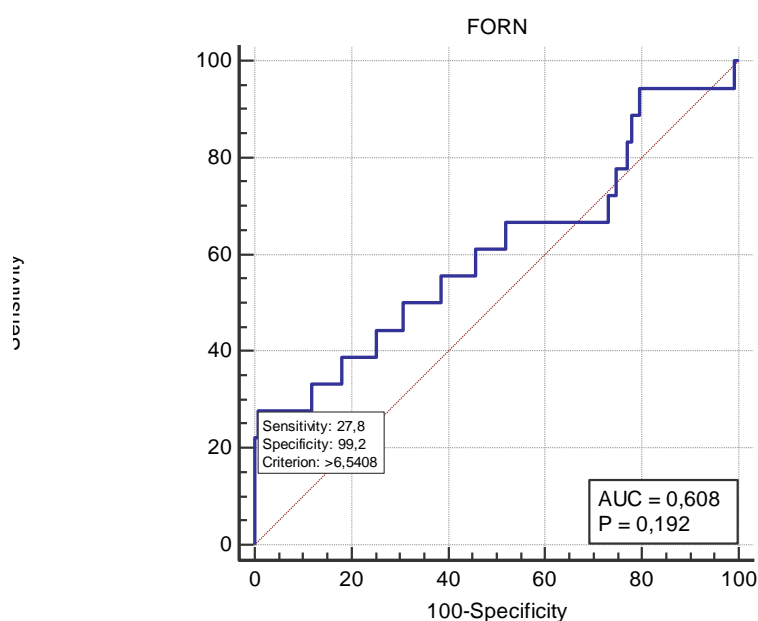
Tabela 31 - Análise do desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
88,89%	>2,878	-	65,3 - 98,6	22,05	15,2 - 30,3	1,14	0,9 - 1,4	0,50	0,1 - 1,9
94,44%	>2,801	-	72,7 - 99,9	20,47	13,8 - 28,5	1,19	1,0 - 1,4	0,27	0,04 - 1,9
100%	>0,446	-	81,5 - 100,0	0,79	0,02 - 4,3	1,01	1,0 - 1,0	0,00	
Especificidade									
90,55%	>5,532	27,78	9,7 - 53,5	-	84,1 - 95,0	2,94	1,2 - 7,4	0,80	0,6 - 1,1
95,28%	>5,978	27,78	9,7 - 53,5	-	90,0 - 98,2	5,88	2,0 - 17,3	0,76	0,6 - 1,0
97,64%	>6,407	27,78	9,7 - 53,5	-	93,3 - 99,5	11,76	3,1 - 45,1	0,74	0,6 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo Forns do grupo F34 analisado através da curva ROC (**Figura 28**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,608, com intervalo de confiança de 95% de 0,524 a 0,688 e valor de $p=0,192$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>6,5408$, com uma sensibilidade de 27,78% e especificidade de 99,21%.

Figura 28 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HBV



A **Tabela 32** demonstra o desempenho do marcador Forns contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34.

Tabela 32 - Desempenho do marcador Forns nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HBV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤4,8811	≤2,7632	>4,0684	≤3,1267	>4,0062	>4,0062	>6,5408
AUROC	0,594	0,522	0,629	0,519	0,750	0,638	0,608
Sensibilidade	91,49	25,81	72,22	50	87,5	66,67	27,78
Especificidade	32,65	87,95	59,06	74,07	54,74	58,72	99,21
LR+	1,36	2,14	1,76	1,93	1,93	1,61	35,28
LR-	0,26	0,84	0,47	0,68	0,23	0,57	0,73

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

5. GUCI

Neste grupo de pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B foram analisados para o cálculo do GUCI 148 pacientes.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram analisados 48 (32,43%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau zero de fibrose (F0) e 100 (67,57%) pacientes que apresentaram fibrose grau 1, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (95,83/ 97,92 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95 e 97%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 33**).

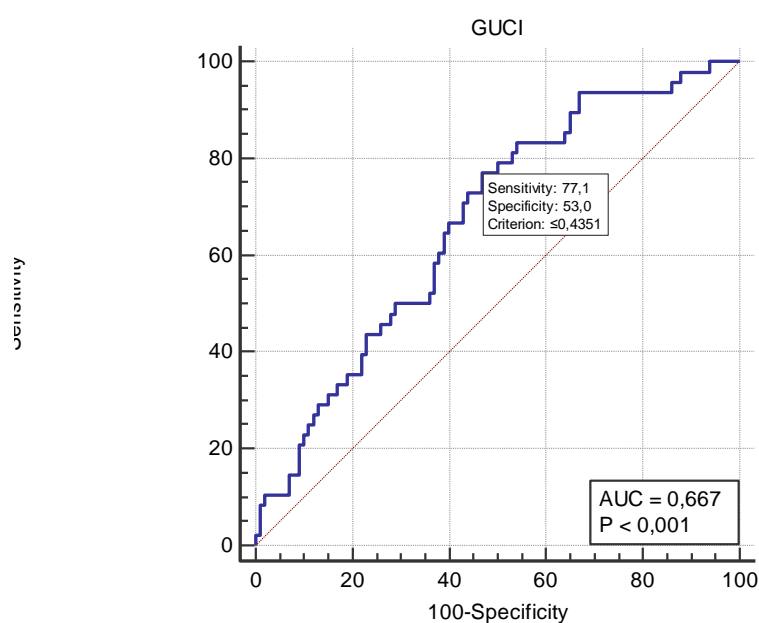
Tabela 33 - Análise do desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
95,83%	≤0,980	-	85,7 - 99,5	14,00	7,9 - 22,4	1,11	1,0 - 1,2	0,30	0,07 - 1,3
97,92%	≤1,089	-	88,9 - 99,9	12,00	6,4 - 20,0	1,11	1,0 - 1,2	0,17	0,02 - 1,3
100%	≤1,669	-	92,6 - 100,0	6,00	2,2 - 12,6	1,06	1,0 - 1,1	0,00	
Especificidade									
90%	≤0,232	22,92	12,0 - 37,3	-	82,4 - 95,1	2,29	1,0 - 5,0	0,86	0,7 - 1,0
95%	≤0,200	10,42	3,5 - 22,7	-	88,7 - 98,4	2,08	0,6 - 6,9	0,94	0,8 - 1,0
97%	≤0,180	10,42	3,5 - 22,7	-	91,5 - 99,4	3,47	0,9 - 13,9	0,92	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo GUCI do grupo F0 analisado através da curva ROC (**Figura 29**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,667, com intervalo de confiança de 95% de 0,585 a 0,743 e valor de $p=0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,4351$, com uma sensibilidade de 77,08% e especificidade de 53%.

Figura 29 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HBV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 64 (43,24%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 1 (F1) e 84 (56,76%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (90,62/ 95,31 e 98,44%) e especificidades encontradas (90,48/ 95,24 e 97,62%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 34**).

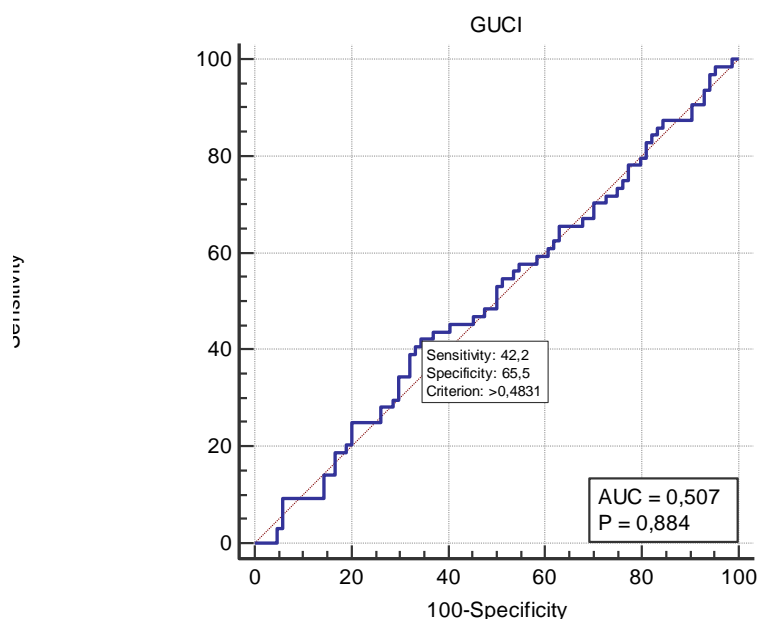
Tabela 34 - Análise do desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>0,208	-	80,7 - 96,5	9,52	4,2 - 17,9	1,00	0,9 - 1,1	0,98	0,4 - 2,7
95,31%	>0,180	-	86,9 - 99,0	5,95	2,0 - 13,3	1,01	0,9 - 1,1	0,79	0,2 - 3,2
98,44%	>0,164	-	91,6 - 100,0	4,76	1,3 - 11,7	1,03	1,0 - 1,1	0,33	0,04 - 2,9
Especificidade									
90,48%	>1,037	9,38	3,5 - 19,3	-	82,1 - 95,8	0,98	0,4 - 2,7	1,00	0,9 - 1,1
95,24%	>1,669	3,12	0,4 - 10,8	-	88,3 - 98,7	0,66	0,1 - 3,5	1,02	1,0 - 1,1
97,62%	>3,335	0,00	0,0 - 5,6	-	91,7 - 99,7	0,00		1,02	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo GUCI do grupo F1 analisado através da curva ROC (**Figura 30**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,507, com intervalo de confiança de 95% de 0,424 a 0,590 e valor de $p=0,884$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,4831, com uma sensibilidade de 42,19% e especificidade de 65,48%.

Figura 30 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1(F1) dos pacientes com HBV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 18 (12,16%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2 (F2) e 130 (87,84%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 3 e 4. Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (88,89/ 94,44 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95,38 e 97,69%) estão apresentadas na tabela abaixo (Tabela 35).

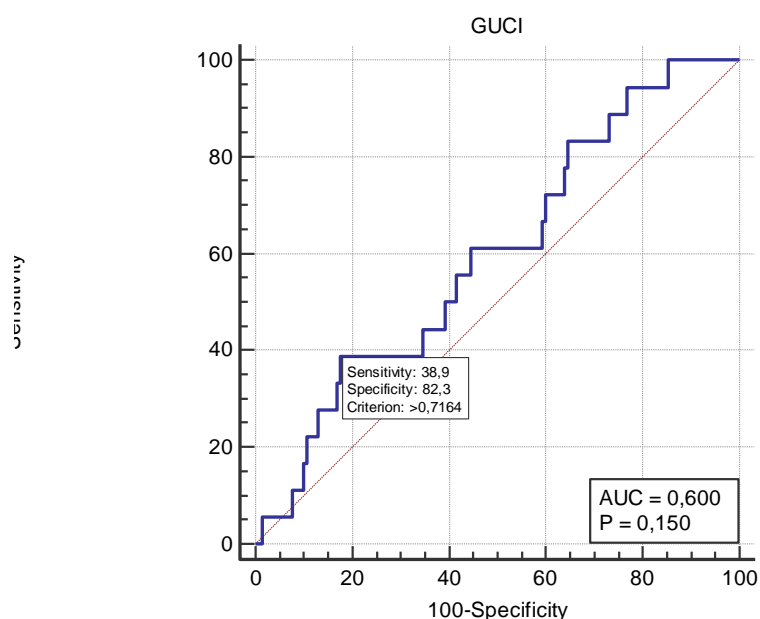
Tabela 35 - Análise do desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
88,89%	>0,265	-	65,3 - 98,6	26,92	19,5 - 35,4	1,22	1,0 - 1,5	0,41	0,1 - 1,6
94,44%	>0,251	-	72,7 - 99,9	23,08	16,1 - 31,3	1,23	1,1 - 1,4	0,24	0,03 - 1,7
100%	>0,228	-	81,5 - 100,0	14,62	9,0 - 21,9	1,17	1,1 - 1,3	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	>0,980	16,67	3,6 - 41,4	-	83,5 - 94,6	1,67	0,5 - 5,3	0,93	0,7 - 1,1
95,38%	>1,645	5,56	0,1 - 27,3	-	90,2 - 98,3	1,20	0,2 - 9,4	0,99	0,9 - 1,1
97,69%	>2,057	5,56	0,1 - 27,3	-	93,4 - 99,5	2,41	0,3 - 21,9	0,97	0,9 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo GUCI do grupo F2 analisado através da curva ROC (**Figura 31**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,600, com intervalo de confiança de 95% de 0,516 a 00,679 e valor de $p=0,150$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,7164$, com uma sensibilidade de 38,89% e especificidade de 82,31%.

Figura 31 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HBV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 10 (6,76%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 (F3) e 138 (93,24%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (80/ 90 e 100%) e especificidades encontradas (90,58/ 95,65 e 97,1%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 36**).

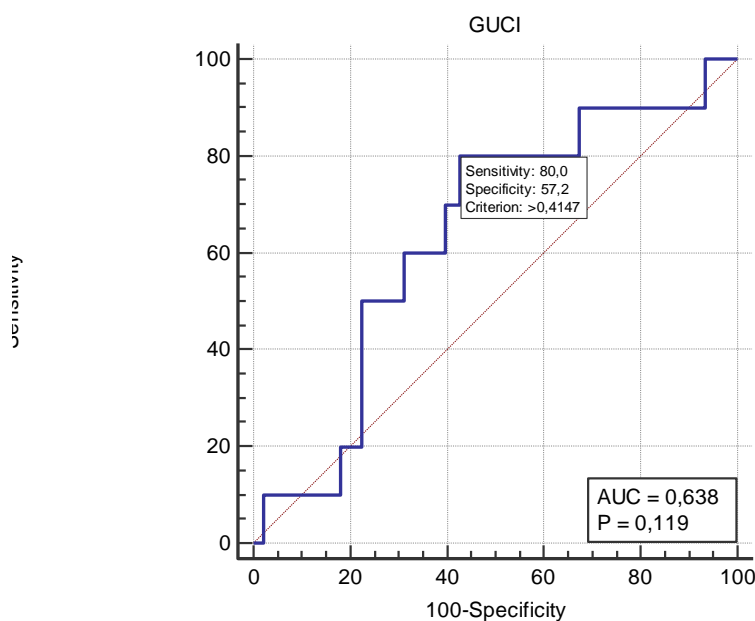
Tabela 36 - Análise do desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
80%	>0,414	-	44,4 - 97,5	57,25	48,5 - 65,6	1,87	1,3 - 2,7	0,35	0,1 - 1,2
90%	>0,293	-	55,5 - 99,7	32,61	24,9 - 41,1	1,34	1,1 - 1,7	0,31	0,05 - 2,0
100%	>0,186	-	69,2 - 100,0	6,52	3,0 - 12,0	1,07	1,0 - 1,1	0,00	
Especificidade									
90,58%	>1,037	10,00	0,3 - 44,5	-	84,4 - 94,9	1,06	0,2 - 7,3	0,99	0,8 - 1,2
95,65%	>1,645	10,00	0,3 - 44,5	-	90,8 - 98,4	2,30	0,3 - 17,3	0,94	0,8 - 1,2
97,10%	>1,982	10,00	0,3 - 44,5	-	92,7 - 99,2	3,45	0,4 - 28,0	0,93	0,8 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo GUCI do grupo F3 analisado através da curva ROC (**Figura 32**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,638, com intervalo de confiança de 95% de 0,555 a 0,715 e valor de $p=0,119$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,4147, com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 57,25%.

Figura 32 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HBV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 8 (5,41%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 4 (F4) e 140 (94,59%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (75/ 87,5 e 100%) e especificidades encontradas (90, 95 e 97,14%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 37**).

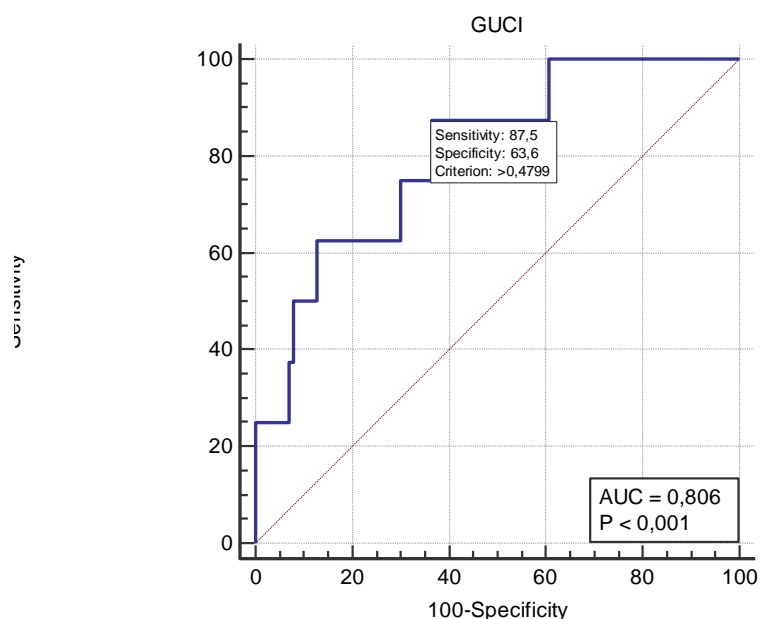
Tabela 37 - Análise do desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75%	>0,521	-	34,9 - 96,8	70,00	61,7 - 77,4	2,50	1,6 - 4,0	0,36	0,1 - 1,2
87,5%	>0,479	-	47,3 - 99,7	63,57	55,0 - 71,5	2,40	1,7 - 3,4	0,20	0,03 - 1,2
100%	>0,3128	-	63,1 - 100	39,29	31,1 - 47,9	1,65	1,4 - 1,9	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	>0,957	50,00	15,7 - 84,3	-	83,8 - 94,4	5,00	2,1 - 11,7	0,56	0,3 - 1,1
95%	>1,520	25,00	3,2 - 65,1	-	90,0 - 98,0	5,00	1,2 - 20,3	0,79	0,5 - 1,2
97,14%	>1,669	25,00	3,2 - 65,1	-	92,8 - 99,2	8,75	1,9 - 40,8	0,77	0,5 - 1,2

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo GUCI do grupo F4 analisado através da curva ROC (Figura 33) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,806, com intervalo de confiança de 95% de 0,733 a 0,867 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4799$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 63,57%.

Figura 33 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HBV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Para este grupo foram analisados 36 (24,32%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2, 3 e 4 (F234) e 112 (75,68%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (91,67/ 94,44 e 97,22%) e especificidades encontradas (90,18/ 95,54 e 97,32%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 38**).

Tabela 38 - Análise do desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HBV

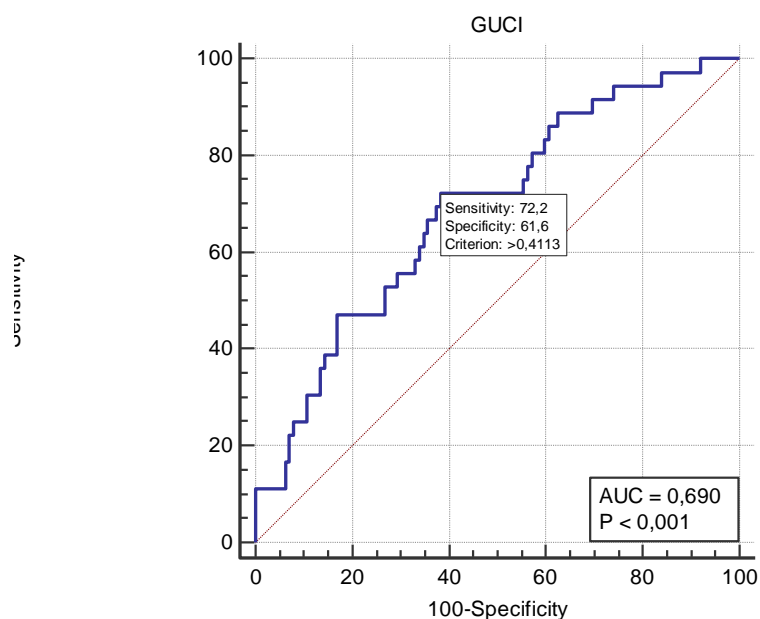
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,67%	>0,265	-	77,5 - 98,2	30,36	22,0 - 39,8	1,32	1,1 - 1,5	0,27	0,09 - 0,8
94,44%	>0,251	-	81,3 - 99,3	25,89	18,1 - 35,0	1,27	1,1 - 1,5	0,21	0,05 - 0,9
97,22%	>0,228	-	85,5 - 99,9	16,07	9,8 - 24,2	1,16	1,1 - 1,3	0,17	0,02 - 1,2

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,18%	>0,840	25,00	12,1 - 42,2	-	83,1 - 95,0	2,55	1,1 - 5,6	0,83	0,7 - 1,0
95,54%	>1,520	11,11	3,1 - 26,1	-	89,9 - 98,5	2,49	0,7 - 8,8	0,93	0,8 - 1,1
97,32%	>1,645	11,11	3,1 - 26,1	-	92,4 - 99,4	4,15	1,0 - 17,7	0,91	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo GUCI do grupo F234 analisado através da curva ROC (**Figura 34**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,690, com intervalo de confiança de 95% de 0,609 a 0,763 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,4113$, com uma sensibilidade de 72,22% e especificidade de 61,61%.

Figura 34 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HBV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 18 (12,16%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 e 4 (F34) e 130 (87,84%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (88,89/ 94,44 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95,38 e 97,69%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 39**).

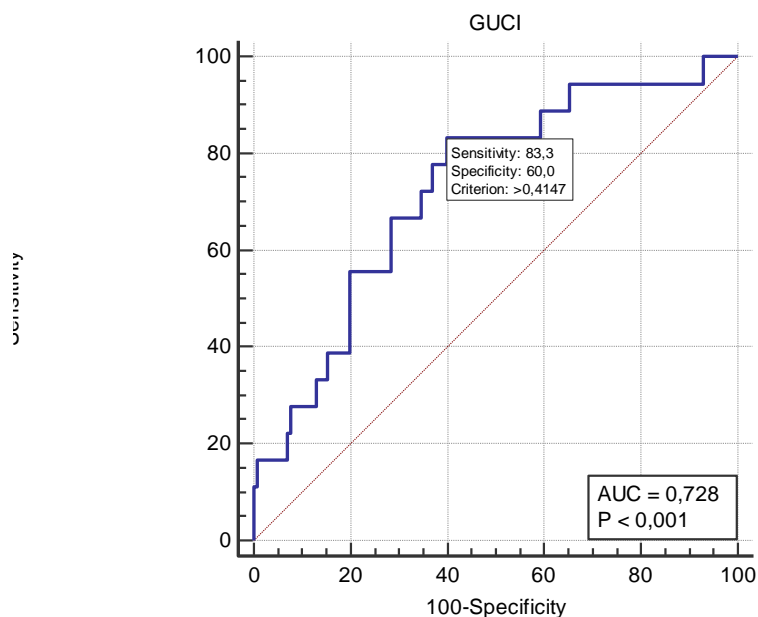
Tabela 39 - Análise do desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
88,89%	>0,312	-	65,3 - 98,6	40,77	32,2 - 49,7	1,50	1,2 - 1,9	0,27	0,07 - 1,0
94,44%	>0,293	-	72,7 - 99,9	34,62	26,5 - 43,5	1,44	1,2 - 1,7	0,16	0,02 - 1,1
100%	>0,186	-	81,5 - 100	6,92	3,2 - 12,7	1,07	1,0 - 1,1	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	>0,957	27,78	9,7 - 53,5	-	83,5 - 94,6	2,78	1,1 - 6,9	0,80	0,6 - 1,1
95,38%	>1,520	16,67	3,6 - 41,4	-	90,2 - 98,3	3,61	1,0 - 13,2	0,87	0,7 - 1,1
97,69%	>1,669	16,67	3,6 - 41,4	-	93,4 - 99,5	7,22	1,6 - 33,1	0,85	0,7 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo GUCI do grupo F34 analisado através da curva ROC (**Figura 35**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,728, com intervalo de confiança de 95% de 0,649 a 0,798 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,4147$, com uma sensibilidade de 83,33% e especificidade de 60%.

Figura 35 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HBV



A **Tabela 40** demonstra o desempenho do marcador GUCI contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34.

Tabela 40 - Desempenho do marcador GUCI nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HBV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤0,4351	>0,4831	>0,7164	>0,4147	>0,4799	>0,4113	>0,4147
AUROC	0,667	0,507	0,600	0,638	0,806	0,690	0,728
Sensibilidade	77,08	42,19	38,89	80	87,50	72,22	83,33
Especificidade	53	65,48	82,31	57,25	63,57	61,61	60
LR+	1,64	1,22	2,20	1,87	2,40	1,88	2,08
LR-	0,43	0,88	0,74	0,35	0,20	0,45	0,28

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

6. Índice LOK

Neste grupo de pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B foram analisados para o cálculo do FIB-4 127 pacientes.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram analisados 48 (32,43%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau zero de fibrose (F0) e 100 (67,57%) pacientes que apresentaram fibrose grau 1, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (91,67/ 95,83 e 97,92%) e especificidades encontradas (90/ 95 e 97%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 41**).

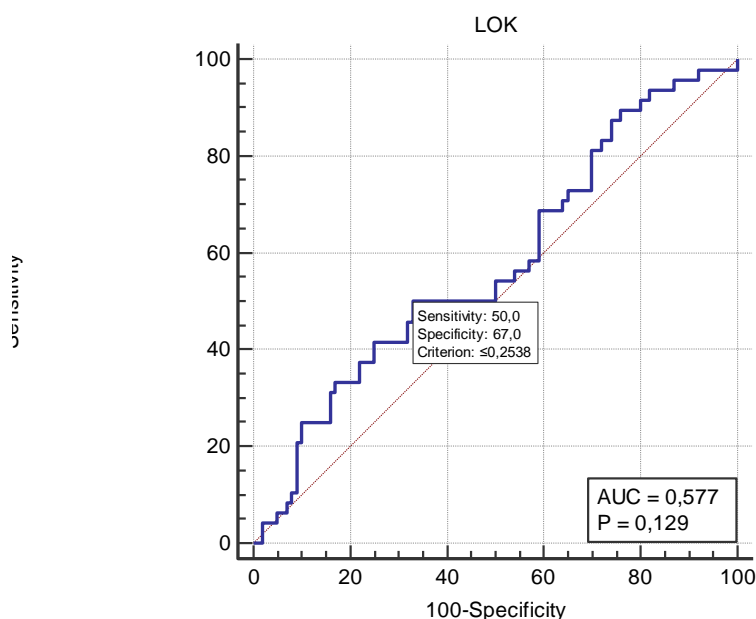
Tabela 41 - Análise do desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,67%	≤0,488	-	80,0 - 97,7	20,00	12,7 - 29,2	1,15	1,0 - 1,3	0,42	0,2 - 1,2
95,83%	≤0,547	-	85,7 - 99,5	13,00	7,1 - 21,2	1,10	1,0 - 1,2	0,32	0,08 - 1,4
97,92%	≤0,627	-	88,9 - 99,9	8,00	3,5 - 15,2	1,06	1,0 - 1,1	0,26	0,03 - 2,0
Especificidade									
90%	≤0,155	25,00	13,6 - 39,6	-	82,4 - 95,1	2,50	1,2 - 5,4	0,83	0,7 - 1,0
95%	≤0,092	6,25	1,3 - 17,2	-	88,7 - 98,4	1,25	0,3 - 5,0	0,99	0,9 - 1,1
97%	≤0,088	4,17	0,5 - 14,3	-	91,5 - 99,4	1,39	0,2 - 8,0	0,99	0,9 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da ausência de fibrose do marcador não invasivo LOK do grupo F0 analisado através da curva ROC (**Figura 36**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,577, com intervalo de confiança de 95% de 0,493 a 0,658 e valor de $p=0,129$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤0,2538, com uma sensibilidade de 50% e especificidade de 67%.

Figura 36 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HBV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 64 (43,24%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 1 (F1) e 84 (56,76%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (90,62/ 95,31 e 98,44%) e especificidades encontradas (90,48/ 95,24 e 97,62%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 42**).

Tabela 42 - Análise do desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HBV

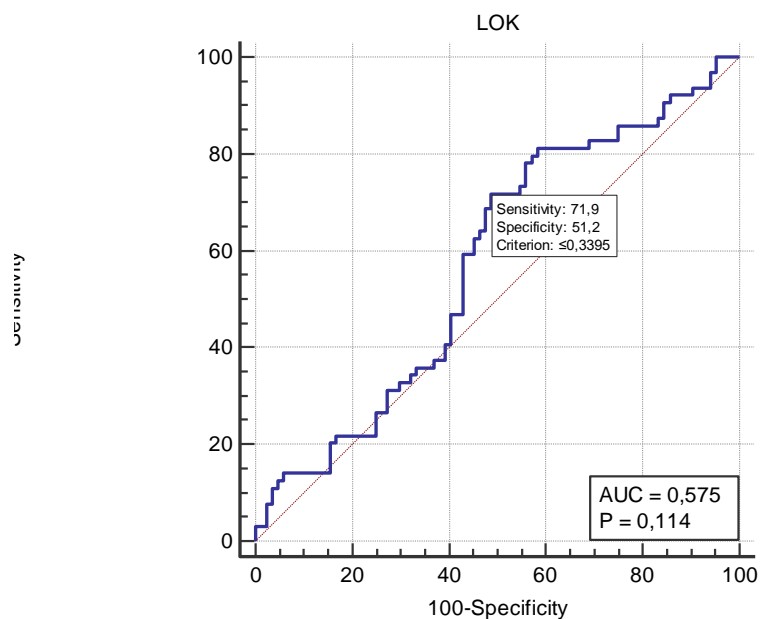
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	≤0,533	-	80,7 - 96,5	15,48	8,5 - 25,0	1,07	1,0 - 1,2	0,61	0,2 - 1,5
95,31%	≤0,647	-	86,9 - 99,0	5,95	2,0 - 13,3	1,01	0,9 - 1,1	0,79	0,2 - 3,2
98,44%	≤0,680	-	91,6 - 100,0	4,76	1,3 - 11,7	1,03	1,0 - 1,1	0,33	0,04 - 2,9

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,48%	≤0,132	14,06	6,6 - 25,0	-	82,1 - 95,8	1,48	0,6 - 3,6	0,95	0,8 - 1,1
95,24%	≤0,108	12,50	5,6 - 23,2	-	88,3 - 98,7	2,62	0,8 - 8,3	0,92	0,8 - 1,0
97,62%	≤0,090	7,81	2,6 - 17,3	-	91,7 - 99,7	3,28	0,7 - 16,4	0,94	0,9 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo LOK do grupo F1 analisado através da curva ROC (**Figura 37**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,575, com intervalo de confiança de 95% de 0,491 a 0,659 e valor de $p=0,114$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) de $\leq 0,3394$, com uma sensibilidade de 71,87% e especificidade de 51,19%.

Figura 37 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HBV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 18 (12,16%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2 (F2) e 130 (87,84%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (88,89/ 94,44 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95,38 e 97,69%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 43**).

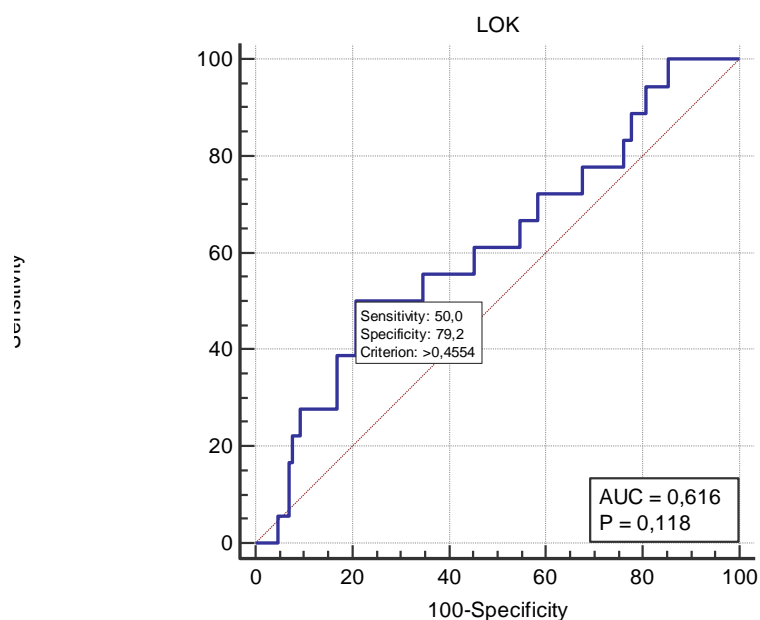
Tabela 43 - Análise do desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
88,89%	>0,188	-	65,3 - 98,6	22,31	15,5 - 30,4	1,14	0,9 - 1,4	0,50	0,1 - 1,9
94,44%	>0,178	-	72,7 - 99,9	19,23	12,8 - 27,1	1,17	1,0 - 1,3	0,29	0,04 - 2,0
100%	>0,151	-	81,5 - 100,0	14,62	9,0 - 21,9	1,17	1,1 - 1,3	0,00	
Especificidade									
90%	>0,538	27,78	9,7 - 53,5	-	83,5 - 94,6	2,78	1,1 - 6,9	0,80	0,6 - 1,1
95,38%	>0,649	5,56	0,1 - 27,3	-	90,2 - 98,3	1,20	0,2 - 9,4	0,99	0,9 - 1,1
97,69%	>0,802	0,00	0,0 - 18,5	-	93,4 - 99,5	0,00		1,02	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo LOK do grupo F2 analisado através da curva ROC (**Figura 38**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,616, com intervalo de confiança de 95% de 0,532 a 0,695 e valor de $p=0,118$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,4554, com uma sensibilidade de 50% e especificidade de 79,23%.

Figura 38 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HBV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 10 (6,76%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 (F3) e 138 (93,24%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (80/ 90 e 100%) e especificidades encontradas (90,58/ 95,65 e 97,83%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 44**).

Tabela 44 - Análise do desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HBV

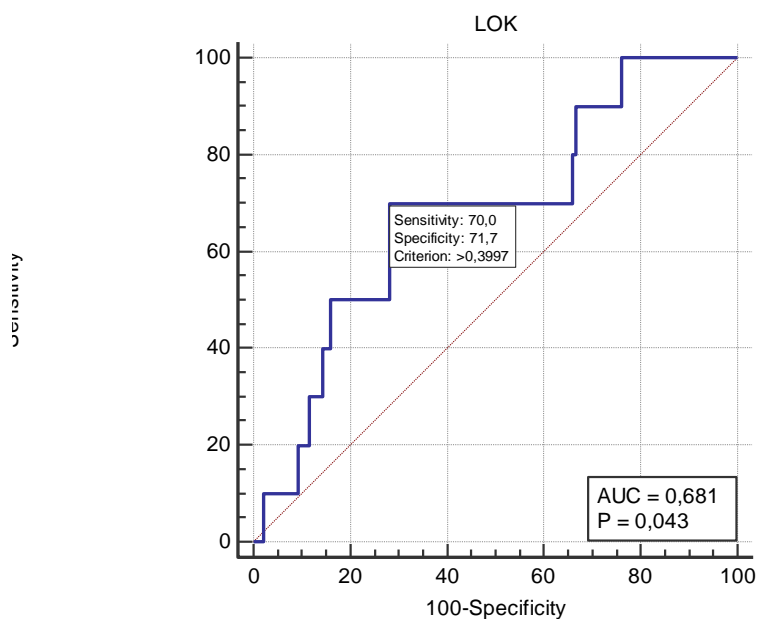
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
80%	>0,230	-	44,4 - 97,5	34,06	26,2 - 42,6	1,21	0,9 - 1,7	0,59	0,2 - 2,1
90%	>0,230	-	55,5 - 99,7	33,33	25,5 - 41,9	1,35	1,1 - 1,7	0,30	0,05 - 2,0
100%	>0,193	-	69,2 - 100,0	23,91	17,1 - 31,9	1,31	1,2 - 1,4	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,58%	>0,547	20,00	2,5 - 55,6	-	84,4 - 94,9	2,12	0,6 - 8,1	0,88	0,6 - 1,2
95,65%	>0,649	10,00	0,3 - 44,5	-	90,8 - 98,4	2,30	0,3 - 17,3	0,94	0,8 - 1,2
97,83%	>0,695	10,00	0,3 - 44,5	-	93,8 - 99,5	4,60	0,5 - 40,3	0,92	0,7 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo LOK do grupo F3 analisado através da curva ROC (**Figura 39**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,681, com intervalo de confiança de 95% de 0,600 a 0,755 e valor de $p=0,043$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,3996$, com uma sensibilidade de 70% e especificidade de 71,74%.

Figura 39 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HBV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 8 (5,41%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 4 (F4) e 140 (94,59%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (75/ 87,5 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95 e 97,14%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 45**).

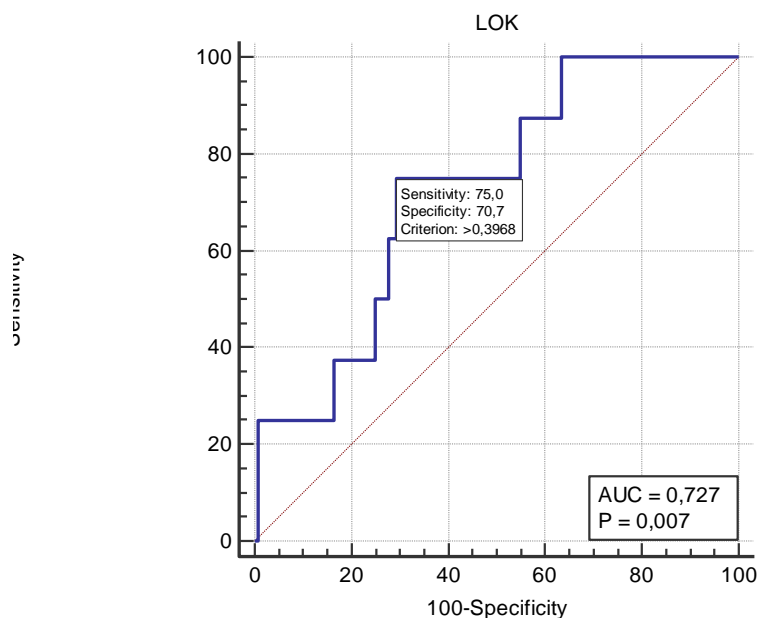
Tabela 45 - Análise do desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75%	>0,396	-	34,9 - 96,8	70,71	62,4 - 78,1	2,56	1,6 - 4,1	0,35	0,1 - 1,2
87,5%	>0,267	-	47,3 - 99,7	45,00	36,6 - 53,6	1,59	1,2 - 2,2	0,28	0,04 - 1,8
100%	>0,234	-	63,1 - 100	36,43	28,5 - 45,0	1,57	1,4 - 1,8	0,00	
Especificidade									
90%	>0,546	25,00	3,2 - 65,1	-	83,8 - 94,4	2,50	0,7 - 9,2	0,83	0,6 - 1,2
95%	>0,627	25,00	3,2 - 65,1	-	90,0 - 98,0	5,00	1,2 - 20,3	0,79	0,5 - 1,2
97,14%	>0,679	25,00	3,2 - 65,1	-	92,8 - 99,2	8,75	1,9 - 40,8	0,77	0,5 - 1,2

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo LOK do grupo F4 analisado através da curva ROC (**Figura 40**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,727, com intervalo de confiança de 95% de 0,648 a 0,797 e valor de $p=0,007$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,3967, com uma sensibilidade de 75% e especificidade de 70,71%.

Figura 40 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HBV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Para este grupo foram analisados 36 (24,32%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2, 3 e 4 (F234) e 112 (75,68%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0 a 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (91,67/ 97,22 e 100%) e especificidades encontradas (90,18/ 95,54 e 97,32%) estão apresentadas na tabela abaixo (Tabela 46).

Tabela 46 - Análise do desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HBV

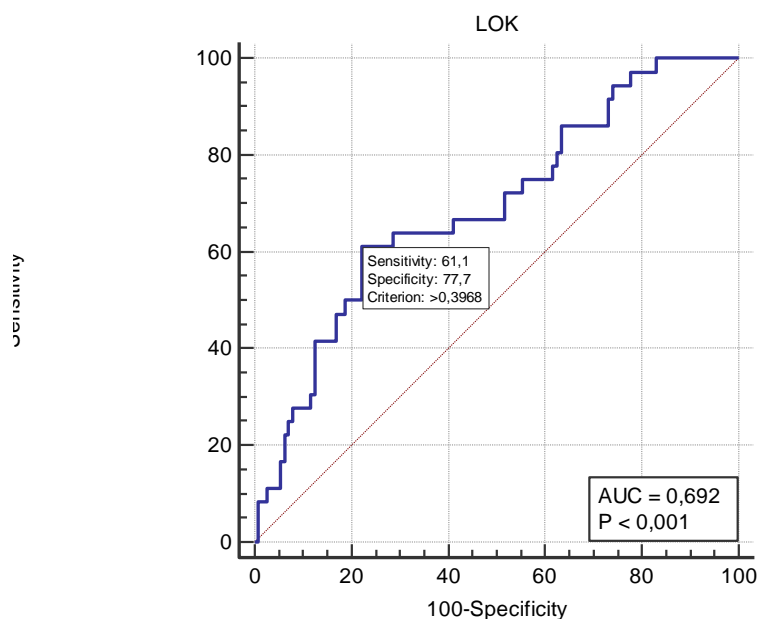
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,67%	>0,193	-	77,5 - 98,2	26,79	18,9 - 36,0	1,25	1,1 - 1,5	0,31	0,1 - 1,0
97,22%	>0,178	-	85,5 - 99,9	22,32	15,0 - 31,2	1,25	1,1 - 1,4	0,12	0,02 - 0,9
100%	>0,151	-	90,3 - 100	16,96	10,5 - 25,2	1,20	1,1 - 1,3	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,18%	>0,515	27,78	14,2 - 45,2	-	83,1 - 95,0	2,83	1,3 - 6,1	0,80	0,6 - 1,0
95,54%	>0,627	11,11	3,1 - 26,1	-	89,9 - 98,5	2,49	0,7 - 8,8	0,93	0,8 - 1,1
97,32%	>0,649	11,11	3,1 - 26,1	-	92,4 - 99,4	4,15	1,0 - 17,7	0,91	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo LOK do grupo F234 analisado através da curva ROC (**Figura 41**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,692, com intervalo de confiança de 95% de 0,611 a 0,765 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,3967$, com uma sensibilidade de 61,11% e especificidade de 77,68%.

Figura 41 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HBV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 18 (12,16%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 e 4 (F34) e 130 (87,84%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC às maiores sensibilidades (88,89/ 94,44 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95,38 e 97,69%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 47**).

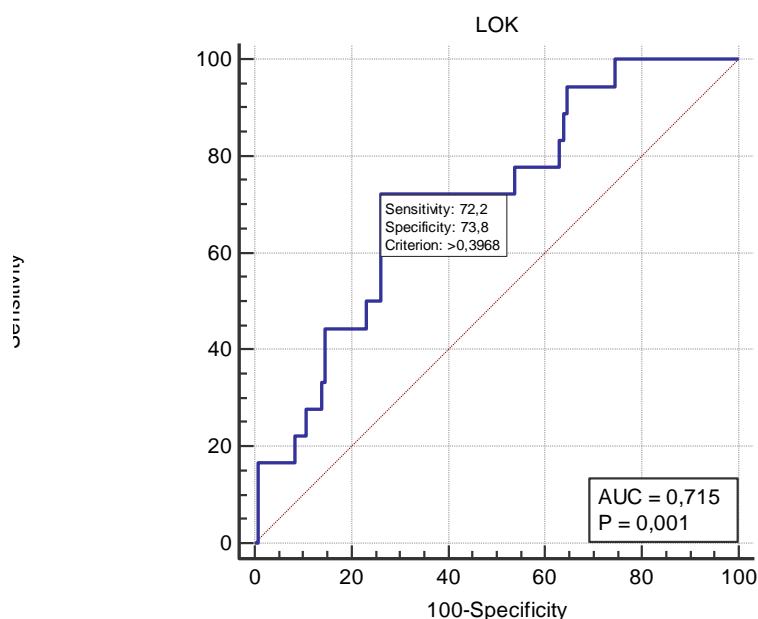
Tabela 47 - Análise do desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HBV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
88,89%	>0,230	-	65,3 - 98,6	36,15	27,9 - 45,0	1,39	1,1 - 1,7	0,31	0,08 - 1,2
94,44%	>0,230	-	72,7 - 99,9	35,38	27,2 - 44,2	1,46	1,2 - 1,7	0,16	0,02 - 1,1
100%	>0,193	-	81,5 - 100	25,38	18,2 - 33,8	1,34	1,2 - 1,5	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	>0,544	22,22	6,4 - 47,6	-	83,5 - 94,6	2,22	0,8 - 6,1	0,86	0,7 - 1,1
95,38%	>0,627	16,67	3,6 - 41,4	-	90,2 - 98,3	3,61	1,0 - 13,2	0,87	0,7 - 1,1
97,69%	>0,679	16,67	3,6 - 41,4	-	93,4 - 99,5	7,22	1,6 - 33,1	0,85	0,7 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo LOK do grupo F34 analisado através da curva ROC (**Figura 42**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,715, com intervalo de confiança de 95% de 0,635 a 0,786 e valor de $p=0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,3967, com uma sensibilidade de 72,22% e especificidade de 73,85%.

Figura 42 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HBV



A **Tabela 48** demonstra o desempenho do marcador LOK contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34.

Tabela 48 - Desempenho do marcador LOK nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HBV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤0,2538	≤0,3394	>0,4554	>0,3996	>0,3967	>0,3967	>0,3967
AUROC	0,577	0,575	0,616	0,681	0,727	0,692	0,715
Sensibilidade	50	71,87	50	70	75	61,11	72,22
Especificidade	67	51,19	79,23	71,74	70,71	77,68	73,85
LR+	1,52	1,47	2,41	2,48	2,56	2,74	2,76
LR-	0,75	0,55	0,63	0,42	0,35	0,5	0,38

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

APÊNDICE B - Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C.

Os marcadores não invasivos APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e LOK foram analisados individualmente e através da curva ROC determinou os melhores pontos de corte (com a maior sensibilidade e maior especificidade), para cada grau de fibrose hepática de cada marcador. Sendo-os posteriormente utilizados para as comparações entre os marcadores não invasivos para avaliação dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C.

Os pacientes foram separados em grupos de acordo com o grau de fibrose sendo: grau 1 (F1), grau 2 (F2), grau 3 (F3) e grau 4 (F4). Além desses quatro, dois outros grupos foram formados: o primeiro composto por pacientes com diagnóstico de fibrose significativa (F2, F3 e F4) e o segundo por pacientes com fibrose avançada (F3 e F4).

1. Marcador APRI

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram analisados 46 (15,28%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático a presença de fibrose no grau zero (F0) e 255 (84,72%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 1, 2, 3 e 4 dos pacientes com HCV.

Os pontos de cortes calculado pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,3/95,65 e 97,83%) e especificidades (90,59/95,29 e 97,25%) encontradas através do marcador não invasivo APRI para avaliação de fibrose com grau 0 dos pacientes com HCV, estão apresentadas na **Tabela 1**.

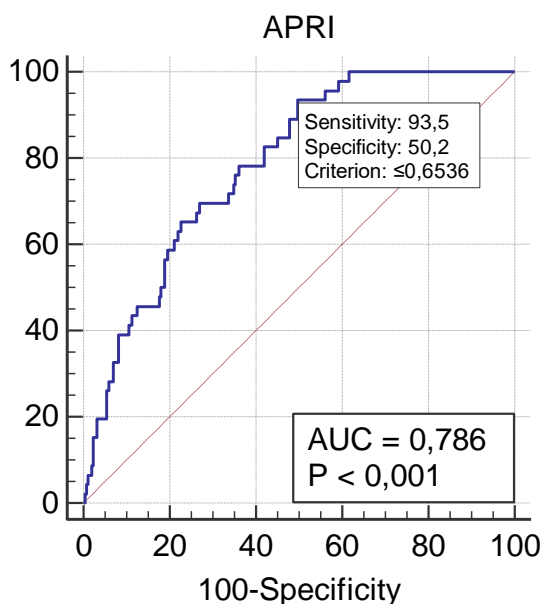
Tabela 1 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,3%	≤0,651	-	79,2 - 97,6	50,20	43,9 - 56,5	1,83	1,6 - 2,1	0,17	0,07 - 0,4
95,65%	≤0,710	-	85,2 - 99,5	43,92	37,7 - 50,2	1,71	1,5 - 1,9	0,099	0,03 - 0,4
97,83%	≤0,737	-	88,5 - 99,9	40,78	34,7 - 47,1	1,65	1,5 - 1,8	0,053	0,008 - 0,4
Especificidade									
90,59%	≤0,310	39,13	25,1 - 54,6	-	86,3 - 93,9	4,16	2,5 - 7,0	0,67	0,5 - 0,8
95,29%	≤0,258	19,57	9,4 - 33,9	-	91,9 - 97,5	4,16	1,9 - 9,3	0,84	0,7 - 1,0
97,25%	≤0,205	15,22	6,3 - 28,9	-	94,4 - 98,9	5,54	2,0 - 15,1	0,87	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade do marcador não invasivo APRI em discriminar o grupo FO com ausência de fibrose hepática, analisado através da curva ROC (**Figura 1**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,786, com intervalo de confiança de 95% de 0,735 a 0,831 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,6536$, com uma sensibilidade de 93,5% e especificidade de 50,2%.

Figura 1 - Curva ROC mostrando o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo sem fibrose (FO) dos pacientes com HCV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 120 (39,87%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau 1 de fibrose (F1) e 181 (60,13%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90/95 e 97,5%) e especificidades (90,06/95,03 e 97,24%) encontradas pelo marcador APRI nos pacientes com HCV para analisar o grupo F1, estão apresentadas na **Tabela 2**.

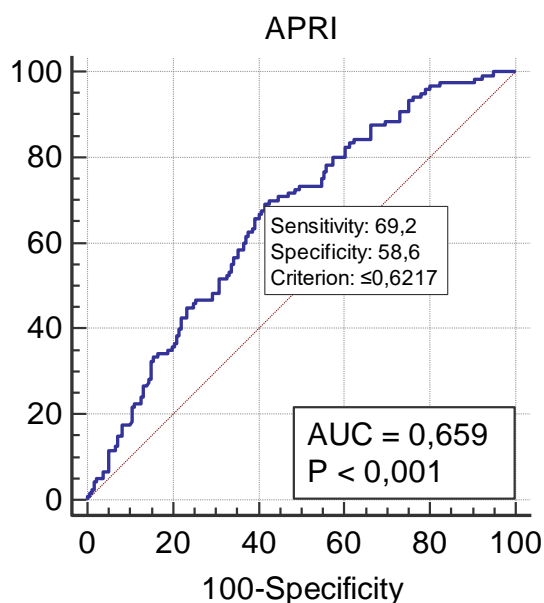
Tabela 2 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	≤1,154	-	83,2 - 94,7	27,07	20,7 - 34,2	1,23	1,1 - 1,4	0,37	0,2 - 0,7
95%	≤1,457	-	89,4 - 98,1	22,10	16,3 - 28,9	1,22	1,1 - 1,3	0,23	0,10 - 0,5
97,5%	≤1,646	-	92,9 - 99,5	17,68	12,4 - 24,0	1,18	1,1 - 1,3	0,14	0,04 - 0,5
Especificidade									
90,06%	≤0,301	17,50	11,2 - 25,5	-	84,7 - 94,0	1,76	1,0 - 3,2	0,92	0,8 - 1,0
95,03%	≤0,260	11,67	6,5 - 18,8	-	90,8 - 97,7	2,35	1,0 - 5,2	0,93	0,9 - 1,0
97,24%	≤0,197	5,00	1,9 - 10,6	-	93,7 - 99,1	1,81	0,6 - 5,8	0,98	0,9 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo APRI para avaliar a presença de fibrose do grupo F1, analisado através da curva ROC, (**Figura 2**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,659, com intervalo de confiança de 95% de 0,603 a 0,713 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,6217$, com uma sensibilidade de 93,5% e especificidade de 50,2% dos pacientes com HCV.

Figura 2 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1(F1) dos pacientes com HCV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 74 (24,58%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau 2 de fibrose (F2) e 227 (75,42%) que apresentaram fibrose graus 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,54/95,95 e 97,3%) e especificidades encontradas (90,75/95,15 e 97,36%) para avaliar a presença de fibrose hepática no grau 2 estão apresentadas na **Tabela 3**.

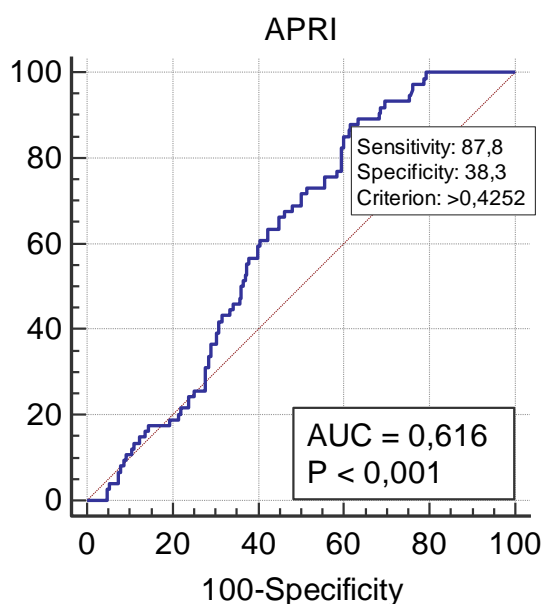
Tabela 3 - Desempenho do marcador APRI para avaliar fibrose no grupo F2 em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,54%	>0,393	-	81,5 - 96,1	31,72	25,7 - 38,2	1,33	1,2 - 1,5	0,30	0,1 - 0,6
95,95%	>0,334	-	88,6 - 99,2	23,79	18,4 - 29,9	1,26	1,2 - 1,4	0,17	0,05 - 0,5
97,3%	>0,331	-	90,6 - 99,7	23,79	18,4 - 29,9	1,28	1,2 - 1,4	0,11	0,03 - 0,5
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,75%	>1,982	9,46	3,9 - 18,5	-	86,2 - 94,2	1,02	0,5 - 2,3	1,00	0,9 - 1,1
95,15%	>2,986	2,70	0,3 - 9,4	-	91,5 - 97,6	0,56	0,1 - 2,5	1,02	1,0 - 1,1
97,36%	>3,625	0,00	0,0 - 4,9	-	94,3 - 99,0	0,00		1,03	1,0 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: Sensibilidade; Espec.: Especificidade; CI: Intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva; LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade do marcador não invasivo APRI em discriminar a presença de fibrose do grupo F2, analisado através da curva ROC (**Figura 3**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,616, com intervalo de confiança de 95% de 0,558 a 0,671 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,4252$, com uma sensibilidade de 87,8% e especificidade de 38,3%.

Figura 3 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a análise do fragmento hepático no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 45 (14,95%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau 3 de fibrose (F3) e 256 (85,05%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2, 4.

Os pontos de cortes calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,11/95,56 e 97,78%) e especificidades (90,23/95,31 e 97,27%) encontradas para avaliar fibrose hepática no grupo F3 pelo marcador APRI, estão apresentadas na **Tabela 4**.

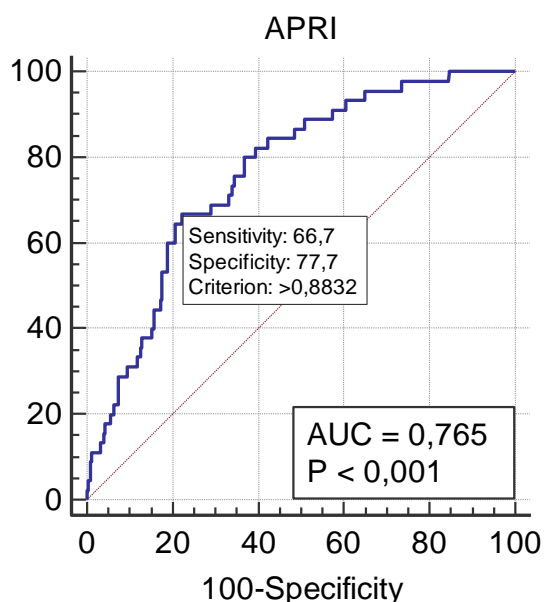
Tabela 4 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes no grupo F3 para avaliar fibrose grau 3 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,11%	>0,465	-	78,8 - 97,5	42,58	36,4 - 48,9	1,59	1,4 - 1,8	0,21	0,08 - 0,5
95,56%	>0,420	-	84,9 - 99,5	35,16	29,3 - 41,3	1,47	1,3 - 1,6	0,13	0,03 - 0,5
97,78%	>0,369	-	88,2 - 99,9	26,56	21,3 - 32,4	1,33	1,2 - 1,5	0,084	0,01 - 0,6
Especificidade									
90,23%	>1,588	31,11	18,2 - 46,6	-	85,9 - 93,6	3,19	1,8 - 5,6	0,76	0,6 - 0,9
95,31%	>2,359	17,78	8,0 - 32,1	-	92,0 - 97,6	3,79	1,6 - 8,8	0,86	0,8 - 1,0
97,27%	>3,171	11,11	3,7 - 24,1	-	94,4 - 98,9	4,06	1,3 - 12,2	0,91	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: Sensibilidade; Espec.: Especificidade; CI: Intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva; LR - : Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo APRI do grupo F3 para avaliar a presença de fibrose grau 3, analisado através da curva ROC (**Figura 4**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,765, com intervalo de confiança de 95% de 0,713 a 0,812 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,8832$, com uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 77,7% nos pacientes com HCV.

Figura 4 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com o fragmento hepático para diagnosticar fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV



e. Fibrose hepática grau 4

Para este grupo foram analisados 16 (5,32%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau 4 de fibrose (F4) e 285 (94,68%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de cortes calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (87,5/93,75 e 100%) e especificidades (90,18/95,09 e 97,19%) encontradas para diagnosticar fibrose grau 4 pelo marcador APRI, estão apresentadas na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes no grupo F4 para avaliar fibrose grau 4 dos pacientes com HCV

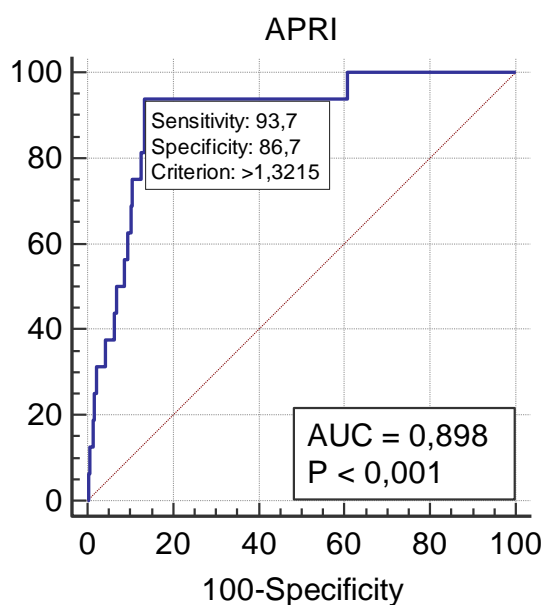
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
87,50%	>1,329	-	61,7 - 98,4	86,67	82,2 - 90,4	6,56	4,6 - 9,3	0,14	0,04 - 0,5
93,75%	>1,321	-	69,8 - 99,8	86,67	82,2 - 90,4	7,03	5,1 - 9,7	0,072	0,01 - 0,5
100%	>0,453	-	79,4 - 100	39,30	33,6 - 45,2	1,65	1,5 - 1,8	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,18%	>1,601	62,50	35,4 - 84,8	-	86,1 - 93,4	6,36	3,8 - 10,7	0,42	0,2 - 0,8
95,09%	>2,359	37,50	15,2 - 64,6	-	91,9 - 97,3	7,63	3,4 - 17,2	0,66	0,4 - 1,0
97,19%	>2,986	31,25	11,0 - 58,7	-	94,5 - 98,8	11,13	4,1 - 30,2	0,71	0,5 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: Sensibilidade; Espec.: Especificidade; CI: Intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva; LR - : Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo APRI do grupo F4 para avaliar a presença de fibrose no grau 4, calculado através da curva ROC (**Figura 5**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,898, com intervalo de confiança de 95% de 0,858 a 0,930 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,3215$, com uma sensibilidade de 93,7% e especificidade de 86,7%.

Figura 5. Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com o fragmento hepático no grupo F4 com fibrose grau 4 dos pacientes com HCV



f. Fibrose hepática grau 2, 3 e 4

Para este grupo foram analisados 135 (44,85%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau significativo de fibrose (F2, F3 e F4) e 166 (55,15%) que apresentaram fibrose nos graus 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC para avaliar o grau de fibrose significativo com o marcador APRI, quanto às maiores sensibilidades (90,37/95,56 e 97,04%) e especificidades (90,36/95,18 e 97,59%) encontradas, estão apresentadas na **Tabela 6**.

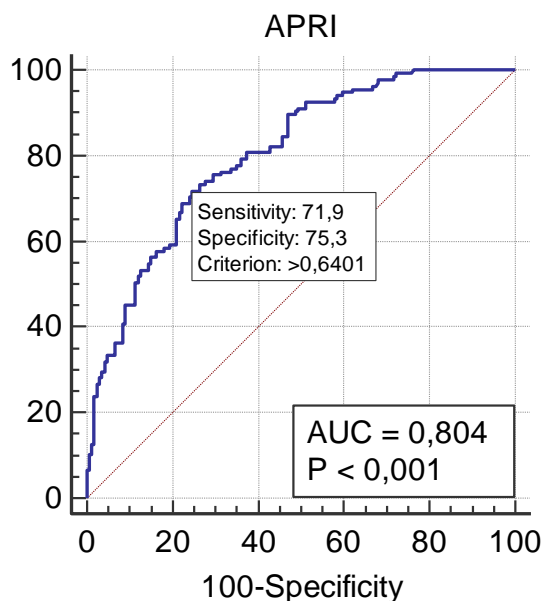
Tabela 6 - Desempenho do marcador APRI para diagnosticar fibrose significativa em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,37%	>0,428	90,37	84,1 - 94,8	51,20	43,3 - 59,0	1,85	1,6 - 2,2	0,19	0,1 - 0,3
95,56%	>0,369	-	90,6 - 98,4	37,95	30,5 - 45,8	1,54	1,4 - 1,7	0,12	0,05 - 0,3
97,04%	>0,334	-	92,6 - 99,2	31,93	24,9 - 39,6	1,43	1,3 - 1,6	0,093	0,03 - 0,2
Especificidade									
90,36%	>1,008	45,19	36,6 - 54,0	-	84,8 - 94,4	4,69	2,8 - 7,7	0,61	0,5 - 0,7
95,18%	>1,321	33,33	25,5 - 42,0	-	90,7 - 97,9	6,92	3,4 - 14,2	0,70	0,6 - 0,8
97,59%	>1,541	26,67	19,4 - 35,0	-	93,9 - 99,3	11,07	4,0 - 30,3	0,75	0,7 - 0,8

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: Sensibilidade; Espec.: Especificidade; CI: Intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva; LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo APRI para diagnosticar presença de fibrose significativa do grupo (F234), analisados através da curva ROC (**Figura 6**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,804, com intervalo de confiança de 95% de 0,755 a 0,847 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,6401$, com uma sensibilidade de 71,9% e especificidade de 75,3% dos pacientes com HCV.

Figura 6 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com o fragmento hepático para diagnosticar fibrose graus 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HCV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 61 (20,27%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau avançado de fibrose (F3 e F4) e 240 (79,73%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,16/95,08 e 98,36%) e especificidades (de 90/95 e 97,5%) encontradas pelo marcador APRI, estão apresentadas na **Tabela 7**.

Tabela 7 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade para avaliar fibrose avançada em diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HCV

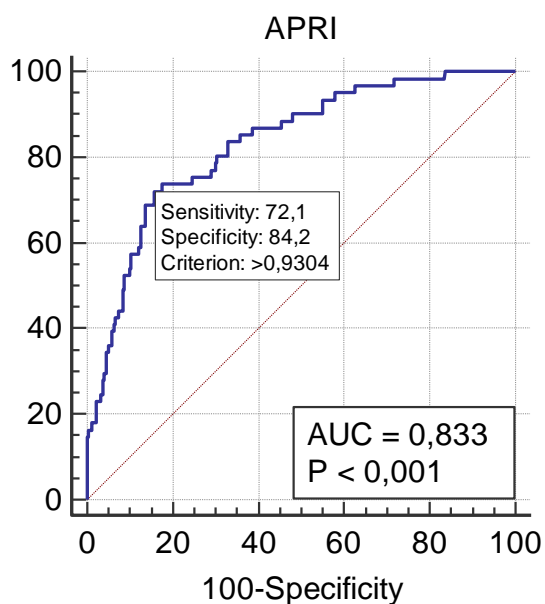
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,16%	>0,515	-	79,8 - 96,3	52,08	45,6 - 58,6	1,88	1,6 - 2,2	0,19	0,09 - 0,4
95,08%	>0,434	-	86,3 - 99,0	42,08	35,8 - 48,6	1,64	1,5 - 1,9	0,12	0,04 - 0,4
98,36%	>0,369	-	91,2 - 100	28,33	22,7 - 34,5	1,37	1,3 - 1,5	0,058	0,008 - 0,4
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI

90%	>1,211	54,10	40,8 - 66,9	-	85,5 - 93,5	5,41	3,5 - 8,4	0,51	0,4 - 0,7
95%	>1,667	36,07	24,2 - 49,4	-	91,4 - 97,4	7,21	3,8 - 13,7	0,67	0,6 - 0,8
97,5%	>2,359	22,95	13,2 - 35,5	-	94,6 - 99,1	9,18	3,7 - 22,9	0,79	0,7 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: Sensibilidade; Espec.: Especificidade; CI: Intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva; LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo APRI para o diagnóstico da presença de fibrose avançada do grupo F34, analisado através da curva ROC (**Figura 7**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,833, com intervalo de confiança de 95% de 0,786 a 0,873 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,9304$, com uma sensibilidade de 72,1% e especificidade de 84,2% dos pacientes com HCV.

Figura 7 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV



A **Tabela 8** demonstra o desempenho do marcador APRI, contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34.

Tabela 8 - Desempenho do marcador APRI nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤0,6536	≤0,6217	>0,4252	>0,8832	>1,3215	>0,6401	>0,9304
AUROC	0,786	0,659	0,616	0,765	0,898	0,804	0,833
Sensibilidade	93,5	93,5	87,8	66,7	93,7	71,9	72,1
Especificidade	50,2	50,2	38,3	77,7	86,7	75,3	84,2
LR+	1,88	1,67	1,42	2,99	7,03	2,91	4,56
LR-	0,13	0,53	0,32	0,43	0,072	0,37	0,33

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

2. Marcador FIB-4

a. Fibrose hepática grau 0 (F0)

Para este grupo foram analisados 46 (15,28%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau zero de fibrose (F0) e 255 (84,72%) pacientes que apresentaram fibrose graus 1, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,3/95,65 e 97,83%) e especificidades (90,2/95,29 e 97,25%) para diagnosticar grau zero de fibrose pelo marcador FIB-4 estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 9**).

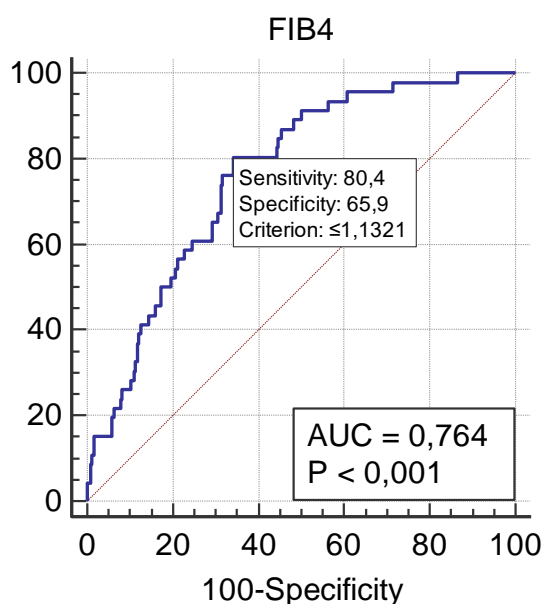
Tabela 9 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes para diagnosticar grau de fibrose zero no grupo F0 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,3%	≤1,431	-	79,2 - 97,6	49,80	43,5 - 56,1	1,82	1,6 - 2,1	0,17	0,07 - 0,4
95,65%	≤1,612	-	85,2 - 99,5	39,22	33,2 - 45,5	1,57	1,4 - 1,8	0,11	0,03 - 0,4
97,83%	≤2,009	-	88,5 - 99,9	28,63	23,2 - 34,6	1,37	1,3 - 1,5	0,076	0,01 - 0,5
Especificidade									
90,2%	≤0,637	26,09	14,3 - 41,1	-	85,9 - 93,6	2,66	1,4 - 4,9	0,82	0,7 - 1,0
95,29%	≤0,539	15,22	6,3 - 28,9	-	91,9 - 97,5	3,23	1,3 - 7,8	0,89	0,8 - 1,0
97,25%	≤0,503	15,22	6,3 - 28,9	-	94,4 - 98,9	5,54	2,0 - 15,1	0,87	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FIB-4 para ausência de fibrose no grupo FO, analisado através da curva ROC (**Figura 8**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,764, com intervalo de confiança de 95% de 0,712 a 0,811 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,1321$, com uma sensibilidade de 80,4% e especificidade de 65,9% dos pacientes com HCV.

Figura 8 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HCV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 120 (39,87%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 1 (F1) e 181 (60,13%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de cortes para diagnosticar grau de fibrose 1 utilizando marcador FIB-4, calculados pela curva ROC, quanto às maiores sensibilidades (90, 95 e 97,5%) e especificidades (90,06/95,03 e 97,24%) encontradas, estão apresentadas na **Tabela 10**.

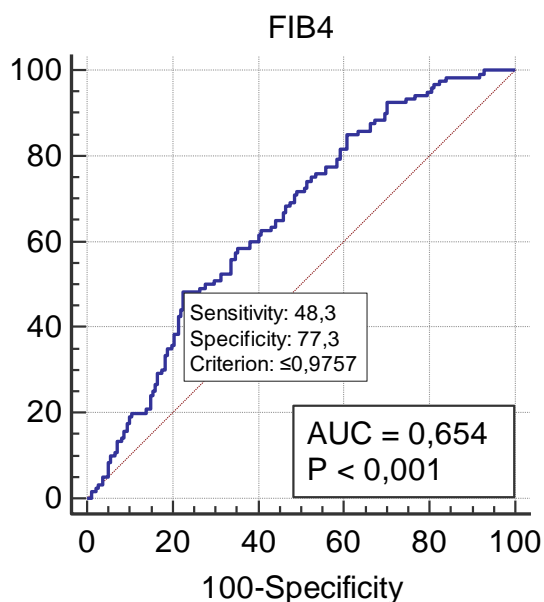
Tabela 10 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes para diagnosticar grau de fibrose 1 (F1) dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	≤2,095	-	83,2 - 94,7	30,39	23,8 - 37,6	1,29	1,2 - 1,4	0,33	0,2 - 0,6
95%	≤2,581	-	89,4 - 98,1	20,44	14,8 - 27,1	1,19	1,1 - 1,3	0,24	0,1 - 0,6
97,5%	≤2,758	-	92,9 - 99,5	17,68	12,4 - 24,0	1,18	1,1 - 1,3	0,14	0,04 - 0,5
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,06%	≤0,640	17,50	11,2 - 25,5	-	84,7 - 94,0	1,76	1,0 - 3,2	0,92	0,8 - 1,0
95,03%	≤0,515	5,00	1,9 - 10,6	-	90,8 - 97,7	1,01	0,4 - 2,8	1,00	0,9 - 1,1
97,24%	≤0,460	3,33	0,9 - 8,3	-	93,7 - 99,1	1,21	0,3 - 4,4	0,99	1,0 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FIB-4 em avaliar a presença de fibrose do grupo F1 analisado através da curva ROC (**Figura 9**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) 0,654, com intervalo de confiança de 95% de 0,597 a 0,707 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤0,9757, com uma sensibilidade de 48,3% e especificidade de 77,3% dos pacientes com HCV.

Figura 9 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com o fragmento hepático para avaliação da fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HCV



c. Fibrose hepática grau 2

Para este grupo foram analisados 74 (24,58%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 2 (F2) e 227 (75,42%) que apresentaram fibrose graus 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de cortes calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,54/94,59 e 97,3%) e especificidades (de 90,31/95,15 e 97,36%) encontradas para diagnosticar fibrose hepática grau 2 pelo marcador não invasivo FIB-4, estão apresentadas na **Tabela 11**.

Tabela 11 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes para diagnosticar grau de fibrose 2 dos pacientes com HCV

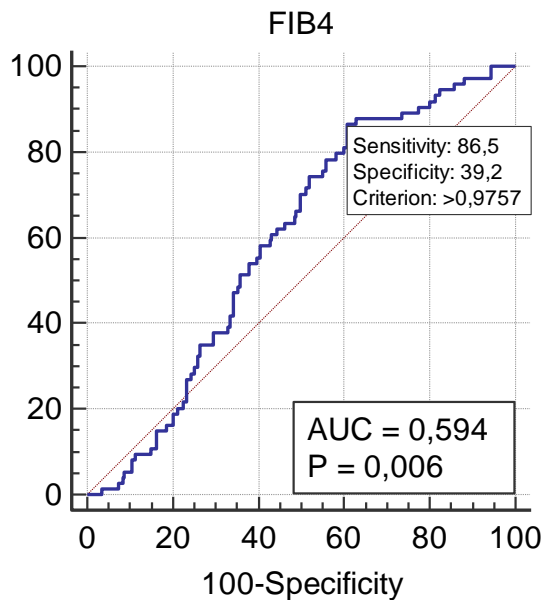
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,54%	>0,732	-	81,5 - 96,1	20,70	15,6 - 26,6	1,14	1,0 - 1,3	0,46	0,2 - 1,0
94,59%	>0,684	-	86,7 - 98,5	17,62	12,9 - 23,2	1,15	1,1 - 1,2	0,31	0,1 - 0,8
97,3%	>0,582	-	90,6 - 99,7	11,89	8,0 - 16,8	1,10	1,0 - 1,2	0,23	0,06 - 0,9
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI

90,31%	>3,406	5,41	1,5 - 13,3	-	85,7 - 93,8	0,56	0,2 - 1,6	1,05	1,0 - 1,1
95,15%	>4,574	1,35	0,03 - 7,3	-	91,5 - 97,6	0,28	0,04 - 2,1	1,04	1,0 - 1,1
97,36%	>5,377	0,00	0,0 - 4,9	-	94,3 - 99,0	0,00		1,03	1,0 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FIB-4 para a presença de fibrose do grupo F2 analisado através da curva ROC (**Figura 10**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,594, com intervalo de confiança de 95% de 0,537 a 0,650 e valor de $p=0,006$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,9757$, com uma sensibilidade de 86,5% e especificidade de 39,2% dos pacientes com HCV.

Figura 10 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 45 (14,95%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 3 (F3) e 256 (85,05%) que apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 4 nos pacientes com infecção crônica pelo HCV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto a sensibilidade (91,11/95,56 e 97,78%) e especificidade de (90,62/95,31 e 97,27%) para avaliar fibrose grau 3 pelo marcador FIB-4, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 12**).

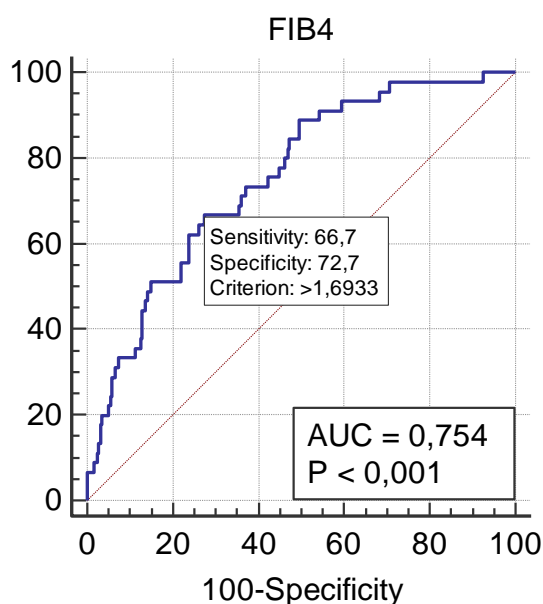
Tabela 12 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes para diagnosticar grau de fibrose 3 no grupo F3 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,11%	>1,109	-	78,8 - 97,5	45,70	39,5 - 52,0	1,68	1,5 - 1,9	0,19	0,08 - 0,5
95,56%	>0,872	-	84,9 - 99,5	31,64	26,0 - 37,7	1,40	1,3 - 1,6	0,14	0,04 - 0,6
97,78%	>0,835	-	88,2 - 99,9	29,30	23,8 - 35,3	1,38	1,3 - 1,5	0,076	0,01 - 0,5
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>2,674	33,33	20,0 - 49,0	-	86,4 - 93,9	3,56	2,0 - 6,2	0,74	0,6 - 0,9
95,31%	>3,547	20,00	9,6 - 34,6	-	92,0 - 97,6	4,27	1,9 - 9,5	0,84	0,7 - 1,0
97,27%	>4,574	11,11	3,7 - 24,1	-	94,4 - 98,9	4,06	1,3 - 12,2	0,91	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FIB-4 para a presença de fibrose do grupo F3 analisado através da curva ROC (**Figura 11**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,754, com intervalo de confiança de 95% de 0,701 a 0,802 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >1,6933, com uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 72,7%.

Figura 11 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV



e. Fibrose hepática grau 4

Para este grupo foram analisados 16 (5,32%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 4 (F4) e 285 (94,68%) que apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC para diagnosticar grau 4 de fibrose, quanto às maiores sensibilidades (87,5/93,75 e 100%) e especificidades (90,18/95,09 e 97,19%) encontradas pelo marcador FIB-4, estão apresentadas na **Tabela 13**.

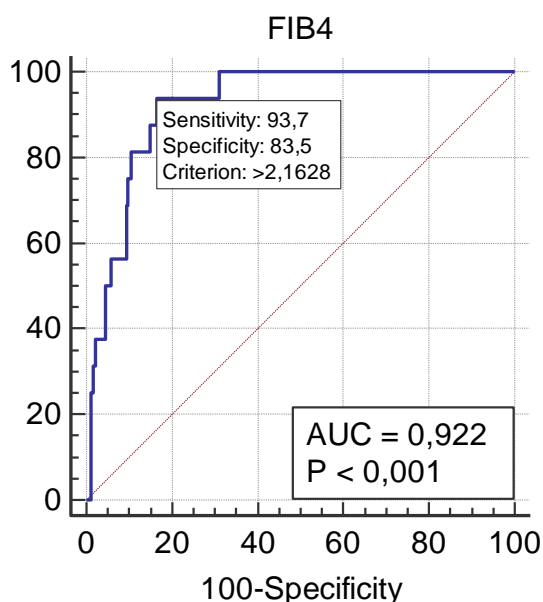
Tabela 13 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes para diagnosticar grau de fibrose 4 no grupo F4 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
87,5%	>2,169	-	61,7 - 98,4	83,51	78,7 - 87,6	5,31	3,9 - 7,3	0,15	0,04 - 0,5
93,75%	>2,162	-	69,8 - 99,8	83,51	78,7 - 87,6	5,68	4,3 - 7,6	0,075	0,01 - 0,5
100%	>1,588	-	79,4 - 100	68,77	63,0 - 74,1	3,20	2,7 - 3,8	0,00	
Especificidade									
90,18%	>2,637	75,00	47,6 - 92,7	-	86,1 - 93,4	7,63	4,9 - 12	0,28	0,1 - 0,6
95,09%	>3,546	50,00	24,7 - 75,3	-	91,9 - 97,3	10,18	5,0 - 20,7	0,53	0,3 - 0,9
97,19%	>4,343	37,50	15,2 - 64,6	-	94,5 - 98,8	13,36	5,3 - 33,9	0,64	0,4 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FIB-4 para avaliar a presença de fibrose do grupo F4, analisado através da curva ROC (**Figura 12**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,922, com intervalo de confiança de 95% de 0,885 a 0,949 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 2,1628$, com uma sensibilidade de 93,7% e especificidade de 83,5% nos pacientes com HCV.

Figura 12 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HCV



f. Fibrose hepática grau 2, 3 e 4 (F234)

Para este grupo foram analisados 135 (44,85%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático graus significativos de fibrose (F2, F3 e F4) e 166 (55,15%) que apresentaram fibrose graus 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,37/95,56 e 97,04%) e especificidades (90,36/95,18 e 99,4%) encontradas pelo FIB-4 em pacientes com HCV para diagnosticar fibrose significativa, estão apresentadas na **Tabela 14**.

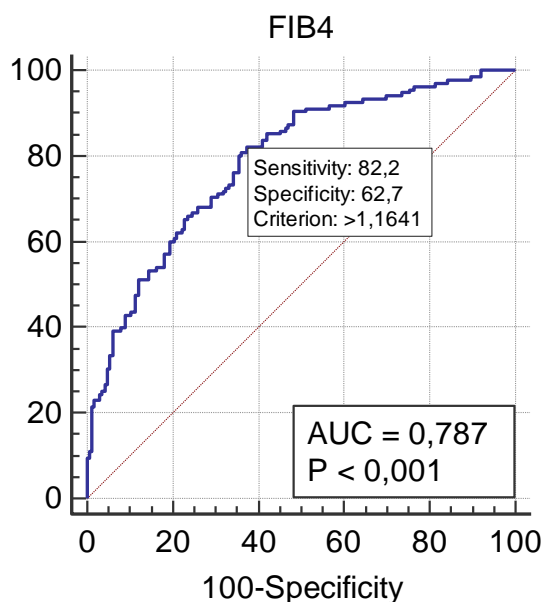
Tabela 14 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes para diagnosticar grau de fibrose significativa no grupo F234 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,37%	>0,975	-	84,1 - 94,8	51,81	43,9 - 59,6	1,88	1,6 - 2,2	0,19	0,1 - 0,3
95,56%	>0,691	-	90,6 - 98,4	24,70	18,3 - 32,0	1,27	1,2 - 1,4	0,18	0,08 - 0,4
97,04%	>0,621	-	92,6 - 99,2	18,67	13,1 - 25,4	1,19	1,1 - 1,3	0,16	0,06 - 0,4
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,36%	>2,009	42,96	34,5 - 51,8	-	84,8 - 94,4	4,46	2,7 - 7,4	0,63	0,5 - 0,7
95,18%	>2,569	26,67	19,4 - 35,0	-	90,7 - 97,9	5,53	2,7 - 11,5	0,77	0,7 - 0,9
99,4%	>4,343	9,63	5,2 - 15,9	-	96,7 - 100	15,9	2,1 - 120	0,91	0,9 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FIB-4 para a presença de fibrose do grupo F234 analisado através da curva ROC (**Figura 13**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,787, com intervalo de confiança de 95% de 0,736 a 0,832 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,1641$, com uma sensibilidade de 82,2% e especificidade de 62,7%.

Figura 13 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau significativo (F234) dos pacientes com HCV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 61 (20,27%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático graus avançados de fibrose (F3 e F4) e 240 (79,73%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1 e 2 nos pacientes com HCV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,16/95,08 e 96,72%) e especificidades (90,83/95 e 97,08%) encontradas pelo marcador FIB-4 para avaliar a presença de fibrose avançada, estão apresentadas na **Tabela 15**.

Tabela 15 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de cortes para diagnosticar grau de fibrose avançada no grupo F34 dos pacientes com HCV

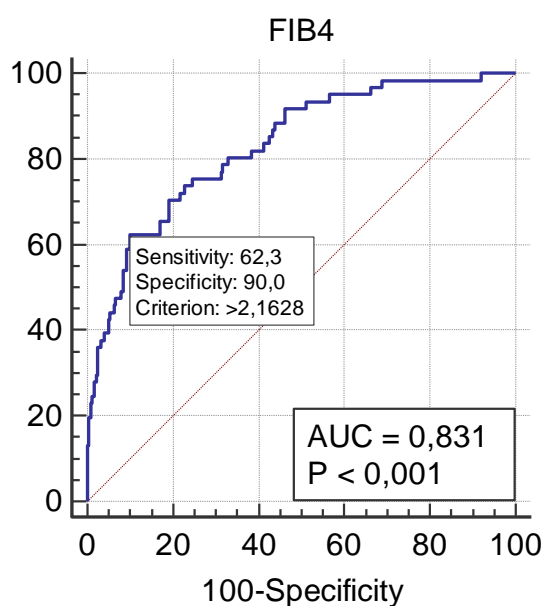
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,16%	>1,199	-	79,8 - 96,3	53,75	47,2 - 60,2	1,95	1,7 - 2,3	0,18	0,08 - 0,4
95,08%	>1,020	-	86,3 - 99,0	43,33	37,0 - 49,9	1,68	1,5 - 1,9	0,11	0,04 - 0,3
96,72%	>0,872	-	88,7 - 99,6	33,75	27,8 - 40,1	1,46	1,3 - 1,6	0,097	0,02 - 0,4

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,83%	>2,242	54,10	40,8 - 66,9	-	86,5 - 94,2	5,90	3,7 - 9,4	0,51	0,4 - 0,7
95%	>2,740	39,34	27,1 - 52,7	-	91,4 - 97,4	7,87	4,2 - 14,8	0,64	0,5 - 0,8
97,08%	>3,138	36,07	24,2 - 49,4	-	94,1 - 98,8	12,37	5,5 - 27,6	0,66	0,5 - 0,8

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FIB-4 no diagnóstico da presença de fibrose do grupo F34, analisado através da curva ROC (**Figura 14**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,831, com intervalo de confiança de 95% de 0,735 a 0,831 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 2,1628$, com uma sensibilidade de 62,3% e especificidade de 90%.

Figura 14 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV



A **Tabela 16** demonstra o desempenho do marcador FIB-4 contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34.

Tabela 16 - Desempenho do marcador FIB-4 nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤1,1321	≤0,9757	>0,9757	>1,6933	>2,1628	>1,1641	>2,1628
AUROC	0,764	0,654	0,594	0,754	0,922	0,787	0,831
Sensibilidade	80,4	48,3	86,5	66,7	93,7	82,2	62,3
Especificidade	65,9	77,3	39,2	72,7	83,5	62,7	90
LR+	2,36	2,13	1,42	2,44	5,68	2,20	6,23
LR-	0,30	0,67	0,34	0,46	0,078	0,28	0,42

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

3. Marcador FibroIndex

a. Fibrose hepática grau 0 (F0)

Para este grupo foram analisados 46 (15,28%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau zero de fibrose (F0) e 255 (84,72%) pacientes que apresentaram fibrose graus 1, 2, 3 e 4. Os pontos de corte, para avaliar grau zero de fibrose, calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,3/95,65 e 97,83%) e especificidades (90,2/95,29 e 97,25%) encontradas pelo marcador FibroIndex, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 17**).

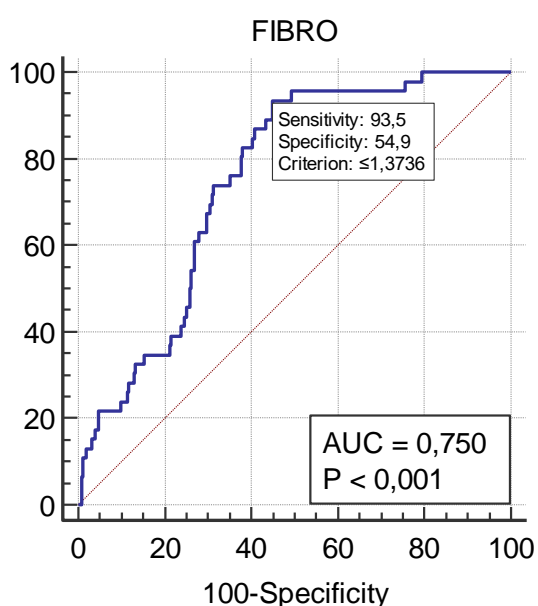
Tabela 17 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau zero de fibrose no grupo F0 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,3%	≤1,37243	-	79,2 - 97,6	54,90	48,6 - 61,1	2,02	1,7 - 2,4	0,16	0,06 - 0,4
95,65%	≤1,4545	-	85,2 - 99,5	50,59	44,3 - 56,9	1,94	1,7 - 2,2	0,086	0,02 - 0,3
97,83%	≤1,8602	-	88,5 - 99,9	24,31	19,2 - 30,1	1,29	1,2 - 1,4	0,089	0,01 - 0,6
Especificidade									
90,2%	≤0,75715	23,91	12,6 - 38,8	-	85,9 - 93,6	2,44	1,3 - 4,6	0,84	0,7 - 1,0
95,29%	≤0,6253	21,74	10,9 - 36,4	-	91,9 - 97,5	4,62	2,1 - 10,1	0,82	0,7 - 1,0
97,25%	≤0,42746	13,04	4,9 - 26,3	-	94,4 - 98,9	4,75	1,7 - 13,5	0,89	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FibroIndex do grupo FO para a ausência de fibrose, analisado através da curva ROC (**Figura 15**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,750, com intervalo de confiança de 95% de 0,698 a 0,798 e valor de $p < 0,0001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,3736$, com uma sensibilidade de 93,48% e especificidade de 54,90% nos pacientes com HCV.

Figura 15 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com o fragmento hepático no grupo sem fibrose (FO) dos pacientes com HCV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 120 (39,87%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau 1 de fibrose (F1) e 181 (60,13%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 2, 3 e 4 nos pacientes com HCV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90/95 e 97,5%) e especificidades (90,06/95,03 e 97,24%) encontradas pelo marcador FibroIndex, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 18**).

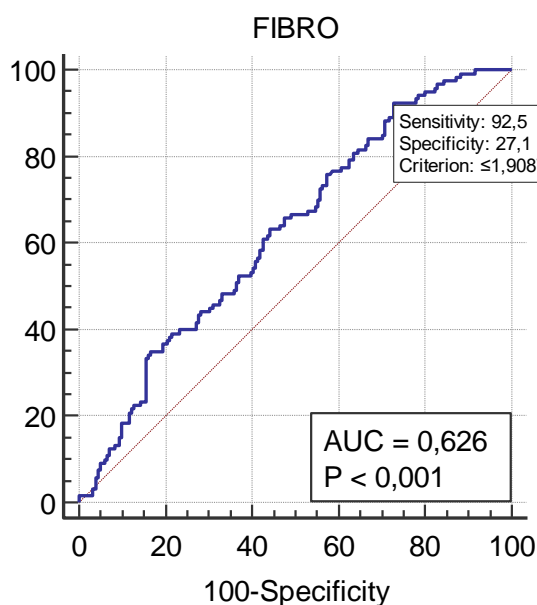
Tabela 18 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau de fibrose no grupo F1 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	≤1,88135	-	83,2 - 94,7	27,07	20,7 - 34,2	1,23	1,1 - 1,4	0,37	0,2 - 0,7
95%	≤2,0649	-	89,4 - 98,1	19,89	14,3 - 26,5	1,19	1,1 - 1,3	0,25	0,1 - 0,6
97,5%	≤2,20196	-	92,9 - 99,5	15,47	10,5 - 21,6	1,15	1,1 - 1,2	0,16	0,05 - 0,5
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,06%	≤0,81398	18,33	11,9 - 26,4	-	84,7 - 94,0	1,84	1,0 - 3,3	0,91	0,8 - 1,0
95,03%	≤0,5593	9,17	4,7 - 15,8	-	90,8 - 97,7	1,84	0,8 - 4,3	0,96	0,9 - 1,0
97,24%	≤0,3732	1,67	0,2 - 5,9	-	93,7 - 99,1	0,60	0,1 - 3,1	1,01	1,0 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose do marcador não invasivo FibroIndex do grupo F1 analisado através da curva ROC (**Figura 16**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,626, com intervalo de confiança de 95% de 0,569 a 0,681 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,9087$, com uma sensibilidade de 92,5% e especificidade de 27,07%.

Figura 16 - Curva ROC com o desempenho do FibroIndex comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HCV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 74 (24,58%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau 2 de fibrose (F2) e 227 (75,42%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 3 e 4 nos pacientes com HCV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC, para avaliar grau 2 de fibrose, quanto às maiores sensibilidades (90,54/95,95 e 97,3%) e especificidades (90,31/95,15 e 97,36%) encontradas pelo marcador FibroIndex, estão apresentadas na **Tabela 19**.

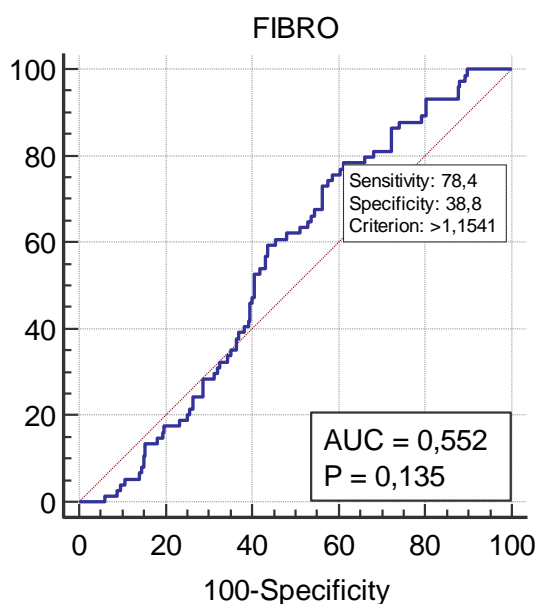
Tabela 19 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 2 de fibrose no grupo F2 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,54%	>0,903	-	81,5 - 96,1	19,82	14,8 - 25,6	1,13	1,0 - 1,2	0,48	0,2 - 1,0
95,95%	>0,718	-	88,6 - 99,2	12,33	8,4 - 17,3	1,09	1,0 - 1,2	0,33	0,1 - 1,0
97,3%	>0,698	-	90,6 - 99,7	11,89	8,0 - 16,8	1,10	1,0 - 1,2	0,23	0,06 - 0,9
Especificidade									
90,31%	>2,259	4,05	0,8 - 11,4	-	85,7 - 93,8	0,42	0,1 - 1,4	1,06	1,0 - 1,1
95,15%	>2,595	0,00	0,0 - 4,9	-	91,5 - 97,6	0,00		1,05	1,0 - 1,1
97,36%	>2,742	0,00	0,0 - 4,9	-	94,3 - 99,0	0,00		1,03	1,0 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória de fibrose grau 2 pelo marcador não invasivo FibroIndex, analisado através da curva ROC (**Figura 17**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,552, com intervalo de confiança de 95% de 0,494 a 0,609 e valor de $p=0,135$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,1541$, com uma sensibilidade de 78,38% e especificidade de 38,77% nos pacientes com HCV.

Figura 17 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 45 (14,95%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático, grau 3 de fibrose (F3) e 256 (85,05%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC, para avaliar fibrose grau 3 pelo marcador FibroIndex, quanto às maiores sensibilidades (90,11/95,56 e 97,78%) e especificidades encontradas (90,23/95,31 e 97,27%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 20**).

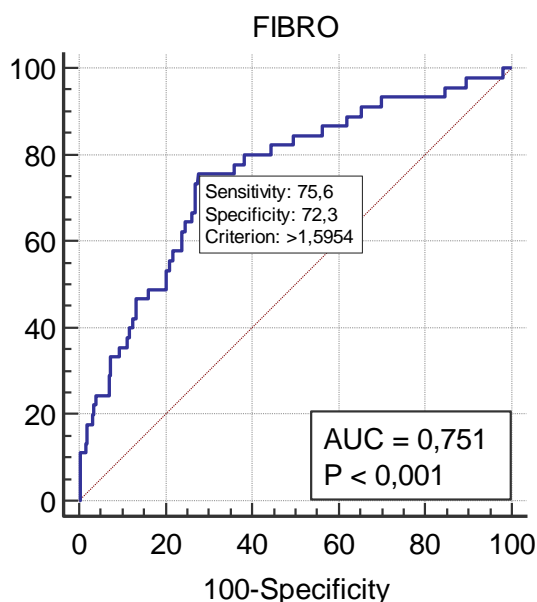
Tabela 20 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 3 de fibrose no grupo F3 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,11%	>1,0898	-	78,8 - 97,5	34,77	28,9 - 40,9	1,40	1,2 - 1,6	0,26	0,10 - 0,7
95,56%	>0,8209	-	84,9 - 99,5	15,23	11,1 - 20,2	1,13	1,0 - 1,2	0,29	0,07 - 1,2
97,78%	>0,6966	-	88,2 - 99,9	10,55	7,1 - 15,0	1,09	1,0 - 1,2	0,21	0,03 - 1,5
Especificidade									
90,23%	>2,0685	35,56	21,9 - 51,2	-	85,9 - 93,6	3,64	2,1 - 6,3	0,71	0,6 - 0,9
95,31%	>2,27083	24,44	12,9 - 39,5	-	92,0 - 97,6	5,21	2,5 - 11,1	0,79	0,7 - 0,9
97,27%	>2,421	17,78	8,0 - 32,1	-	94,4 - 98,9	6,50	2,5 - 17,0	0,85	0,7 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FibroIndex, no grupo F3 para a presença de fibrose, analisado através da curva ROC (**Figura 18**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,751, com intervalo de confiança de 95% de 0,699 a 0,799 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,5954$, com uma sensibilidade de 75,56% e especificidade de 72,27%.

Figura 18 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 16 (5,32%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 4 (F4) e 285 (94,68%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 3 nos pacientes com HCV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (87,5/93,75 e 100%) e especificidades (90,18/95,09 e 97,19%) encontradas pelo marcador FibroIndex, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 21**).

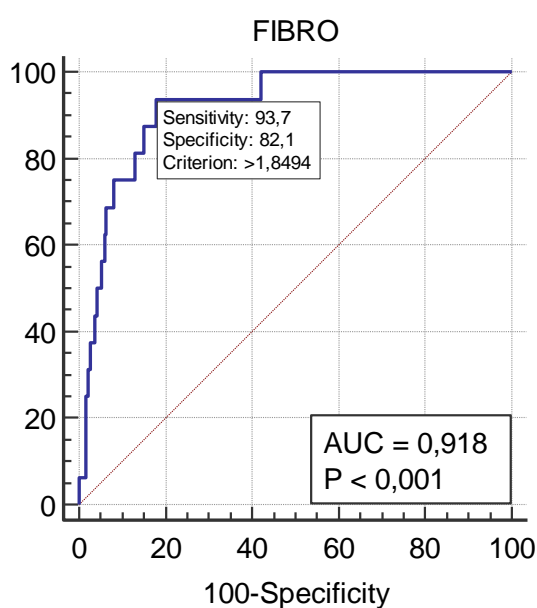
Tabela 21 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau de fibrose avançada no grupo F4 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
87,5%	>1,911	-	61,7 - 98,4	84,91	80,2 - 88,9	5,80	4,2 - 8,1	0,15	0,04 - 0,5
93,75%	>1,8494	-	69,8 - 99,8	82,11	77,2 - 86,4	5,24	4,0 - 6,9	0,076	0,01 - 0,5
100%	>1,408	-	79,4 - 100	57,89	51,9 - 63,7	2,37	2,1 - 2,7	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,18%	>2,0771	75,00	47,6 - 92,7	-	86,1 - 93,4	7,63	4,9 - 12,0	0,28	0,1 - 0,6
95,09%	>2,2909	50,00	24,7 - 75,3	-	91,9 - 97,3	10,18	5,0 - 20,7	0,53	0,3 - 0,9
97,19%	>2,453	37,50	15,2 - 64,6	-	94,5 - 98,8	13,36	5,3 - 33,9	0,64	0,4 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FibroIndex para a presença de fibrose do grupo F4, analisado através da curva ROC (**Figura 19**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,918, com intervalo de confiança de 95% de 0,881 a 0,946 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,8494$, com uma sensibilidade de 93,75% e especificidade de 82,11%.

Figura 19 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HCV



f. Fibrose hepática grau 2, 3 e 4 (F234)

Para este grupo foram analisados 135 (44,85%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático graus significativos de fibrose (F2, F3 e F4) e 166 (55,15%) que apresentaram fibrose nos graus 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,37/95,56 e 97,04%) e especificidades (90,36/95,18 e 97,59%) encontradas pelo marcador FibroIndex, estão apresentadas na **Tabela 22**.

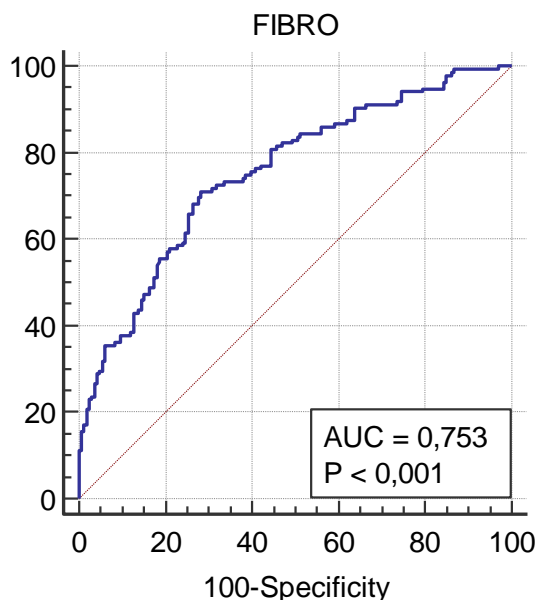
Tabela 22 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau significativo de fibrose no grupo F234 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,37%	>1,0028	-	84,1 - 94,8	36,14	28,8 - 44,0	1,42	1,2 - 1,6	0,27	0,2 - 0,5
95,56%	>0,7361	-	90,6 - 98,4	15,66	10,5 - 22,1	1,13	1,1 - 1,2	0,28	0,1 - 0,7
97,04%	>0,69839	-	92,6 - 99,2	15,06	10,0 - 21,4	1,14	1,1 - 1,2	0,20	0,07 - 0,6
Especificidade									
90,36%	>1,8351	37,78	29,6 - 46,5	-	84,8 - 94,4	3,92	2,3 - 6,6	0,69	0,6 - 0,8
95,18%	>1,9986	29,63	22,1 - 38,1	-	90,7 - 97,9	6,15	3,0 - 12,7	0,74	0,7 - 0,8
97,59%	>2,1821	22,96	16,2 - 31,0	-	93,9 - 99,3	9,53	3,4 - 26,3	0,79	0,7 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FibroIndex em avaliar a presença de fibrose significativa do grupo F234, analisado através da curva ROC, (Figura 20) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,753, com intervalo de confiança de 95% de 0,701 a 0,801 e $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >1,3736, com uma sensibilidade de 71,11% e especificidade de 71,69% nos pacientes com HCV.

Figura 20 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose graus 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HCV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 61 (20,27%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau avançado de fibrose 3 e 4 (F34) e 240 (79,73%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,16/95,08 e 96,72%) e especificidades (90, 95 e 97,08%) encontradas pelo marcador FibroIndex, estão apresentadas na **Tabela 23**.

Tabela 23 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau de fibrose avançada no grupo F34 dos pacientes com HCV

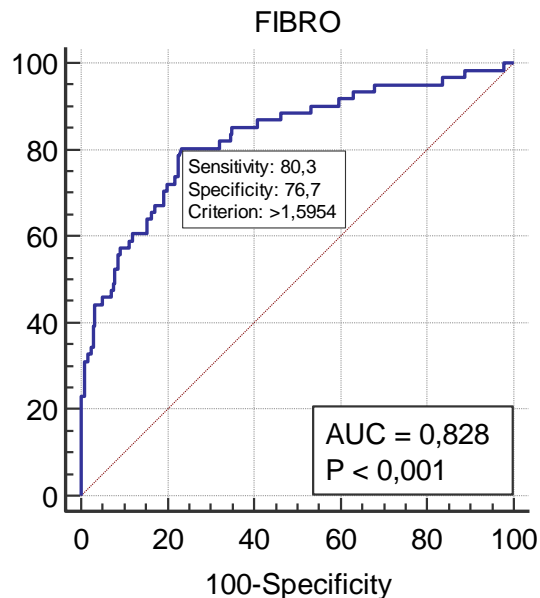
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,16%	>1,195	-	79,8 - 96,3	46,67	40,2 - 53,2	1,69	1,5 - 2,0	0,21	0,10 - 0,5
95,08%	>1,035	-	86,3 - 99,0	32,08	26,2 - 38,4	1,40	1,3 - 1,6	0,15	0,05 - 0,5
96,72%	>0,820	-	88,7 - 99,6	16,25	11,8 - 21,5	1,15	1,1 - 1,2	0,20	0,05 - 0,8

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	>1,907	57,38	44,1 - 70,0	-	85,5 - 93,5	5,74	3,7 - 8,9	0,47	0,4 - 0,6
95%	>2,077	45,90	33,1 - 59,2	-	91,4 - 97,4	9,18	5,0 - 17,0	0,57	0,5 - 0,7
97,08%	>2,201	39,34	27,1 - 52,7	-	94,1 - 98,8	13,49	6,1 - 29,8	0,62	0,5 - 0,8

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FibroIndex para avaliar a presença de fibrose avançada do grupo F34, analisado através da curva ROC (**Figura 21**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,828, com intervalo de confiança de 95% de 0,780 a 0,869 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,5954$, com uma sensibilidade de 80,33% e especificidade de 76,67%.

Figura 21 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV



A **Tabela 24** demonstra o desempenho do marcador FibroIndex contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de

verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34.

Tabela 24 - Desempenho do marcador FibroIndex nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤1,3736	≤1,9087	>1,1541	>1,5954	>1,8494	>1,3736	>1,5954
AUROC	0,750	0,626	0,552	0,751	0,918	0,753	0,828
Sensibilidade	93,48	92,50	78,38	75,56	93,75	71,11	80,33
Especificidade	54,90	27,07	38,77	72,27	82,11	71,69	76,67
LR+	2,07	1,27	1,28	2,72	5,24	2,51	3,44
LR-	0,12	0,28	0,56	0,34	0,076	0,40	0,26

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

4. Marcador Forns

a. Fibrose hepática grau 0 (F0)

Para este grupo foram analisados 46 (15,28%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau zero de fibrose (F0) e 255 (84,72%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 1, 2, 3 e 4 nos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às sensibilidades (91,3/95,65 e 97,83%) e especificidades (90,2/95,29 e 97,25%) para diagnosticar grau de fibrose zero pelo marcador Forns, estão apresentadas na **Tabela 25**.

Tabela 25 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau zero de fibrose no grupo F0 dos pacientes com HCV

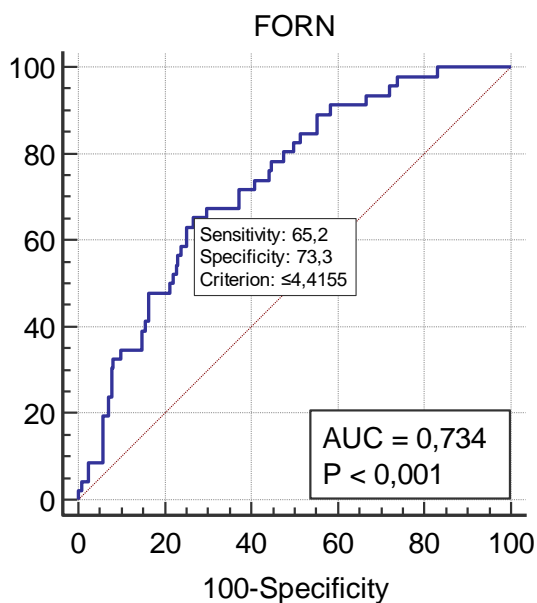
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,3%	≤5,868	-	79,2 - 97,6	41,57	35,5 - 47,9	1,56	1,4 - 1,8	0,21	0,08 - 0,5
95,65%	≤6,546	-	85,2 - 99,5	27,84	22,4 - 33,8	1,33	1,2 - 1,5	0,16	0,04 - 0,6
97,83%	≤6,719	-	88,5 - 99,9	26,27	21,0 - 32,1	1,33	1,2 - 1,4	0,083	0,01 - 0,6
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI

90,2%	$\leq 3,056$	34,78	21,4 - 50,2	-	85,9 - 93,6	3,55	2,1 - 6,1	0,72	0,6 - 0,9
95,29%	$\leq 2,400$	8,70	2,4 - 20,8	-	91,9 - 97,5	1,85	0,6 - 5,5	0,96	0,9 - 1,1
97,25%	$\leq 2,183$	8,70	2,4 - 20,8	-	94,4 - 98,9	3,17	1,0 - 10,4	0,94	0,9 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo Forns para avaliar a ausência de fibrose do grupo FO, analisado através da curva ROC (**Figura 22**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,734, com intervalo de confiança de 95% de 0,680 a 0,783 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 4,4154$, com uma sensibilidade de 65,22% e especificidade de 73,33%.

Figura 22 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com o fragmento hepático no grupo sem fibrose (F0) dos pacientes com HCV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 120 (39,87%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 1 (F1) e 181 (60,13%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90, 95 e 97,5%) e especificidades (90,06/95,03 e 97,24%) encontradas pelo marcador Forns, estão apresentadas na **Tabela 26**.

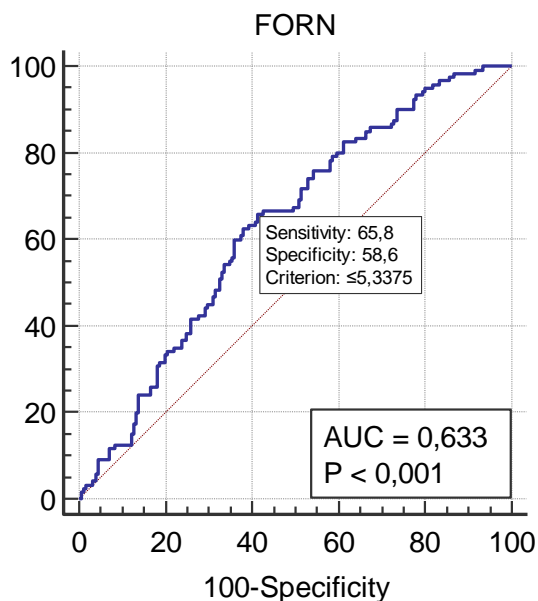
Tabela 26 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 1 de fibrose no grupo F1 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	≤6,834	-	83,2 - 94,7	26,52	20,2 - 33,6	1,22	1,1 - 1,4	0,38	0,2 - 0,7
95%	≤7,272	-	89,4 - 98,1	19,89	14,3 - 26,5	1,19	1,1 - 1,3	0,25	0,1 - 0,6
97,5%	≤7,682	-	92,9 - 99,5	14,36	9,6 - 20,3	1,14	1,1 - 1,2	0,17	0,05 - 0,6
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,06%	≤2,895	12,50	7,2 - 19,8	-	84,7 - 94,0	1,26	0,7 - 2,4	0,97	0,9 - 1,1
95,03%	≤2,481	9,17	4,7 - 15,8	-	90,8 - 97,7	1,84	0,8 - 4,3	0,96	0,9 - 1,0
97,24%	≤1,907	3,33	0,9 - 8,3	-	93,7 - 99,1	1,21	0,3 - 4,4	0,99	1,0 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo Forns para a presença de fibrose do grupo F1, analisado através da curva ROC (**Figura 23**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,633, com intervalo de confiança de 95% de 0,576 a 0,688 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤5,3375, com uma sensibilidade de 65,83% e especificidade de 58,56% nos pacientes com HCV.

Figura 23 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HCV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 74 (24,58%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 2 (F2) e 227 (75,42%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,54/95,95 e 97,3%) e especificidades (90,75/95,15 e 97,36%) encontradas pelo marcador Forns, estão apresentadas na **Tabela 27**.

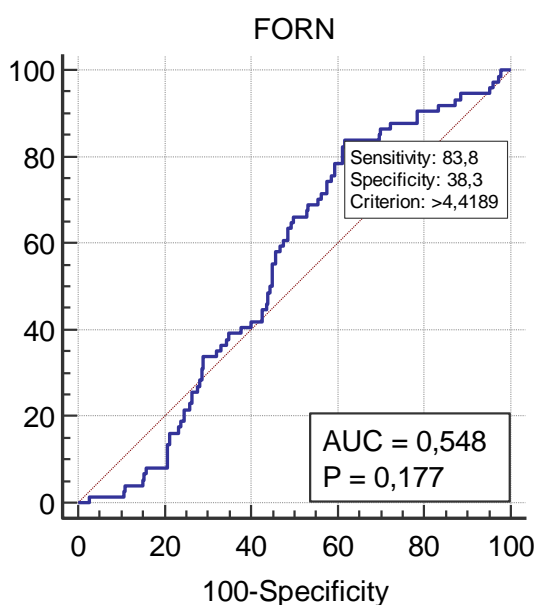
Tabela 27 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 2 de fibrose no grupo F2 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,54%	>3,446	-	81,5 - 96,1	21,59	16,4 - 27,5	1,15	1,0 - 1,3	0,44	0,2 - 0,9
95,95%	>2,387	-	88,6 - 99,2	4,85	2,4 - 8,5	1,01	1,0 - 1,1	0,84	0,2 - 2,9
97,3%	>2,183	-	90,6 - 99,7	3,96	1,8 - 7,4	1,01	1,0 - 1,1	0,68	0,2 - 3,1
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,75%	>7,946	1,35	0,03 - 7,3	-	86,2 - 94,2	0,15	0,02 - 1,1	1,09	1,0 - 1,1
95,15%	>8,560	1,35	0,03 - 7,3	-	91,5 - 97,6	0,28	0,04 - 2,1	1,04	1,0 - 1,1
97,36%	>9,169	1,35	0,03 - 7,3	-	94,3 - 99,0	0,51	0,06 - 4,2	1,01	1,0 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo Forns para a presença de fibrose do grupo F2, analisado através da curva ROC (**Figura 24**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,548, com intervalo de confiança de 95% de 0,489 a 0,605 e valor de $p=0,177$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>4,4189$, com uma sensibilidade de 83,78% e especificidade de 38,33% nos pacientes com HCV.

Figura 28 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 45 (14,95%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 3 (F3) e 256 (85,05%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,11/95,56 e 97,78%) e especificidades (90,23/95,31 e 97,27%) encontradas pelo marcador Forns, estão apresentadas na **Tabela 28**.

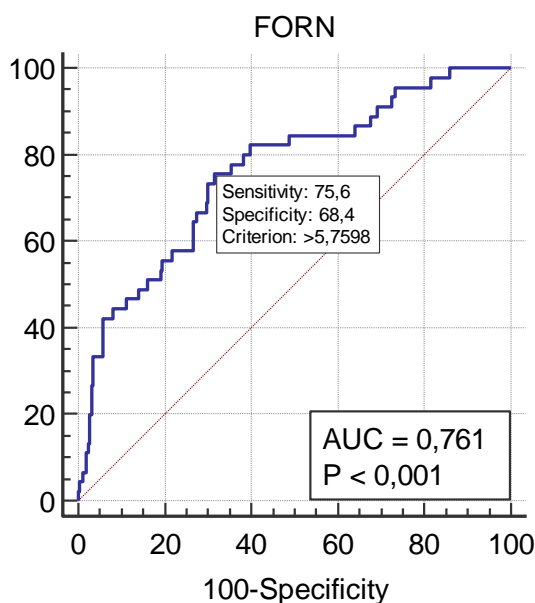
Tabela 28 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 3 de fibrose no grupo F3 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,11%	>4,105	-	78,8 - 97,5	30,86	25,3 - 36,9	1,32	1,2 - 1,5	0,29	0,1 - 0,7
95,56%	>3,806	-	84,9 - 99,5	26,56	21,3 - 32,4	1,30	1,2 - 1,4	0,17	0,04 - 0,7
97,78%	>3,280	-	88,2 - 99,9	18,36	13,8 - 23,7	1,20	1,1 - 1,3	0,12	0,02 - 0,9
Especificidade									
90,23%	>7,233	44,44	29,6 - 60,0	-	85,9 - 93,6	4,55	2,8 - 7,5	0,62	0,5 - 0,8
95,31%	>7,773	33,33	20,0 - 49,0	-	92,0 - 97,6	7,11	3,6 - 14,2	0,70	0,6 - 0,9
97,27%	>8,320	20,00	9,6 - 34,6	-	94,4 - 98,9	7,31	2,9 - 18,6	0,82	0,7 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo Forns para a presença de fibrose do grupo F3, analisado através da curva ROC (**Figura 25**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,761, com intervalo de confiança de 95% de 0,709 a 0,808 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >5,7598, com uma sensibilidade de 75,56% e especificidade de 68,36%.

Figura 25 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 16 (5,32%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 4 (F4) e 285 (94,68%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (87,5/93,75 e 100%) e especificidades (90,18/95,09 e 97,19%) encontradas pelo marcador Forns, estão apresentadas na **Tabela 29**.

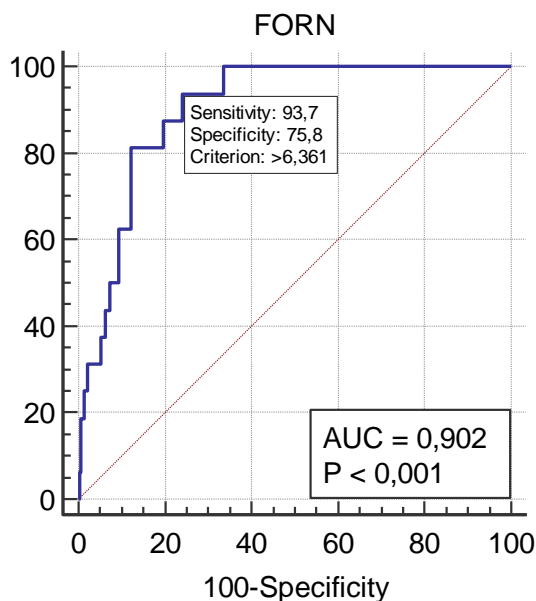
Tabela 29 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 4 de fibrose no grupo F4 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
87,5%	>6,6651	-	61,7 - 98,4	80,35	75,3 - 84,8	4,45	3,3 - 6,0	0,16	0,04 - 0,6
93,75%	>6,360	-	69,8 - 99,8	75,79	70,4 - 80,6	3,87	3,0 - 4,9	0,082	0,01 - 0,6
100%	>5,783	-	79,4 - 100	66,32	60,5 - 71,8	2,97	2,5 - 3,5	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,18%	>7,402	62,50	35,4 - 84,8	-	86,1 - 93,4	6,36	3,8 - 10,7	0,42	0,2 - 0,8
95,09%	>8,123	31,25	11,0 - 58,7	-	91,9 - 97,3	6,36	2,6 - 15,5	0,72	0,5 - 1,0
97,19%	>8,482	31,25	11,0 - 58,7	-	94,5 - 98,8	11,13	4,1 - 30,2	0,71	0,5 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose pelo marcador não invasivo Forns do grupo F4, analisado através da curva ROC, (**Figura 26**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,902, com intervalo de confiança de 95% de 0,862 a 0,933 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >6,3609, com uma sensibilidade de 93,75% e especificidade de 75,79% nos pacientes com HCV.

Figura 26 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HCV



f. Fibrose hepática grau 2, 3 e 4 (F234)

Para este grupo foram analisados 135 (44,85%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático graus significativos de fibrose (F2, F3 e F4) e 166 (55,15%) que apresentaram fibrose nos graus 0 e 1 nos pacientes com HCV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,37/95,56 e 97,04%) e especificidades (90,36/95,18 e 97,59%) encontradas pelo marcador Forns, estão apresentadas na **Tabela 30**.

Tabela 30 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau de fibrose significativo do grupo F234 dos pacientes com HCV

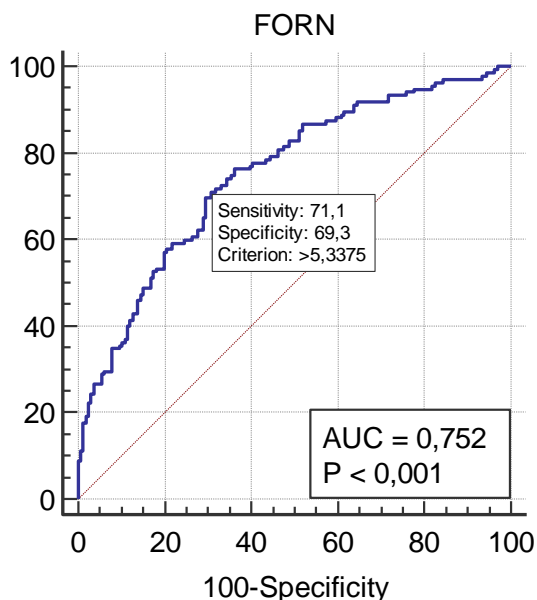
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,37%	>3,862	-	84,1 - 94,8	36,14	28,8 - 44,0	1,42	1,2 - 1,6	0,27	0,2 - 0,5
95,56%	>3,000	-	90,6 - 98,4	18,07	12,5 - 24,8	1,17	1,1 - 1,3	0,25	0,1 - 0,6
97,04%	>2,837	-	92,6 - 99,2	15,66	10,5 - 22,1	1,15	1,1 - 1,2	0,19	0,07 - 0,5

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,36%	>6,777	35,56	27,5 - 44,2	-	84,8 - 94,4	3,69	2,2 - 6,2	0,71	0,6 - 0,8
95,18%	>7,236	26,67	19,4 - 35,0	-	90,7 - 97,9	5,53	2,7 - 11,5	0,77	0,7 - 0,9
97,59	>7,507	22,22	15,5 - 30,2	-	93,9 - 99,3	9,22	3,3 - 25,5	0,80	0,7 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo Forns para avaliar a presença de fibrose do grupo F234, analisado através da curva ROC (**Figura 27**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,752, com intervalo de confiança de 95% de 0,699 a 0,799 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 5,3375$, com uma sensibilidade de 71,11% e especificidade de 69,28%.

Figura 27 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HCV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4

Para este grupo foram analisados 61 (20,27%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau avançado de fibrose (F3 e F4) e 240 (79,73%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,16/95,08 e 98,36%) e especificidades (90, 95 e 97,08%) encontradas pelo marcador Forns, estão apresentadas na **Tabela 31**.

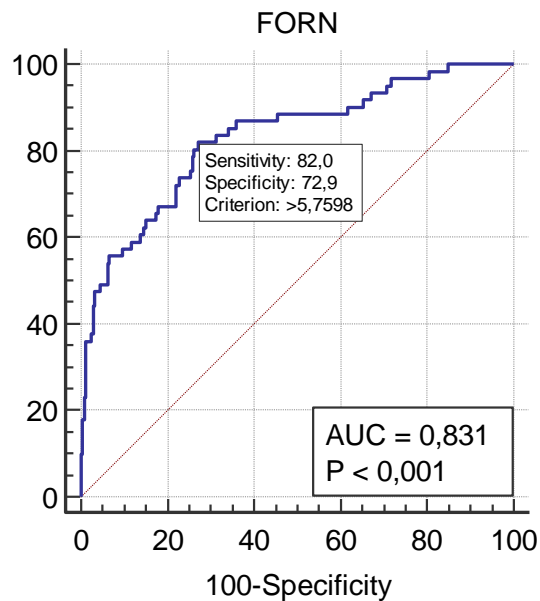
Tabela 31 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau avançado de fibrose no grupo F34 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,16%	>4,415	-	79,8 - 96,3	38,33	32,2 - 44,8	1,46	1,3 - 1,7	0,26	0,1 - 0,6
95,08%	>3,862	-	86,3 - 99,0	29,17	23,5 - 35,4	1,34	1,2 - 1,5	0,17	0,05 - 0,5
98,36%	>3,280	-	91,2 - 100,0	19,58	14,8 - 25,2	1,22	1,1 - 1,3	0,084	0,01 - 0,6
Especificidade									
90%	>6,865	57,38	44,1 - 70,0	-	85,5 - 93,5	5,74	3,7 - 8,9	0,47	0,4 - 0,6
95%	>7,272	49,18	36,1 - 62,3	-	91,4 - 97,4	9,84	5,4 - 18,1	0,53	0,4 - 0,7
97,08%	>7,507	44,26	31,5 - 57,6	-	94,1 - 98,8	15,18	6,9 - 33,2	0,57	0,5 - 0,7

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo Forns para a presença de fibrose do grupo F34, analisado através da curva ROC (**Figura 28**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,831, com intervalo de confiança de 95% de 0,783 a 0,871 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 5,7598$, com uma sensibilidade de 81,97% e especificidade de 72,92%.

Figura 28 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV



A **Tabela 32** demonstra o desempenho do marcador Forns contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34.

Tabela 32 - Desempenho do marcador Forns nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤4,4154	≤5,3375	>4,4189	>5,7598	>6,3609	>5,3375	>5,7598
AUROC	0,734	0,633	0,548	0,761	0,902	0,752	0,831
Sensibilidade	65,22	65,83	83,78	75,56	93,75	71,11	81,97
Especificidade	73,33	58,56	38,33	68,36	75,79	69,28	72,92
LR+	2,45	1,59	1,36	2,39	3,87	2,31	3,03
LR-	0,47	0,58	0,42	0,36	0,082	0,42	0,25

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

5. Marcador GUCI

a. Fibrose hepática grau 0 (F0)

Para este grupo foram analisados 46 (15,28%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau zero de fibrose (F0) e 255 (84,72%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 1, 2, 3 e 4 nos pacientes com HCV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,3/95,65 e 97,83%) e especificidades (90,2/95,29 e 97,25%) encontradas pelo marcador GUCI estão apresentadas na **Tabela 33**.

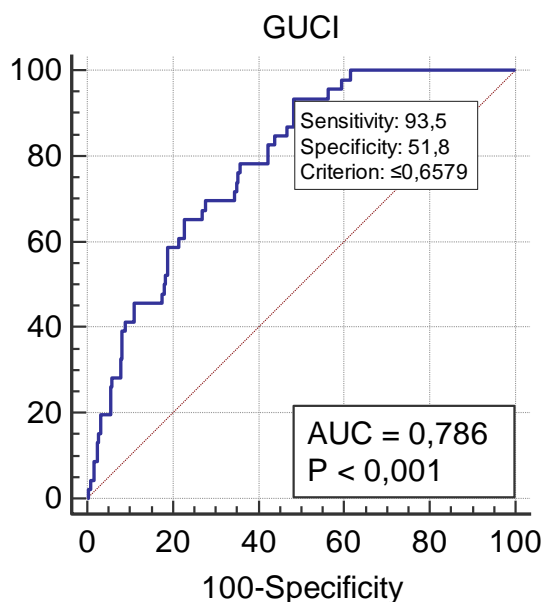
Tabela 33 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau zero de fibrose no grupo F0 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,3%	≤0,653	-	79,2 - 97,6	51,76	45,4 - 58,0	1,89	1,6 - 2,2	0,17	0,07 - 0,4
95,65%	≤0,758	-	85,2 - 99,5	40,39	34,3 - 46,7	1,60	1,4 - 1,8	0,11	0,03 - 0,4
97,83%	≤0,804	-	88,5 - 99,9	38,43	32,4 - 44,7	1,59	1,4 - 1,8	0,057	0,008 - 0,4
Especificidade									
90,2%	≤0,324	41,30	27,0 - 56,8	-	85,9 - 93,6	4,21	2,5 - 7,0	0,65	0,5 - 0,8
95,29%	≤0,265	19,57	9,4 - 33,9	-	91,9 - 97,5	4,16	1,9 - 9,3	0,84	0,7 - 1,0
97,25%	≤0,205	15,22	6,3 - 28,9	-	94,4 - 98,9	5,54	2,0 - 15,1	0,87	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo GUCI para avaliar a ausência de fibrose do grupo FO analisado através da curva ROC (**Figura 29**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,786, com intervalo de confiança de 95% de 0,736 a 0,831 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤0,6579, com uma sensibilidade de 93,5% e especificidade de 51,8%.

Figura 29 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo sem fibrose (F0) dos pacientes com HCV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 120 (39,87%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 1 (F1) e 181 (60,13%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90, 95 e 97,5%) e especificidades (90,06/95,03 e 97,24%) encontradas pelo marcador GUCI, estão apresentadas na **Tabela 34**.

Tabela 34 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 1 de fibrose no grupo F1 dos pacientes com HCV

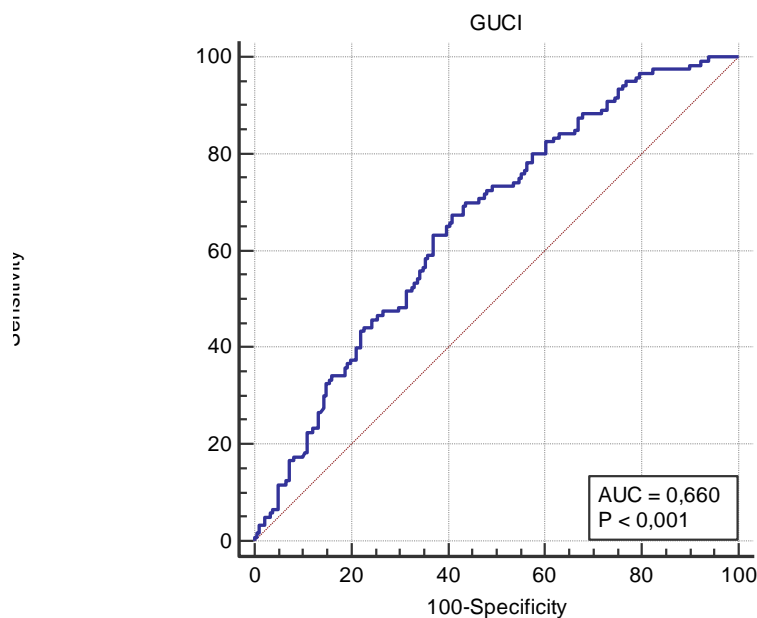
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	≤1,173	-	83,2 - 94,7	27,07	20,7 - 34,2	1,23	1,1 - 1,4	0,37	0,2 - 0,7
95%	≤1,556	-	89,4 - 98,1	20,99	15,3 - 27,7	1,20	1,1 - 1,3	0,24	0,1 - 0,5
97,5%	≤2,334	-	92,9 - 99,5	9,94	6,0 - 15,3	1,08	1,0 - 1,1	0,25	0,08 - 0,8

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,06%	≤0,309	17,50	11,2 - 25,5	-	84,7 - 94,0	1,76	1,0 - 3,2	0,92	0,8 - 1,0
95,03%	≤0,267	11,67	6,5 - 18,8	-	90,8 - 97,7	2,35	1,0 - 5,2	0,93	0,9 - 1,0
97,24%	≤0,204	5,00	1,9 - 10,6	-	93,7 - 99,1	1,81	0,6 - 5,8	0,98	0,9 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo GUCI para avaliar a presença de fibrose do grupo F1, analisado através da curva ROC (**Figura 30**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,660, com intervalo de confiança de 95% de 0,603 a 0,713 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,6172$, com uma sensibilidade de 67,5% e especificidade de 59,12% nos pacientes com HCV.

Figura 30 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HCV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 74 (24,58%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 2 (F2) e 227 (75,42%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,54/95,95 e 97,3%) e especificidades (90,31/95,15 e 97,36%) encontradas pelo marcador GUCI, estão apresentadas na **Tabela 35**.

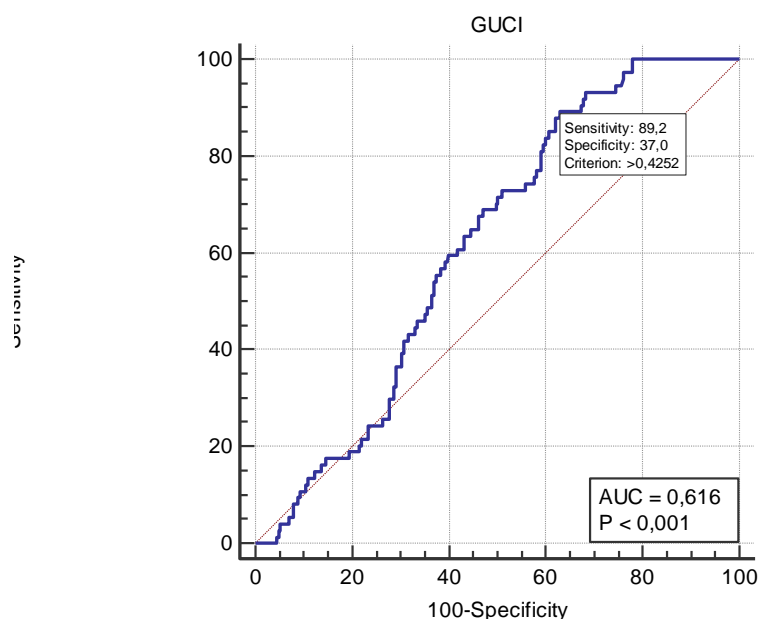
Tabela 35 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 2 de fibrose no grupo F2 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,54%	>0,408	-	81,5 - 96,1	32,60	26,5 - 39,1	1,34	1,2 - 1,5	0,29	0,1 - 0,6
95,95%	>0,343	-	88,6 - 99,2	23,79	18,4 - 29,9	1,26	1,2 - 1,4	0,17	0,05 - 0,5
97,3%	>0,342	-	90,6 - 99,7	23,79	18,4 - 29,9	1,28	1,2 - 1,4	0,11	0,03 - 0,5
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,31%	>1,888	10,81	4,8 - 20,2	-	85,7 - 93,8	1,12	0,5 - 2,4	0,99	0,9 - 1,1
95,15%	>3,276	1,35	0,03 - 7,3	-	91,5 - 97,6	0,28	0,04 - 2,1	1,04	1,0 - 1,1
97,36%	>3,625	0,00	0,0 - 4,9	-	94,3 - 99,0	0,00		1,03	1,0 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo GUCI da presença de fibrose do grupo F2, analisado através da curva ROC (**Figura 31**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,616, com intervalo de confiança de 95% de 0,559 a 0,671 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,4252, com uma sensibilidade de 89,2% e especificidade de 37%.

Figura 31 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 45 (14,95%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 3 (F3) e 256 (85,05%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 4 nos pacientes com HCV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,11/95,56 e 97,78%) e especificidades (90,62/95,31 e 97,27%) encontradas pelo marcador GUCI, estão apresentadas na **Tabela 36**.

Tabela 36 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 3 de fibrose no grupo F3 dos pacientes com HCV

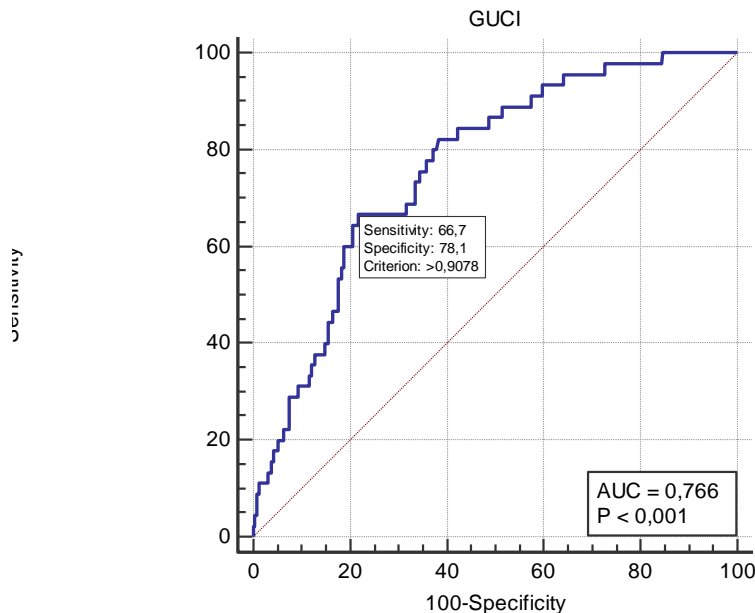
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,11%	>0,468	-	78,8 - 97,5	42,58	36,4 - 48,9	1,59	1,4 - 1,8	0,21	0,08 - 0,5
95,56%	>0,431	-	84,9 - 99,5	35,94	30,1 - 42,1	1,49	1,3 - 1,7	0,12	0,03 - 0,5
97,78%	>0,380	-	88,2 - 99,9	27,34	22,0 - 33,2	1,35	1,2 - 1,5	0,081	0,01 - 0,6

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>1,663	28,89	16,4 - 44,3	-	86,4 - 93,9	3,08	1,7 - 5,6	0,78	0,6 - 0,9
95,31%	>2,434	17,78	8,0 - 32,1	-	92,0 - 97,6	3,79	1,6 - 8,8	0,86	0,8 - 1,0
97,27%	>3,276	11,11	3,7 - 24,1	-	94,4 - 98,9	4,06	1,3 - 12,2	0,91	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo GUCI para a presença de fibrose do grupo F3, analisado através da curva ROC (Figura 32), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,766, com intervalo de confiança de 95% de 0,714 a 0,812 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,9078$, com uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 78,1% nos pacientes com HCV.

Figura 32 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 16 (5,32%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 4 (F4) e 285 (94,68%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 3 nos pacientes com HCV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (87,5/93,75 e 100%) e especificidades (90,18/95,09 e 97,19%) encontradas pelo marcador GUCI, estão apresentadas na **Tabela 37**.

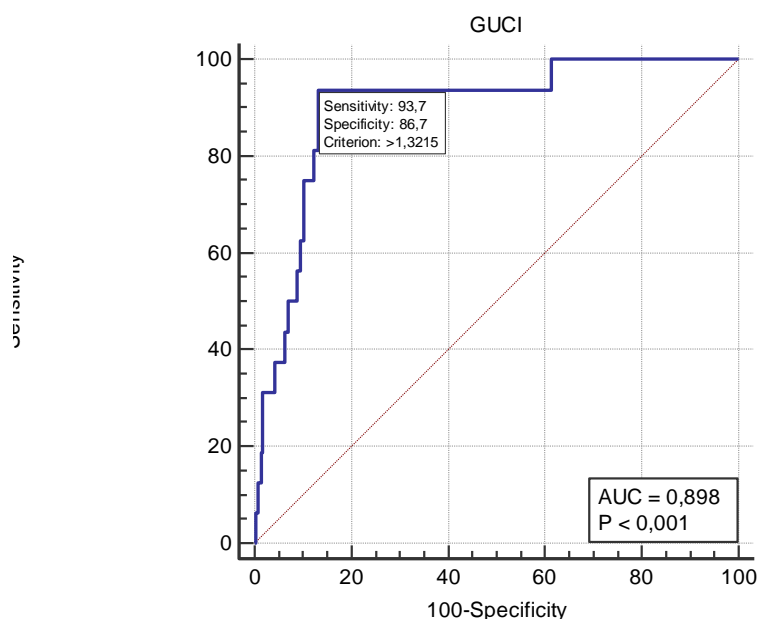
Tabela 37 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 4 de fibrose no grupo F4 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
87,5%	>1,366	-	61,7 - 98,4	86,67	82,2 - 90,4	6,56	4,6 - 9,3	0,14	0,04 - 0,5
93,75%	>1,321	-	69,8 - 99,8	86,67	82,2 - 90,4	7,03	5,1 - 9,7	0,072	0,01 - 0,5
100%	>0,458	-	79,4 - 100	38,60	32,9 - 44,5	1,63	1,5 - 1,8	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,18%	>1,654	62,50	35,4 - 84,8	-	86,1 - 93,4	6,36	3,8 - 10,7	0,42	0,2 - 0,8
95,09%	>2,434	37,50	15,2 - 64,6	-	91,9 - 97,3	7,63	3,4 - 17,2	0,66	0,4 - 1,0
97,19%	>3,086	31,25	11,0 - 58,7	-	94,5 - 98,8	11,13	4,1 - 30,2	0,71	0,5 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo GUCI para a presença de fibrose do grupo F4, analisado através da curva ROC (**Figura 33**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,898, com intervalo de confiança de 95% de 0,859 a 0,930 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >1,3215, com uma sensibilidade de 93,7% e especificidade de 86,7%.

Figura 33 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HCV



f. Fibrose hepática grau 2, 3 e 4 (F234)

Para este grupo foram analisados 135 (44,85%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático graus significativos de fibrose (F2, F3 e F4) e 166 (55,15%) que apresentaram fibrose nos graus 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,37/95,56 e 97,04%) e especificidades (90,96/95,18 e 96,99%) encontradas pelo marcador GUCI, estão apresentadas na **Tabela 38**.

Tabela 38 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau significativo de fibrose no grupo F234 dos pacientes com HCV

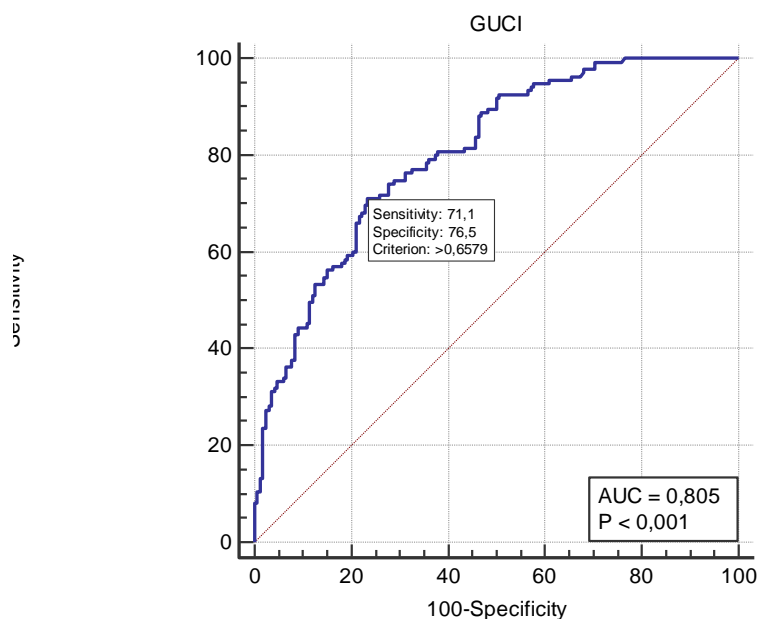
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,37%	>0,433	-	84,1 - 94,8	50,00	42,2 - 57,8	1,81	1,5 - 2,1	0,19	0,1 - 0,3
95,56%	>0,380	-	90,6 - 98,4	39,16	31,7 - 47,0	1,57	1,4 - 1,8	0,11	0,05 - 0,3
97,04%	>0,343	-	92,6 - 99,2	31,93	24,9 - 39,6	1,43	1,3 - 1,6	0,093	0,03 - 0,2
Especificidade									
90,96%	>1,050	42,96	34,5 - 51,8	-	85,5 - 94,9	4,75	2,8 - 8,0	0,63	0,5 - 0,7
95,18%	>1,388	31,85	24,1 - 40,4	-	90,7 - 97,9	6,61	3,2 - 13,6	0,72	0,6 - 0,8

96,99%	>1,579	27,41	20,1 - 35,7	-	93,1 - 99,0	9,10	3,7 - 22,5	0,75	0,7 - 0,8
---------------	--------	-------	-------------	---	-------------	------	------------	------	-----------

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo GUCI para a presença de fibrose do grupo F234, analisado através da curva ROC (**Figura 34**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,805, com intervalo de confiança de 95% de 0,755 a 0,848 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,6579$, com uma sensibilidade de 71,1% e especificidade de 76,5% nos pacientes com HCV.

Figura 34 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HCV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 61 (20,27%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático graus avançados de fibrose (F3 e F4) e 240 (79,73%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,16/95,08 e 96,72%) e especificidades (90/95 e 97,08%) encontradas pelo marcador GUCI, estão apresentadas na **Tabela 39**.

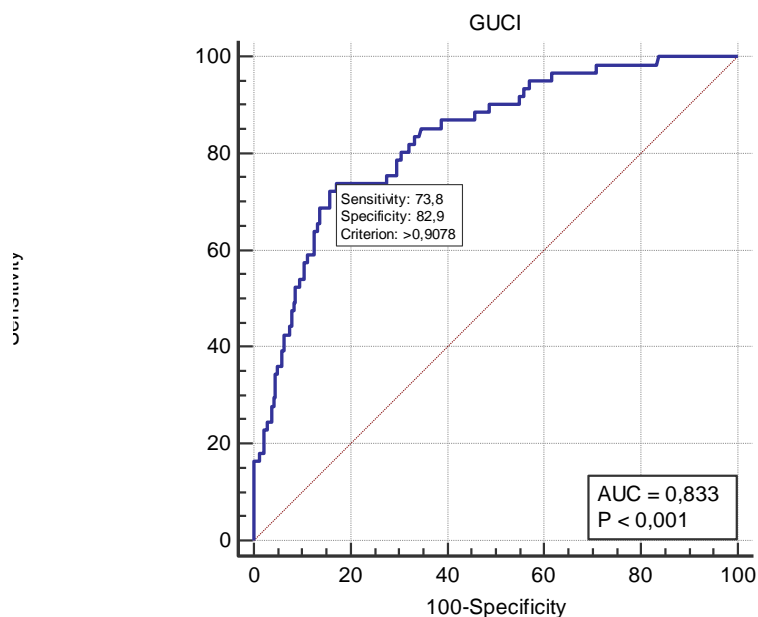
Tabela 39 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau avançado de fibrose no grupo F34 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,16%	>0,522	-	79,8 - 96,3	51,25	44,7 - 57,7	1,85	1,6 - 2,2	0,19	0,09 - 0,4
95,08%	>0,448	-	86,3 - 99,0	42,92	36,6 - 49,4	1,67	1,5 - 1,9	0,11	0,04 - 0,3
96,72%	>0,431	-	88,7 - 99,6	38,33	32,2 - 44,8	1,57	1,4 - 1,8	0,086	0,02 - 0,3
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	>1,251	54,10	40,8 - 66,9	-	85,5 - 93,5	5,41	3,5 - 8,4	0,51	0,4 - 0,7
95%	>1,774	34,43	22,7 - 47,7	-	91,4 - 97,4	6,89	3,6 - 13,2	0,69	0,6 - 0,8
97,08%	>2,334	22,95	13,2 - 35,5	-	94,1 - 98,8	7,87	3,3 - 18,6	0,79	0,7 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo GUCI para a presença de fibrose do grupo F34, analisado através da curva ROC (**Figura 35**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,833, com intervalo de confiança de 95% de 0,786 a 0,874 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,9078$, com uma sensibilidade de 73,8% e especificidade de 82,9% nos pacientes com HCV.

Figura 35 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV



A **Tabela 40** demonstra o desempenho do marcador GUCI contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34.

Tabela 40. Desempenho do marcador GUCI nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤0,6579	≤0,6172	>0,4252	>0,9078	>1,3215	>0,6579	>0,9078
AUROC	0,786	0,660	0,616	0,766	0,898	0,805	0,833
Sensibilidade	93,5	67,50	89,2	66,7	93,7	71,1	73,8
Especificidade	51,8	59,12	37	78,1	86,7	76,5	82,9
LR+	1,94	1,65	1,42	3,05	7,03	3,03	4,32
LR-	0,13	0,55	0,29	0,43	0,072	0,38	0,32

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

6. Marcador LOK

a. Fibrose hepática grau 0 (F0)

Para este grupo foram analisados 46 (15,28%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau zero de fibrose (F0) e 255 (84,72%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 1, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,3/95,65 e 97,83%) e especificidades encontradas (90,2/95,29 e 97,25%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 41**).

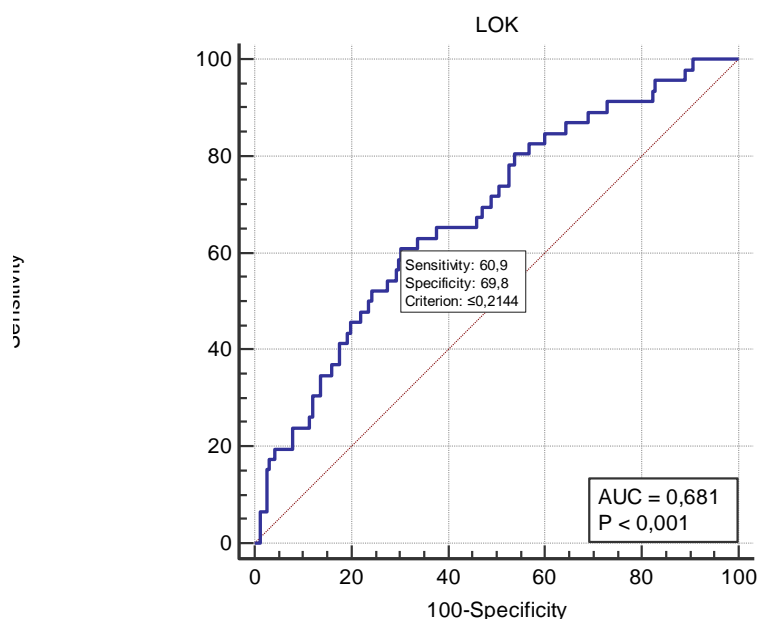
Tabela 41 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau zero de fibrose no grupo F0 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,3%	≤0,431	-	79,2 - 97,6	17,65	13,2 - 22,9	1,11	1,0 - 1,2	0,49	0,2 - 1,3
95,65%	≤0,524	-	85,2 - 99,5	10,98	7,4 - 15,5	1,07	1,0 - 1,2	0,40	0,10 - 1,6
97,83%	≤0,537	-	88,5 - 99,9	9,41	6,1 - 13,7	1,08	1,0 - 1,1	0,23	0,03 - 1,7
Especificidade									
90,2%	≤0,131	23,91	12,6 - 38,8	-	85,9 - 93,6	2,44	1,3 - 4,6	0,84	0,7 - 1,0
95,29%	≤0,101	19,57	9,4 - 33,9	-	91,9 - 97,5	4,16	1,9 - 9,3	0,84	0,7 - 1,0
97,25%	≤0,082	15,22	6,3 - 28,9	-	94,4 - 98,9	5,54	2,0 - 15,1	0,87	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo LOK para avaliar a ausência de fibrose do grupo FO analisado através da curva ROC (**Figura 36**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,681, com intervalo de confiança de 95% de 0,625 a 0,733 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤0,2144, com uma sensibilidade de 60,9% e especificidade de 69,8%.

Figura 36 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HCV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 120 (39,87%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 1 (F1) e 181 (60,13%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90, 95 e 97,5%) e especificidades encontradas (90,06/ 95,03 e 97,24%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 42**).

Tabela 42 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau zero de fibrose no grupo F1 dos pacientes com HCV

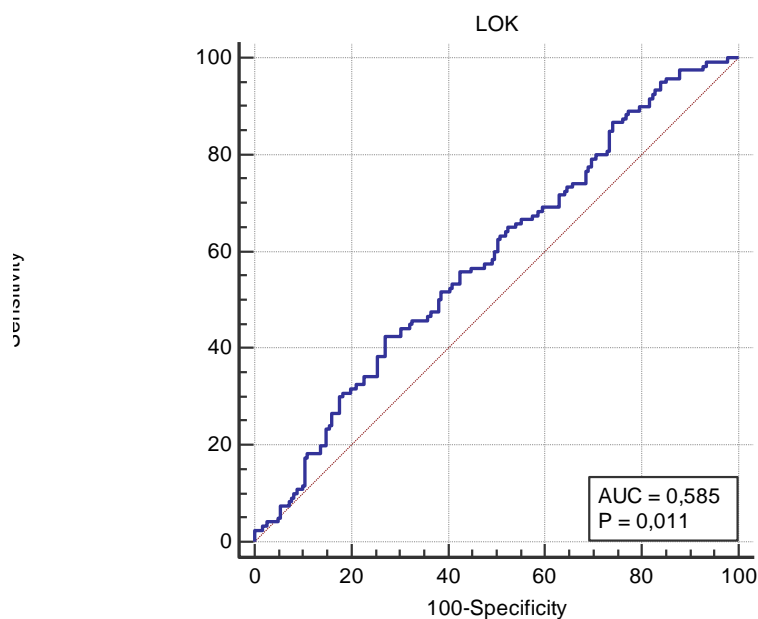
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	≤0,450	-	83,2 - 94,7	18,23	12,9 - 24,6	1,10	1,0 - 1,2	0,55	0,3 - 1,0
95%	≤0,512	-	89,4 - 98,1	14,92	10,1 - 21,0	1,12	1,0 - 1,2	0,34	0,1 - 0,8
97,5%	≤0,579	-	92,9 - 99,5	7,18	3,9 - 12,0	1,05	1,0 - 1,1	0,35	0,1 - 1,2

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,06%	≤0,125	11,67	6,5 - 18,8	-	84,7 - 94,0	1,17	0,6 - 2,3	0,98	0,9 - 1,1
95,03%	≤0,083	5,00	1,9 - 10,6	-	90,8 - 97,7	1,01	0,4 - 2,8	1,00	0,9 - 1,1
97,24%	≤0,075	4,17	1,4 - 9,5	-	93,7 - 99,1	1,51	0,4 - 5,1	0,99	0,9 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo LOK para a presença de fibrose do grupo F1, analisado através da curva ROC, (**Figura 37**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,585, com intervalo de confiança de 95% de 0,527 a 0,641 e valor de $p=0,011$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,210$, com uma sensibilidade de 42,50 e especificidade de 72,93%.

Figura 37 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HCV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 74 (24,58%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 2 (F2) e 227 (75,42%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,54/95,95 e 97,3%) e especificidades encontradas (90,31/94,71 e 97,36%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 43**).

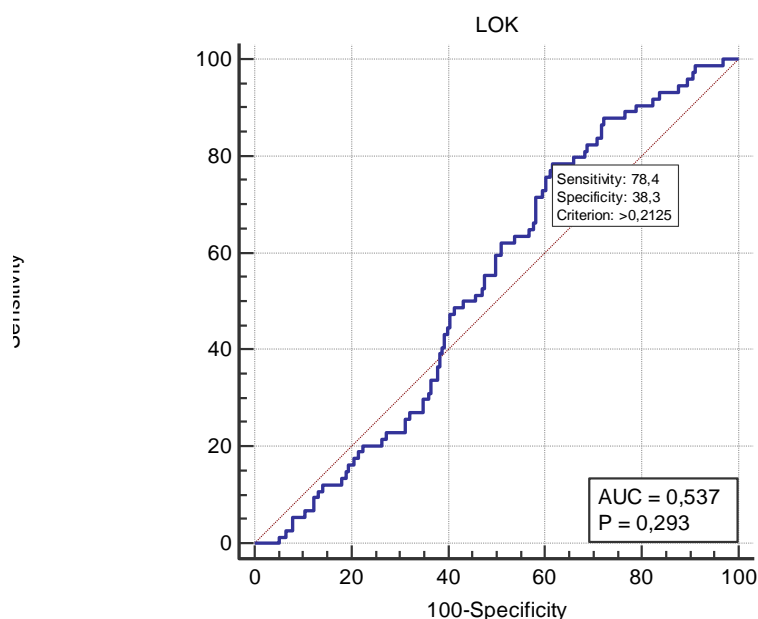
Tabela 43 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 2 de fibrose no grupo F2 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,54%	>0,154	-	81,5 - 96,1	21,15	16,0 - 27,0	1,15	1,0 - 1,3	0,45	0,2 - 0,9
95,95%	>0,118	-	88,6 - 99,2	10,57	6,9 - 15,3	1,07	1,0 - 1,1	0,38	0,1 - 1,2
97,3%	>0,104	-	90,6 - 99,7	9,25	5,8 - 13,8	1,07	1,0 - 1,1	0,29	0,07 - 1,2
Especificidade									
90,31%	>0,537	5,41	1,5 - 13,3	-	85,7 - 93,8	0,56	0,2 - 1,6	1,05	1,0 - 1,1
94,71%	>0,604	1,35	0,03 - 7,3	-	90,9 - 97,2	0,26	0,03 - 1,9	1,04	1,0 - 1,1
97,36%	>0,647	0,00	0,0 - 4,9	-	94,3 - 99,0	0,00		1,03	1,0 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo LOK para a presença de fibrose do grupo F2, analisado através da curva ROC, (**Figura 38**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,537, com intervalo de confiança de 95% de 0,479 a 0,595 e valor de $p=0,293$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,2125$, com uma sensibilidade de 78,4% e especificidade de 38,3%.

Figura 38 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 45 (14,95%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 3 (F3) e 256 (85,05%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,11/95,56 e 97,78%) e especificidades encontradas (90,23/95,7 e 97,27%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 44**).

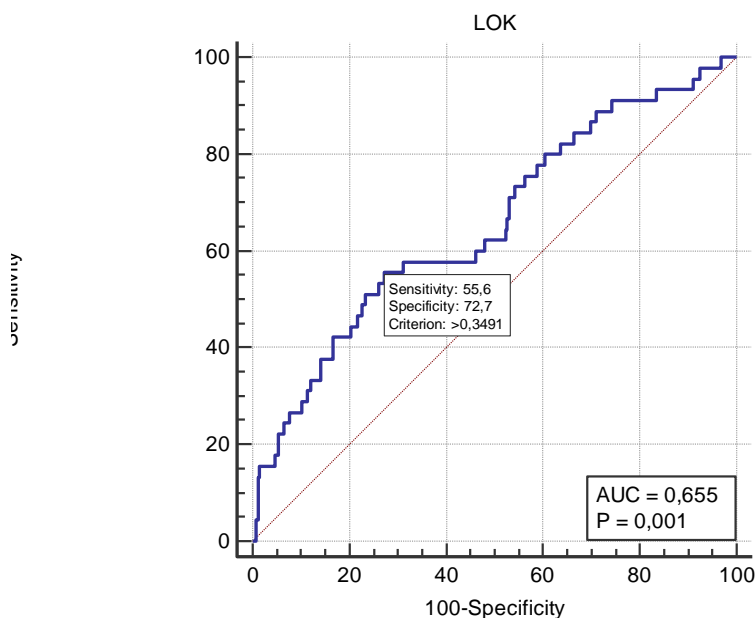
Tabela 44 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 3 de fibrose no grupo F3 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,11%	>0,173	-	78,8 - 97,5	25,78	20,5 - 31,6	1,23	1,1 - 1,4	0,34	0,1 - 0,9
95,56%	>0,114	-	84,9 - 99,5	8,98	5,8 - 13,2	1,05	1,0 - 1,1	0,49	0,1 - 2,0
97,78%	>0,100	-	88,2 - 99,9	7,42	4,5 - 11,3	1,06	1,0 - 1,1	0,30	0,04 - 2,2
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,23%	>0,490	26,67	14,6 - 41,9	-	85,9 - 93,6	2,73	1,5 - 5,0	0,81	0,7 - 1,0
95,7%	>0,569	15,56	6,5 - 29,5	-	92,4 - 97,8	3,62	1,5 - 8,8	0,88	0,8 - 1,0
97,27%	>0,589	15,56	6,5 - 29,5	-	94,4 - 98,9	5,69	2,1 - 15,4	0,87	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo LOK para a presença de fibrose do grupo F3 analisado através da curva ROC (**Figura 39**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,655, com intervalo de confiança de 95% de 0,599 a 0,709 e valor de $p=0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,3491$, com uma sensibilidade de 55,6% e especificidade de 72,7%.

Figura 39 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 16 (5,32%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 4 (F4) e 285 (94,68%) que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (87,5/93,75 e 100%) e especificidades encontradas (90,18/95,09 e 97,19%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 45**).

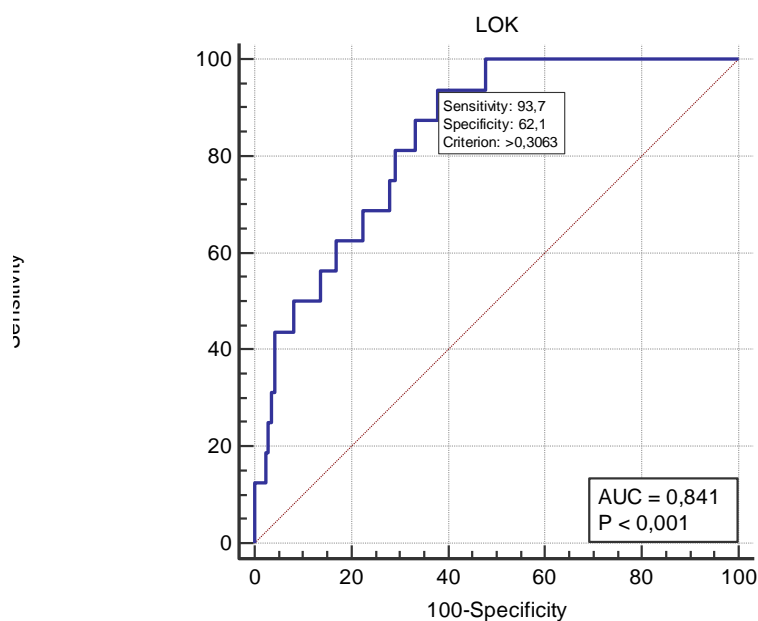
Tabela 45 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau 4 de fibrose no grupo F4 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
87,5%	>0,328	-	61,7 - 98,4	66,67	60,9 - 72,1	2,62	2,0 - 3,4	0,19	0,05 - 0,7
93,75%	>0,306	-	69,8 - 99,8	62,11	56,2 - 67,8	2,47	2,0 - 3,0	0,10	0,02 - 0,7
100%	>0,267	-	79,4 - 100	52,28	46,3 - 58,2	2,10	1,9 - 2,4	0,00	
Especificidade									
90,18%	>0,500	50,00	24,7 - 75,3	-	86,1 - 93,4	5,09	2,8 - 9,3	0,55	0,3 - 0,9
95,09%	>0,557	43,75	19,8 - 70,1	-	91,9 - 97,3	8,91	4,2 - 18,9	0,59	0,4 - 0,9
97,19%	>0,610	18,75	4,0 - 45,6	-	94,5 - 98,8	6,68	2,0 - 22,8	0,84	0,7 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo LOK para a presença de fibrose do grupo F4, analisado através da curva ROC, (**Figura 40**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,841, com intervalo de confiança de 95% de 0,795 a 0,880 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,3063$, com uma sensibilidade de 93,7% e especificidade de 62,1%.

Figura 40 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HCV



f. Fibrose hepática grau 2, 3 e 4 (F234)

Para este grupo foram analisados 135 (44,85%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática graus significativos de fibrose (F2, F3 e F4) e 166 (55,15%) que apresentaram fibrose nos graus 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,37/95,56 e 97,04%) e especificidades encontradas (90,36/95,18 e 97,59%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 46**).

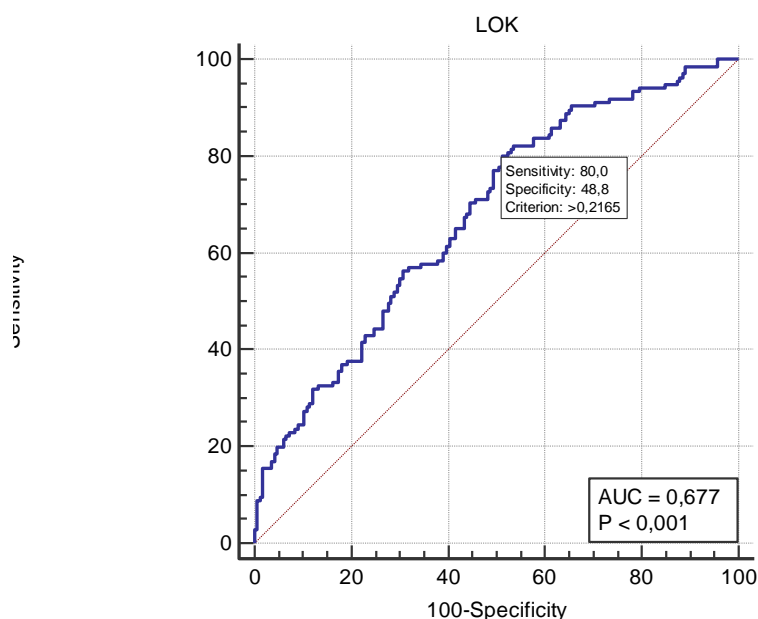
Tabela 46 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau significativo de fibrose no grupo F234 dos pacientes com HCV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,37%	>0,173	-	84,1 - 94,8	34,34	27,2 - 42,1	1,38	1,2 - 1,6	0,28	0,2 - 0,5
95,56%	>0,118	-	90,6 - 98,4	12,65	8,0 - 18,7	1,09	1,0 - 1,2	0,35	0,1 - 0,8
97,04%	>0,104	-	92,6 - 99,2	11,45	7,0 - 17,3	1,10	1,0 - 1,2	0,26	0,09 - 0,7
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,36%	>0,431	24,44	17,5 - 32,6	-	84,8 - 94,4	2,54	1,5 - 4,4	0,84	0,8 - 0,9
95,18%	>0,512	18,52	12,4 - 26,1	-	90,7 - 97,9	3,84	1,8 - 8,2	0,86	0,8 - 0,9
97,59%	>0,537	15,56	9,9 - 22,8	-	93,9 - 99,3	6,46	2,3 - 18,4	0,87	0,8 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo LOK para a presença de fibrose significativa do grupo F234, analisado através da curva ROC, (**Figura 41**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,677, com intervalo de confiança de 95% de 0,621 a 0,730 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,2165$, com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 48,8%.

Figura 41 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HCV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 61 (20,27%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática graus avançados de fibrose 3 ou 4 (F34) e 240 (79,73%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,16/95,08 e 96,72%) e especificidades encontradas (90, 95 e 97,08%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 47**).

Tabela 47 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade em diferentes pontos de corte para diagnosticar grau avançado de fibrose no grupo F34 dos pacientes com HCV

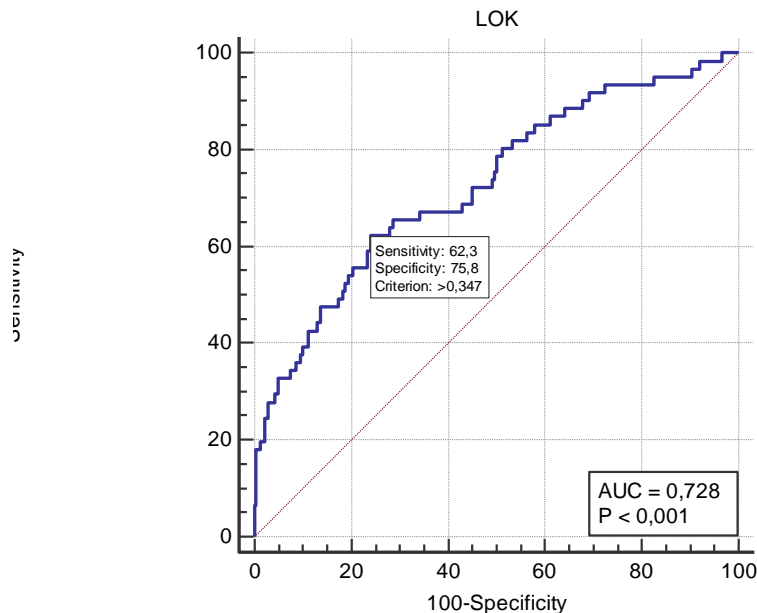
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,16%	>0,187	-	79,8 - 96,3	32,08	26,2 - 38,4	1,33	1,2 - 1,5	0,31	0,1 - 0,7
95,08%	>0,139	-	86,3 - 99,0	17,50	12,9 - 22,9	1,15	1,1 - 1,3	0,28	0,09 - 0,9
96,72%	>0,114	-	88,7 - 99,6	9,58	6,2 - 14,0	1,07	1,0 - 1,1	0,34	0,08 - 1,4

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	>0,449	37,70	25,6 - 51,0	-	85,5 - 93,5	3,77	2,3 - 6,2	0,69	0,6 - 0,8
95%	>0,524	29,51	18,5 - 42,6	-	91,4 - 97,4	5,90	3,0 - 11,6	0,74	0,6 - 0,9
97,08%	>0,555	24,59	14,5 - 37,3	-	94,1 - 98,8	8,43	3,6 - 19,8	0,78	0,7 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo LOK para a presença de fibrose do grupo F34, analisado através da curva ROC, (**Figura 42**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,728, com intervalo de confiança de 95% de 0,674 a 0,778 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,347$, com uma sensibilidade de 62,3% e especificidade de 75,8%.

Figura 42 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV



A **Tabela 48** demonstra o desempenho do marcador LOK contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34.

Tabela 48 - Desempenho do marcador LOK nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤0,2144	≤0,2106	>0,2125	>0,3491	>0,3063	>0,2165	>0,347
AUROC	0,681	0,585	0,537	0,655	0,841	0,677	0,728
Sensibilidade	60,9	42,50	78,4	55,6	93,7	80	62,3
Especificidade	69,8	72,93	38,3	72,7	62,1	48,8	75,8
LR+	2,02	1,57	1,27	2,06	2,47	1,56	2,58
LR-	0,56	0,79	0,56	0,61	0,10	0,41	0,50

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

APÊNDICE C - Pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana.

Os marcadores não invasivos APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns, GUCI e LOK foram analisados individualmente para a determinação de seus desempenhos, que através da curva ROC, selecionou-se os melhores pontos de corte (maior sensibilidade e maior especificidade), para cada grau de fibrose hepática de cada marcador. Sendo-os posteriormente utilizados para as comparações entre os marcadores não invasivos.

Os pacientes foram separados em grupos de acordo com o grau de fibrose sendo: grau 1 (F1), grau 2 (F2), grau 3 (F3) e grau 4 (F4). Além desses quatro, dois outros grupos foram formados: o primeiro composto por pacientes com diagnóstico de fibrose significativa (F2, F3 e F4) e o segundo por pacientes com fibrose avançada (F3 e F4).

1. Marcador APRI

Neste grupo de pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana foram analisados 109 pacientes para o cálculo do marcador APRI.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram analisados 8 (7,34%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático fibrose grau zero (F0) e 101 (92,66%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 1, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (75/ 87,5 e 100%) e especificidades encontradas (90,10/ 95,05 e 97,03%) para avaliar a presença de F0, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HCV/HIV

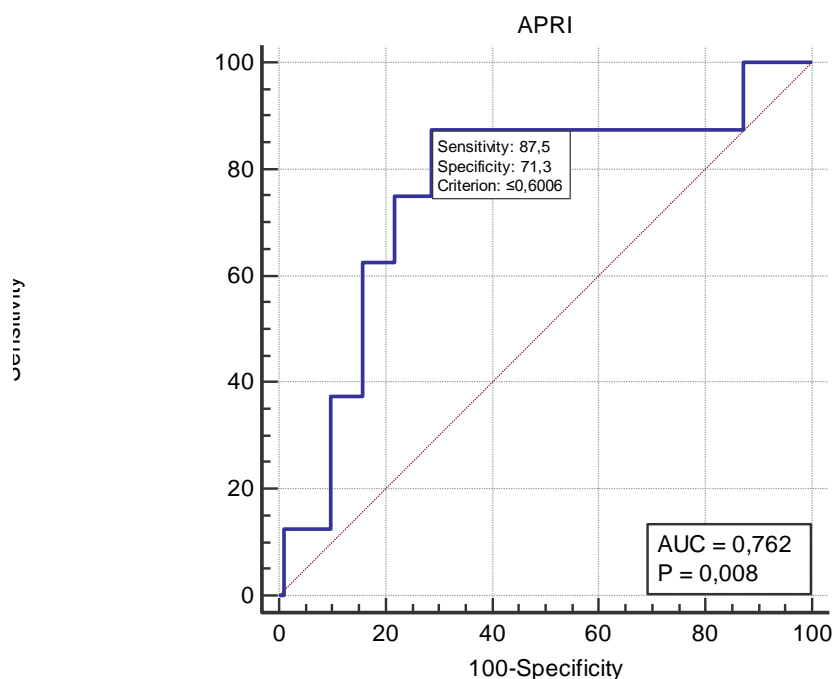
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75%	≤0,504	-	34,9 - 96,8	78,22	68,9 - 85,8	3,44	2,0 - 5,9	0,32	0,10 - 1,1
87,5%	≤0,600	-	47,3 - 99,7	71,29	61,4 - 79,9	3,05	2,0 - 4,6	0,18	0,03 - 1,1
100%	≤2,624	-	63,1 - 100	12,87	7,0 - 21,0	1,15	1,1 - 1,2	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,10%	$\leq 0,371$	37,50	8,5 - 75,5	-	82,5 - 95,1	3,79	1,3 - 11,1	0,69	0,4 - 1,2
95,05%	$\leq 0,260$	12,50	0,3 - 52,7	-	88,8 - 98,4	2,52	0,3 - 19,1	0,92	0,7 - 1,2
97,03%	$\leq 0,228$	12,50	0,3 - 52,7	-	91,6 - 99,4	4,21	0,5 - 36,0	0,90	0,7 - 1,2

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo APRI para avaliar a ausência de fibrose do grupo F0, analisado através da curva ROC, (**Figura 1**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,762, com intervalo de confiança de 95% de 0,671 a 0,839 e valor de $p=0,008$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,6006$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 71,29%.

Figura 1 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HCV/HIV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 42 (38,53%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático, grau de fibrose 1 (F1) e 67 (61,47%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,48/ 95,24 e 97,62%) e especificidades encontradas (91,04/ 95,52 e 97,01%) para diagnosticar fibrose hepática grau 1, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 2**).

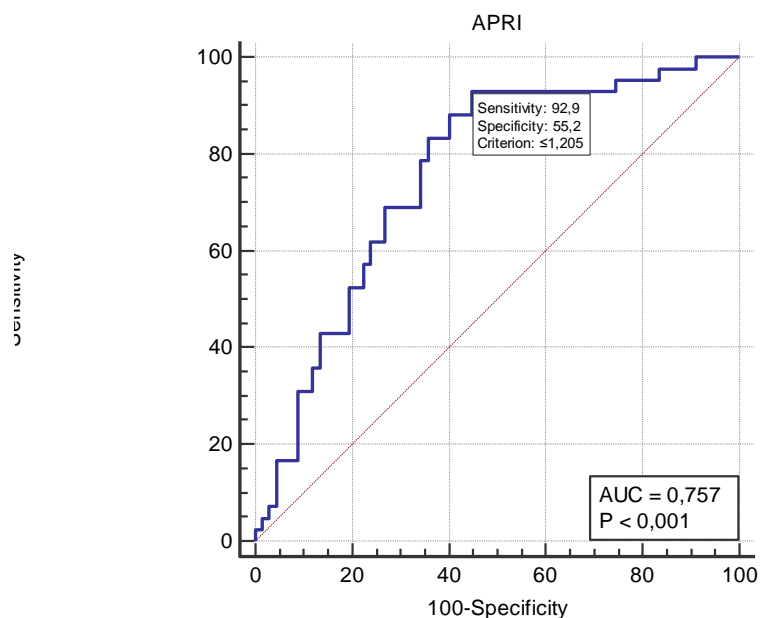
Tabela 2 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,48%	≤1,168	-	77,4 - 97,3	55,22	42,6 - 67,4	2,02	1,5 - 2,7	0,17	0,07 - 0,4
95,24%	≤2,068	-	83,8 - 99,4	25,37	15,5 - 37,5	1,28	1,1 - 1,5	0,19	0,05 - 0,8
97,62%	≤2,811	-	87,4 - 99,9	16,42	8,5 - 27,5	1,17	1,0 - 1,3	0,15	0,02 - 1,1
Especificidade									
91,04%	≤0,403	30,95	17,6 - 47,1	-	81,5 - 96,6	3,46	1,4 - 8,4	0,76	0,6 - 0,9
95,52%	≤0,330	16,67	7,0 - 31,4	-	87,5 - 99,1	3,72	1,0 - 13,6	0,87	0,8 - 1,0
97,01%	≤0,248	7,14	1,5 - 19,5	-	89,6 - 99,6	2,39	0,4 - 13,7	0,96	0,9 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo APRI, para a presença de fibrose do grupo F1, analisado através da curva ROC (**Figura 2**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,757, com intervalo de confiança de 95% de 0,666 a 0,834 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤1,2050, com uma sensibilidade de 92,86% e especificidade de 55,22%.

Figura 2 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HCV/HIV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 27 (24,77%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático grau de fibrose 2 (F2) e 82 (75,23%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte, calculados pela curva ROC, quanto às maiores sensibilidades (92,59/ 96,30 e 100%) e especificidades encontradas (90,24/ 95,12 e 97,56%) para avaliar a presença de fibrose hepática grau 2, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HCV/HIV

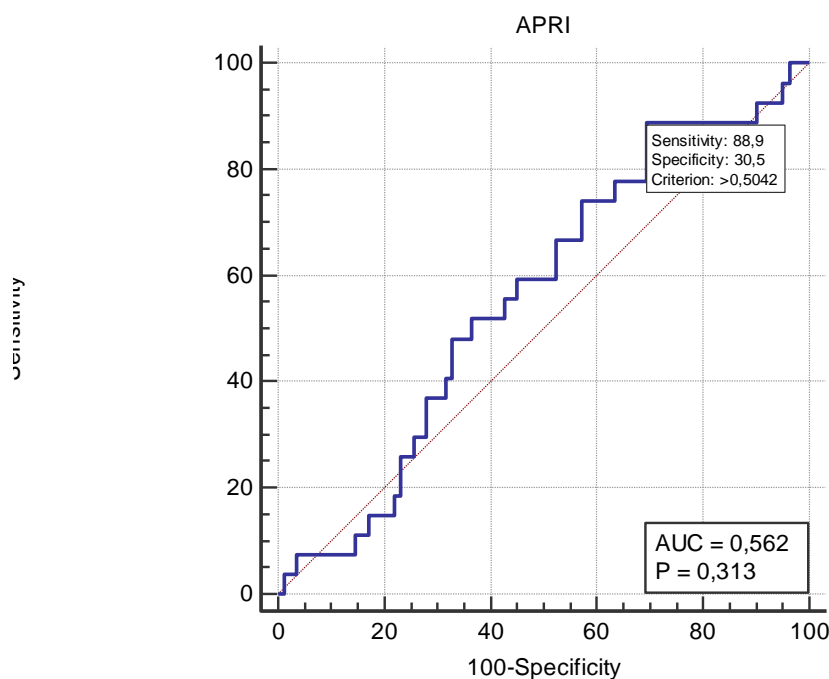
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
92,59%	>0,330	-	75,7 - 99,1	9,76	4,3 - 18,3	1,03	0,9 - 1,2	0,76	0,2 - 3,4
96,30%	>0,248	-	81,0 - 99,9	4,88	1,3 - 12,0	1,01	0,9 - 1,1	0,76	0,09 - 6,5
100%	>0,191	-	87,2 - 100,0	3,66	0,8 - 10,3	1,04	1,0 - 1,1	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,24%	>3,266	7,41	0,9 - 24,3	-	81,7 - 95,7	0,76	0,2 - 3,4	1,03	0,9 - 1,2
95,12%	>3,759	7,41	0,9 - 24,3	-	88,0 - 98,7	1,52	0,3 - 7,8	0,97	0,9 - 1,1
97,56%	>4,477	3,70	0,09 - 19,0	-	91,5 - 99,7	1,52	0,1 - 16,1	0,99	0,9 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo APRI, para avaliar a presença de fibrose do grupo F2, analisado através da curva ROC (**Figura 3**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,562, com intervalo de confiança de 95% de 0,464 a 0,657 e valor de $p=0,313$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,5042$, com uma sensibilidade de 88,89% e especificidade de 30,49%.

Figura 3 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV/HIV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 19 (17,43%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático, grau de fibrose 3 (F3) e 90 (82,57%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (89,47/94,74 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95,56 e 97,78%) para diagnóstico de fibrose hepática grau 3, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 4**).

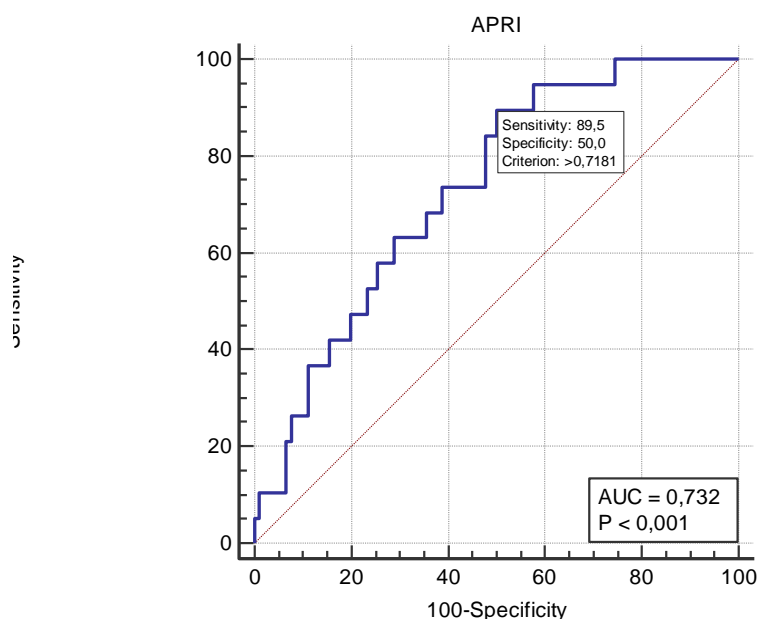
Tabela 4 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
89,47%	>0,718	-	66,9 - 98,7	50,00	39,3 - 60,7	1,79	1,4 - 2,3	0,21	0,06 - 0,8
94,74%	>0,613	-	74,0 - 99,9	42,22	31,9 - 53,1	1,64	1,3 - 2,0	0,12	0,02 - 0,9
100%	>0,446	-	82,4 - 100	25,56	16,9 - 35,8	1,34	1,2 - 1,5	0,00	
Especificidade									
90%	>2,623	26,32	9,1 - 51,2	-	81,9 - 95,3	2,63	1,0 - 7,0	0,82	0,6 - 1,1
95,56%	>3,759	10,53	1,3 - 33,1	-	89,0 - 98,8	2,37	0,5 - 12,0	0,94	0,8 - 1,1
97,78%	>4,301	10,53	1,3 - 33,1	-	92,2 - 99,7	4,74	0,7 - 31,6	0,92	0,8 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo APRI para a presença de fibrose F3, analisado através da curva ROC, (**Figura 4**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,732, com intervalo de confiança de 95% de 0,638 a 0,812 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,7181, com uma sensibilidade de 89,47% e especificidade de 50%.

Figura 4 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV/HIV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 13 (11,93%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático, grau de fibrose 4 (F4) e 96 (88,07%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte, para avaliar a presença de fibrose hepática grau 4, calculados pela curva ROC, quanto às maiores sensibilidades (84,62/ 92,31 e 100%) e especificidades encontradas (90,62/ 95,83 e 97,92%) estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HCV/HIV

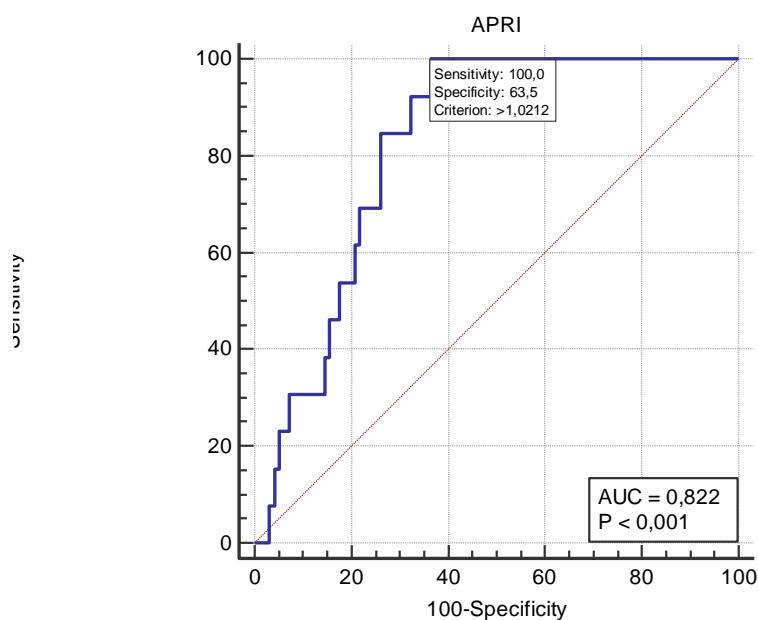
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
84,62%	>1,333	-	54,6 - 98,1	73,96	64,0 - 82,4	3,25	2,2 - 4,9	0,21	0,06 - 0,7
92,31%	>1,085	-	64,0 - 99,8	67,71	57,4 - 76,9	2,86	2,1 - 4,0	0,11	0,02 - 0,8
100%	>1,021	-	75,3 - 100	63,54	53,1 - 73,1	2,74	2,1 - 3,6	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>2,624	30,77	9,1 - 61,4	-	82,9 - 95,6	3,28	1,2 - 9,2	0,76	0,5 - 1,1
95,83%	>3,759	15,38	1,9 - 45,4	-	89,7 - 98,9	3,69	0,7 - 18,2	0,88	0,7 - 1,1
97,92%	>4,563	0,00	0,0 - 24,7	-	92,7 - 99,7	0,00		1,02	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose grau 4, do marcador não invasivo APRI, analisado através da curva ROC, (**Figura 5**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,822, com intervalo de confiança de 95% de 0,737 a 0,889 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,0212$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 63,54%.

Figura 5 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HCV/HIV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Foram analisados 59 (54,13%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático, fibrose significativa 2, 3 e 4 (F234) e 50 (45,87%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,53/ 94,92 e 96,61%) e especificidades encontradas (90/ 94 e 98%) para discriminar fibrose significativa, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 6**).

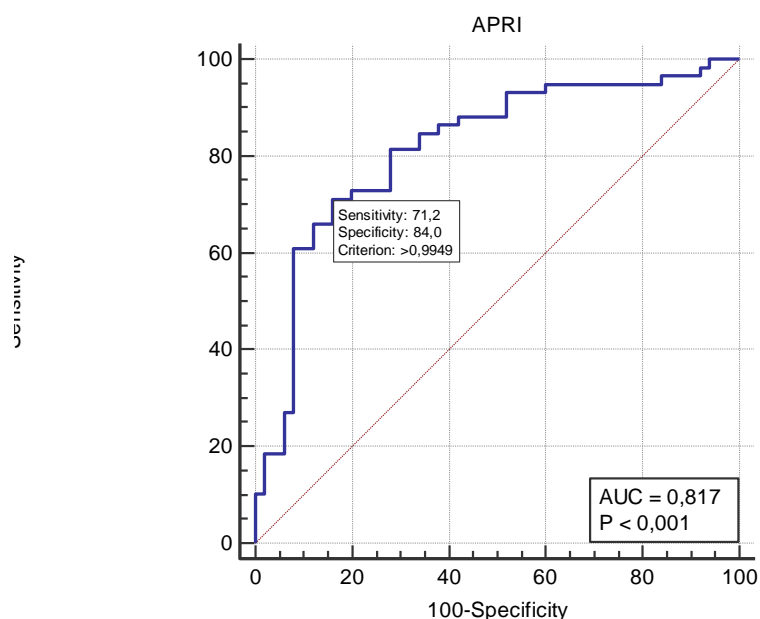
Tabela 6 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,53%	>0,517	-	81,3 - 97,2	48,00	33,7 - 62,6	1,76	1,3 - 2,3	0,18	0,07 - 0,4
94,92%	>0,446	-	85,9 - 98,9	40,00	26,4 - 54,8	1,58	1,3 - 2,0	0,13	0,04 - 0,4
96,61%	>0,330	-	88,3 - 99,6	16,00	7,2 - 29,1	1,15	1,0 - 1,3	0,21	0,05 - 1,0
Especificidade									
90%	>1,168	61,02	47,4 - 73,5	-	78,2 - 96,7	6,10	2,6 - 14,4	0,43	0,3 - 0,6
94%	>2,068	27,12	16,4 - 40,3	-	83,5 - 98,7	4,52	1,4 - 14,6	0,78	0,7 - 0,9
98%	>2,811	18,64	9,7 - 30,9	-	89,4 - 99,9	9,32	1,2 - 69,7	0,83	0,7 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória para avaliar a presença de fibrose significativa, do marcador não invasivo APRI, analisado através da curva ROC, (**Figura 6**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,817, com intervalo de confiança de 95% de 0,732 a 0,885 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,9948$, com uma sensibilidade de 71,19% e especificidade de 84%.

Figura 6 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HCV/HIV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 46 (15,28%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático a presença de fibrose avançada, nos graus 3 e 4 (F34) e 255 (84,72%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 1 e 2.

Os pontos de corte para a avaliação da presença de fibrose avançada que foram calculados pela curva ROC, quanto às maiores sensibilidades (90,62/ 93,75 e 96,87%) e especificidades encontradas (90,91/ 94,81 e 97,40%), estão apresentadas na **Tabela 7**.

Tabela 7 - Desempenho do marcador APRI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HCV/HIV

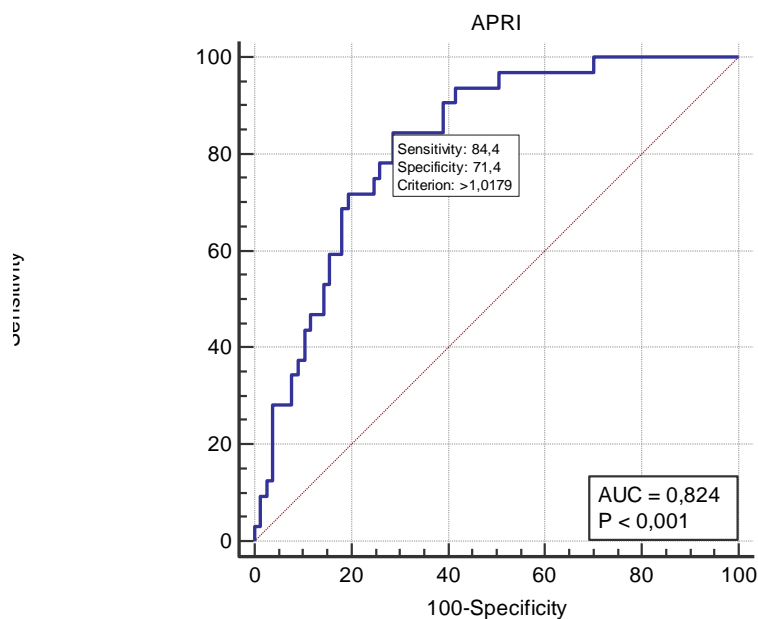
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>0,768	-	75,0 - 98,0	61,04	49,2 - 72,0	2,33	1,7 - 3,1	0,15	0,05 - 0,5
93,75%	>0,718	-	79,2 - 99,2	58,44	46,6 - 69,6	2,26	1,7 - 3,0	0,11	0,03 - 0,4
96,87%	>0,613	-	83,8 - 99,9	49,35	37,8 - 61,0	1,91	1,5 - 2,4	0,063	0,009 - 0,4

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,91%	>2,068	37,50	21,1 - 56,3	-	82,2 - 96,3	4,12	1,8 - 9,5	0,69	0,5 - 0,9
94,81%	>2,624	28,12	13,7 - 46,7	-	87,2 - 98,6	5,41	1,8 - 16,3	0,76	0,6 - 0,9
97,40%	>3,759	12,50	3,5 - 29,0	-	90,9 - 99,7	4,81	0,9 - 25,0	0,90	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

O marcador não invasivo APRI na presença de fibrose avançada, apresentou através da curva ROC (**Figura 7**) uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,824, com intervalo de confiança de 95% de 0,739 a 0,890 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,0179$, com uma sensibilidade de 84,37% e especificidade de 71,43%.

Figura 7 - Curva ROC com o desempenho do marcador APRI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV/HIV



A **Tabela 8** demonstra o desempenho do marcador APRI contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV.

Tabela 8 - Desempenho do marcador APRI nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤0,6006	≤1,2050	>0,5042	>0,7181	>1,0212	>0,9948	>1,0179
AUROC	0,762	0,757	0,562	0,732	0,822	0,817	0,824
Sensibilidade	87,50	92,86	88,89	89,47	100	71,19	84,37
Especificidade	71,29	55,22	30,49	50	63,54	84	71,43
LR+	3,05	2,07	1,28	1,79	2,74	4,45	2,95
LR-	0,18	0,13	0,36	0,21	0,00	0,34	0,22

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

3. Marcador FIB-4

Para o cálculo do FIB-4 nos pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana foram analisados 109 pacientes.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram analisados 8 (7,34%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose zero (F0) e 101 (92,66%) pacientes que apresentaram fibrose graus 1, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (75/ 87,5 e 100%) e especificidades encontradas (90,10/ 95,05 e 97,03%) para discriminar fibrose no grau zero, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HCV/HIV

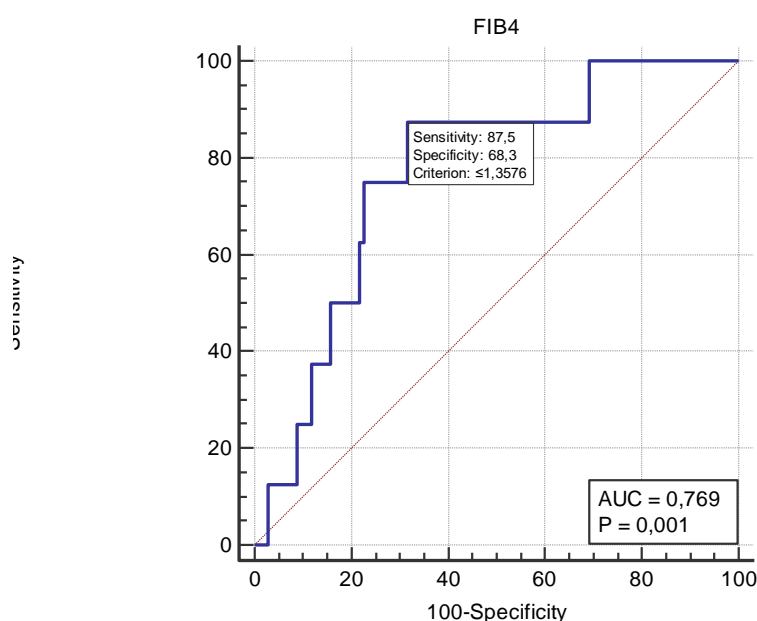
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75%	≤1,126	-	34,9 - 96,8	77,23	67,8 - 85,0	3,29	1,9 - 5,6	0,32	0,10 - 1,1
87,5%	≤1,357	-	47,3 - 99,7	68,32	58,3 - 77,2	2,76	1,9 - 4,1	0,18	0,03 - 1,2
100%	≤2,412	-	63,1 - 100,0	30,69	21,9 - 40,7	1,44	1,3 - 1,6	0,00	

Especificidade									
90,10%	≤0,793	25,00	3,2 - 65,1	-	82,5 - 95,1	2,53	0,7 - 9,6	0,83	0,6 - 1,2
95,05%	≤0,605	12,50	0,3 - 52,7	-	88,8 - 98,4	2,52	0,3 - 19,1	0,92	0,7 - 1,2
97,03%	≤0,519	12,50	0,3 - 52,7	-	91,6 - 99,4	4,21	0,5 - 36,0	0,90	0,7 - 1,2

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade para discriminar a ausência de fibrose (F0), do marcador não invasivo FIB-4, analisado através da curva ROC (**Figura 8**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,769, com intervalo de confiança de 95% de 0,678 a 0,844 e valor de $p=0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,3576$, com uma sensibilidade de 87,50% e especificidade de 68,32%.

Figura 8 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com o fragmento hepático no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HCV/HIV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 42 (38,53%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático grau de fibrose 1 (F1) e 67 (61,47%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 2, 3 e 4.

A **Tabela 10** demonstra os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,48/ 95,24 e 97,62%) e especificidades (91,4/ 95,52 e 97,01%) para avaliar a presença de fibrose no grau 1 dos pacientes com HCV/HIV.

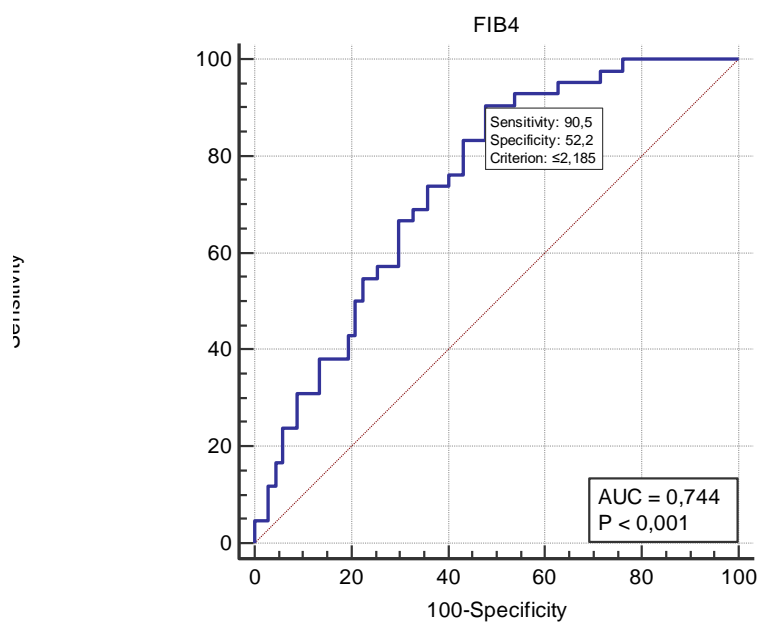
Tabela 10 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,48%	≤2,185	-	77,4 - 97,3	52,24	39,7 - 64,6	1,89	1,4 - 2,5	0,18	0,07 - 0,5
95,24%	≤2,579	-	83,8 - 99,4	37,31	25,8 - 50,0	1,52	1,2 - 1,8	0,13	0,03 - 0,5
97,62%	≤3,084	-	87,4 - 99,9	28,36	18,0 - 40,7	1,36	1,2 - 1,6	0,084	0,01 - 0,6
Especificidade									
91,4%	≤0,941	30,95	17,6 - 47,1	-	81,5 - 96,6	3,46	1,4 - 8,4	0,76	0,6 - 0,9
95,52%	≤0,718	16,67	7,0 - 31,4	-	87,5 - 99,1	3,72	1,0 - 13,6	0,87	0,8 - 1,0
97,01%	≤0,689	11,90	4,0 - 25,6	-	89,6 - 99,6	3,99	0,8 - 19,6	0,91	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FIB-4 para avaliar a presença de fibrose no grau 1, analisado através da curva ROC (**Figura 9**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,744, com intervalo de confiança de 95% de 0,651 a 0,823 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤2,1850, com uma sensibilidade de 90,48% e especificidade de 52,24%.

Figura 9 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HCV/HIV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 27 (24,77%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático grau de fibrose 2 (F2) e 82 (75,23%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (92,59/ 96,30 e 100%) e especificidades encontradas (90,24/ 95,12 e 97,56%) para avaliação da fibrose no grau 2, estão apresentadas na **Tabela 11**.

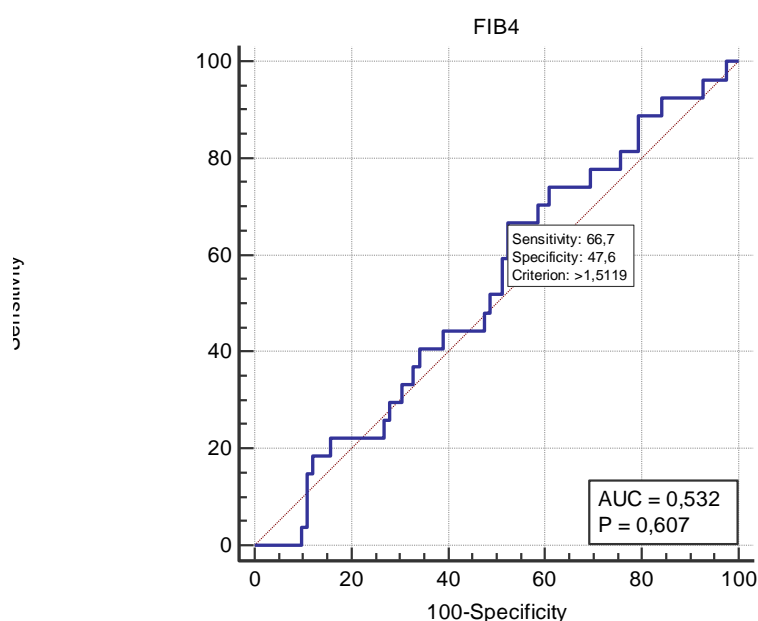
Tabela 11 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
92,59%	>0,857	-	75,7 - 99,1	15,85	8,7 - 25,6	1,10	1,0 - 1,3	0,47	0,1 - 1,9
96,30%	>0,689	-	81,0 - 99,9	7,32	2,7 - 15,2	1,04	0,9 - 1,1	0,51	0,06 - 4,0
100%	>0,462	-	87,2 - 100,0	2,44	0,3 - 8,5	1,03	1,0 - 1,1	0,00	
Especificidade									
90,24%	>4,846	3,70	0,09 - 19,0	-	81,7 - 95,7	0,38	0,05 - 2,9	1,07	1,0 - 1,2
95,12%	>6,404	0,00	0,0 - 12,8	-	88,0 - 98,7	0,00		1,05	1,0 - 1,1
97,56%	>6,593	0,00	0,0 - 12,8	-	91,5 - 99,7	0,00		1,03	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FIB-4 para análise do grupo F2, verificado através da curva ROC (**Figura 10**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,532, com intervalo de confiança de 95% de 0,434 a 0,628 e valor de $p=0,607$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,511$, com uma sensibilidade de 66,67% e especificidade de 47,56%.

Figura 10 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV/HIV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Com o estudo do fragmento hepático, o grau 3 de fibrose hepática (F3) foi verificado em 19 (17,43%) pacientes e 90 (82,57%) pacientes apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 4.

Estão apresentados na **Tabela 12** os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (89,47/ 94,74 e 100%) e especificidades encontradas (90/ 95,56 e 97,78%), para verificação da presença de fibrose no grau 3 pelo marcador não invasivo FIB-4.

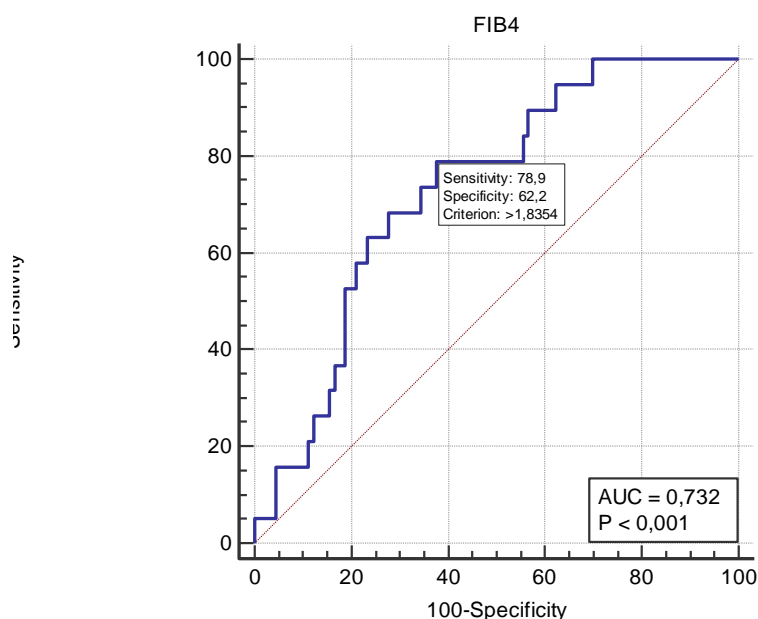
Tabela 12 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
89,47%	>1,377	-	66,9 - 98,7	43,33	32,9 - 54,2	1,58	1,2 - 2,0	0,24	0,06 - 0,9
94,74%	>1,228	-	74,0 - 99,9	37,78	27,8 - 48,6	1,52	1,3 - 1,8	0,14	0,02 - 1,0
100%	>1,081	-	82,4 - 100,0	30,00	20,8 - 40,6	1,43	1,2 - 1,6	0,00	
Especificidade									
90%	>4,405	15,79	3,4 - 39,6	-	81,9 - 95,3	1,58	0,5 - 5,3	0,94	0,8 - 1,2
95,56%	>5,427	15,79	3,4 - 39,6	-	89,0 - 98,8	3,55	0,9 - 14,6	0,88	0,7 - 1,1
97,78%	>6,404	5,26	0,1 - 26,0	-	92,2 - 99,7	2,37	0,2 - 24,8	0,97	0,9 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FIB-4 para avaliar a presença de fibrose no grupo F3, analisado através da curva ROC (**Figura 11**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,732, com intervalo de confiança de 95% de 0,638 a 0,812 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >1,8353, com uma sensibilidade de 78,95% e especificidade de 62,22%.

Figura 11 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV/HIV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram encontrados 13 (11,93%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 4 (F4) e 96 (88,07%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (84,62/ 92,31 e 100%) e especificidades encontradas (90,62/ 95,83 e 97,92%) para avaliar a fibrose no grau 4 pelo FIB-4, estão apresentadas na **Tabela 13**.

Tabela 13 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HCV/HIV

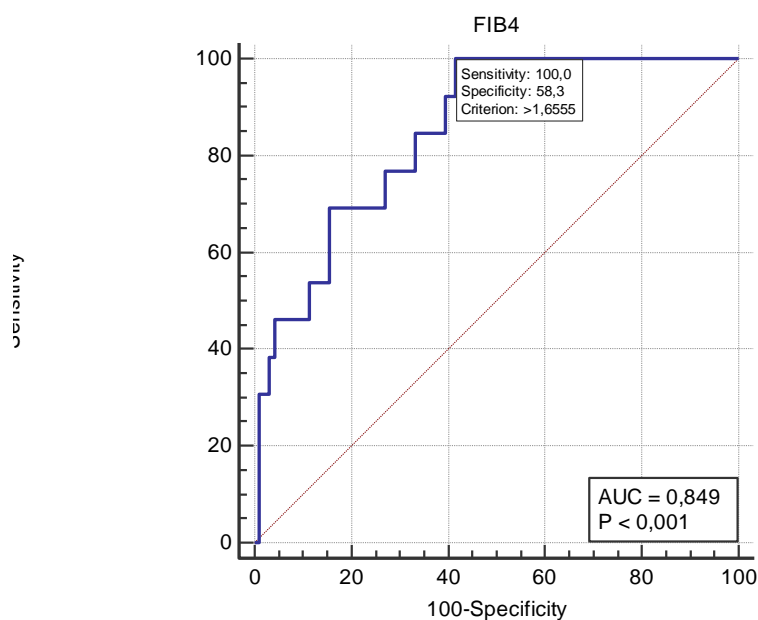
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
84,62%	>1,987	-	54,6 - 98,1	66,67	56,3 - 76,0	2,54	1,8 - 3,7	0,23	0,06 - 0,8
92,31%	>1,828	-	64,0 - 99,8	60,42	49,9 - 70,3	2,33	1,7 - 3,1	0,13	0,02 - 0,8
100%	>1,655	-	75,3 - 100	58,33	47,8 - 68,3	2,40	1,9 - 3,0	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>3,681	46,15	19,2 - 74,9	-	82,9 - 95,6	4,92	2,1 - 11,6	0,59	0,4 - 1,0
95,83%	>4,484	46,15	19,2 - 74,9	-	89,7 - 98,9	11,08	3,6 - 34,1	0,56	0,3 - 0,9
97,92%	>5,948	30,77	9,1 - 61,4	-	92,7 - 99,7	14,77	3,0 - 72,8	0,71	0,5 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose grau 4 pelo marcador não invasivo FIB-4, analisado através da curva ROC (**Figura 12**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,849, com intervalo de confiança de 95% de 0,768 a 0,911 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,6555$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 58,33%.

Figura 12 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HCV/HIV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Para este grupo foram analisados 59 (54,13%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático fibrose significativa nos graus de 2, 3 e 4 (F234) e 50 (45,87%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,53/ 94,92 e 96,61%) e especificidades encontradas (90/ 94 e 98%) para análise de fibrose significativa pelo FIB-4 estão apresentadas na **Tabela 14**.

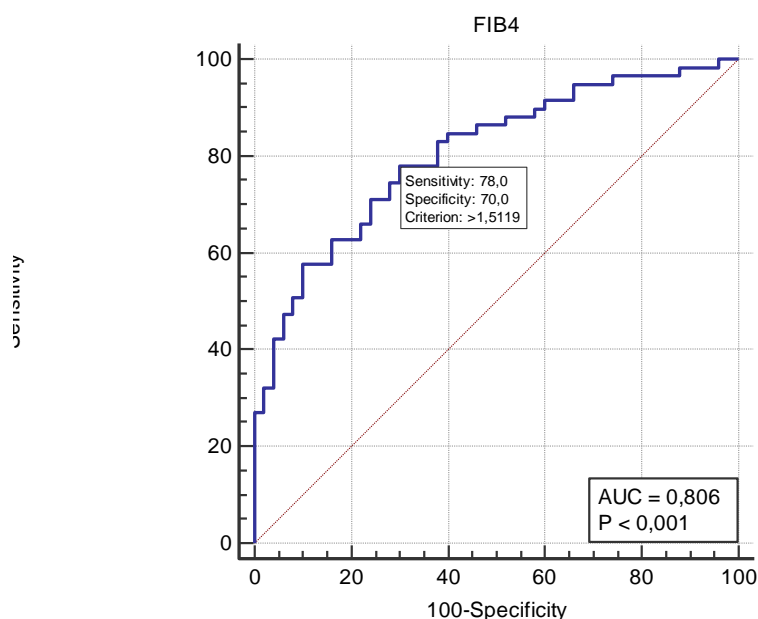
Tabela 14 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,53%	>1,0047	-	81,3 - 97,2	40,00	26,4 - 54,8	1,53	1,2 - 1,9	0,21	0,09 - 0,5
94,92%	>0,9496	-	85,9 - 98,9	34,00	21,2 - 48,8	1,44	1,2 - 1,8	0,15	0,05 - 0,5
96,61%	>0,8575	-	88,3 - 99,6	26,00	14,6 - 40,3	1,31	1,1 - 1,5	0,13	0,03 - 0,6
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	>2,1850	57,63	44,1 - 70,4	-	78,2 - 96,7	5,76	2,4 - 13,6	0,47	0,3 - 0,6
94%	>2,4123	47,46	34,3 - 60,9	-	83,5 - 98,7	7,91	2,6 - 24,5	0,56	0,4 - 0,7
98%	>3,0843	32,20	20,6 - 45,6	-	89,4 - 99,9	16,10	2,2 - 116,1	0,69	0,6 - 0,8

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose no grupo F234 pelo marcador não invasivo FIB-4 analisado através da curva ROC (**Figura 13**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,806, com intervalo de confiança de 95% de 0,719 a 0,876 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >1,5118, com uma sensibilidade de 77,97% e especificidade de 70%.

Figura 13 - Curva ROC com o desempenho marcador do FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose graus 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HCV/HIV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

O estudo do fragmento hepático classificou como fibrose avançada (F34) 32 (29,36%) pacientes que apresentaram graus de fibrose 3 e 4 (F34) e 77 (70,64%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1 e 2.

Para analisar a presença de fibrose avançada pelo FIB-4, os pontos de corte foram calculados pela curva ROC, quanto às maiores sensibilidades (90,62/ 93,75 e 96,87%) e especificidades encontradas (90,91/ 94,81 e 97,4%) e estão apresentadas na **Tabela 15**.

Tabela 15 - Desempenho do marcador FIB-4 em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HCV/HIV

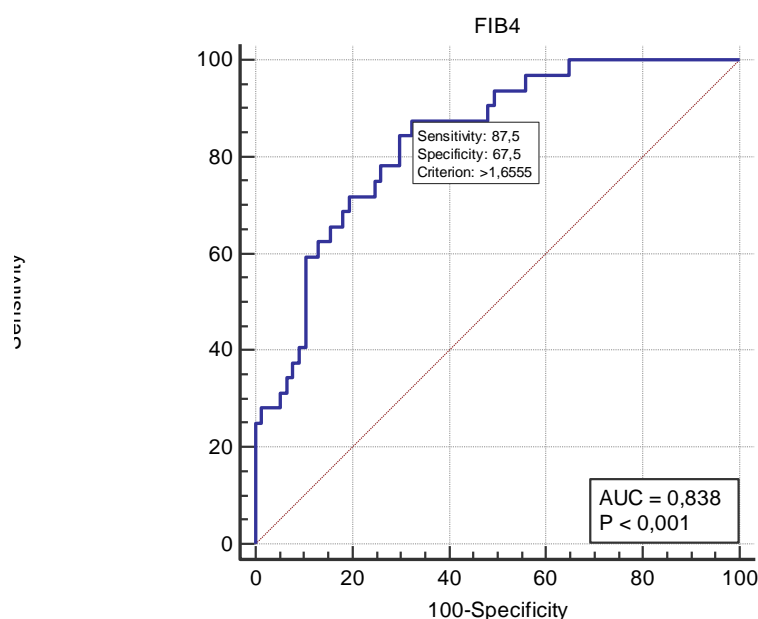
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>1,443	-	75,0 - 98,0	51,95	40,3 - 63,5	1,89	1,5 - 2,4	0,18	0,06 - 0,5
93,75%	>1,377	-	79,2 - 99,2	50,65	39,0 - 62,2	1,90	1,5 - 2,4	0,12	0,03 - 0,5
96,87%	>1,228	-	83,8 - 99,9	44,16	32,8 - 55,9	1,73	1,4 - 2,1	0,071	0,01 - 0,5

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,91%	>3,084	40,63	23,7 - 59,4	-	82,2 - 96,3	4,47	2,0 - 10,2	0,65	0,5 - 0,9
94,81%	>3,959	31,25	16,1 - 50,0	-	87,2 - 98,6	6,02	2,0 - 17,8	0,73	0,6 - 0,9
97,40%	>4,449	28,12	13,7 - 46,7	-	90,9 - 99,7	10,83	2,5 - 47,4	0,74	0,6 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FIB-4 para avaliar a presença de fibrose do grupo F34, analisado através da curva ROC (**Figura 14**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,838, com intervalo de confiança de 95% de 0,755 a 0,901 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,6555$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 67,53%.

Figura 14 - Curva ROC com o desempenho do marcador FIB-4 comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV/HIV



A **Tabela 16** demonstra o desempenho do marcador FIB-4 contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV.

Tabela 16 - Desempenho do marcador FIB-4 nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤1,3576	≤2,1850	>1,5118	>1,8353	>1,6555	>1,5118	>1,6555
AUROC	0,769	0,744	0,532	0,732	0,849	0,806	0,838
Sensibilidade	87,5	90,48	66,67	78,95	100	77,97	87,5
Especificidade	68,32	52,24	47,56	62,22	58,33	70	67,53
LR+	2,76	1,89	1,27	2,09	2,40	2,60	2,69
LR-	0,18	0,18	0,70	0,34	0,00	0,31	0,19

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

4. Marcador FibroIndex

Foram analisados 78 pacientes para avaliar o desempenho do marcador FibroIndex no grupo de pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram analisados 5 (6,41%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose (F0) e 73 (93,59%) pacientes que apresentaram fibrose graus 1, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (60, 80 e 100%) e especificidades encontradas (90,41/ 95,89 e 97,26%) estão apresentadas na **Tabela 17**, pelo marcador FibroIndex para avaliação de fibrose no grau 1.

Tabela 17 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HCV/HIV

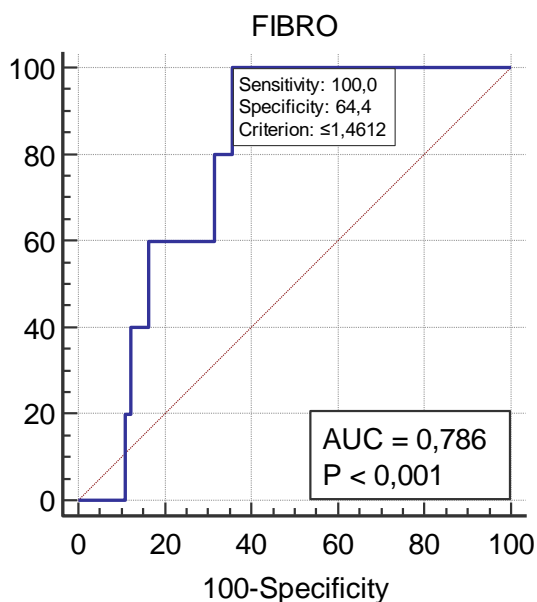
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
60%	≤1,2464	-	14,7 - 94,7	83,56	73,0 - 91,2	3,65	1,5 - 8,8	0,48	0,2 - 1,4
80%	≤1,40371	-	28,4 - 99,5	68,49	56,6 - 78,9	2,54	1,5 - 4,4	0,29	0,05 - 1,7
100%	≤1,4612	-	47,8 - 100	64,38	52,3 - 75,3	2,81	2,1 - 3,8	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,41%	≤0,922	0,00	0,0 - 52,2	-	81,2 - 96,1	0,00		1,11	1,0 - 1,2
95,89%	≤0,57	0,00	0,0 - 52,2	-	88,5 - 99,1	0,00		1,04	1,0 - 1,1
97,26%	≤0,4698	0,00	0,0 - 52,2	-	90,5 - 99,7	0,00		1,03	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória para a fibrose grau zero do marcador não invasivo FibroIndex analisado através da curva ROC (**Figura 15**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,786, com intervalo de confiança de 95% de 0,679 a 0,871 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤1,4612, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 64,38%.

Figura 15 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HCV/HIV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para o grupo com fibrose grau 1 foram encontrados 29 (37,18%) pacientes e 49 (62,82%) pacientes apresentaram fibrose nos graus 0, 2, 3 e 4, através do estudo do fragmento hepático

dos pacientes com infecção crônica pela hepatite C e concomitantemente com o vírus da imunodeficiência humana. .

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (93,1/ 96,55 e 100%) e especificidades encontradas (91,84/ 95,92 e 97,96%) para avaliação da fibrose no grau 1 pelo FibroIndex, estão apresentadas na **Tabela 18**.

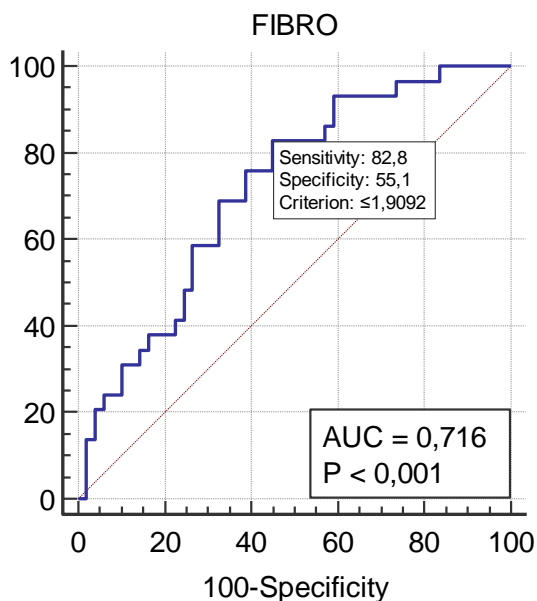
Tabela 18 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
93,1%	≤2,1828	-	77,2 - 99,2	40,82	27,0 - 55,8	1,57	1,2 - 2,0	0,17	0,04 - 0,7
96,55%	≤2,3774	-	82,2 - 99,9	26,53	14,9 - 41,1	1,31	1,1 - 1,6	0,13	0,02 - 0,9
100%	≤2,60411	-	88,1 - 100	16,33	7,3 - 29,7	1,20	1,1 - 1,4	0,00	
Especificidade									
91,84%	≤1,1405	24,14	10,3 - 43,5	-	80,4 - 97,7	2,96	0,9 - 9,2	0,83	0,7 - 1,0
95,92%	≤1,0181	20,69	8,0 - 39,7	-	86,0 - 99,5	5,07	1,1 - 23,5	0,83	0,7 - 1,0
97,96%	≤0,7403	13,79	3,9 - 31,7	-	89,1 - 99,9	6,76	0,8 - 57,6	0,88	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória para a presença de fibrose grau 1 pelo marcador não invasivo FibroIndex, analisado através da curva ROC (**Figura 16**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,716, com intervalo de confiança de 95% de 0,603 a 0,813 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,9092$, com uma sensibilidade de 82,76% e especificidade de 55,10%.

Figura 16 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1(F1) dos pacientes com HCV/HIV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo foram analisados 20 (25,64%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 2 (F2) e 58 (74,36%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90/ 95 e 100%) e especificidades encontradas (91,38/ 94,83 95 e 98,28%) estão apresentadas na **Tabela 19** a avaliação de fibrose hepática grau 2 pelo FibroIndex nos pacientes HCV/HIV.

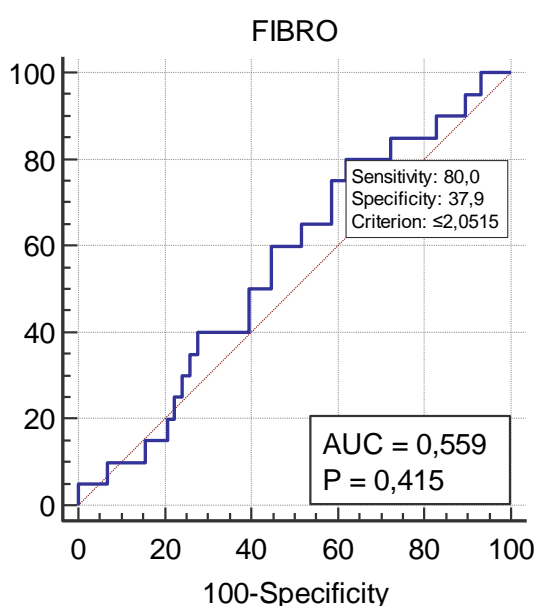
Tabela 19 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	≤2,4444	-	68,3 - 98,8	17,24	8,6 - 29,4	1,09	0,9 - 1,3	0,58	0,1 - 2,4
95%	≤2,6336	-	75,1 - 99,9	10,34	3,9 - 21,2	1,06	0,9 - 1,2	0,48	0,06 - 3,8
100%	≤2,74772	-	83,2 - 100	6,90	1,9 - 16,7	1,07	1,0 - 1,2	0,00	
Especificidade									
91,38%	≤0,922	10,00	1,2 - 31,7	-	81,0 - 97,1	1,16	0,2 - 5,5	0,98	0,8 - 1,2
94,83%	≤0,7388	5,00	0,1 - 24,9	-	85,6 - 98,9	0,97	0,1 - 8,8	1,00	0,9 - 1,1
98,28%	≤0,4698	5,00	0,1 - 24,9	-	90,8 - 100	2,90	0,2 - 44,2	0,97	0,9 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FibroIndex para a presença de fibrose do grupo F2, analisado através da curva ROC (**Figura 17**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,559, com intervalo de confiança de 95% de 0,442 a 0,672 e valor de $p=0,415$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 2,0515$, com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 37,93%.

Figura 17 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV/HIV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 14 (17,95%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática grau de fibrose 3 (F3) e 64 (82,05%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 4 nos pacientes HCV/HIV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (85,71/ 92,86 e 100%) e especificidades encontradas (90,62/ 95,31 e 98,44%) para verificar a presença de fibrose hepática no grau 3 pelo FibroIndex, estão apresentadas na **Tabela 20**.

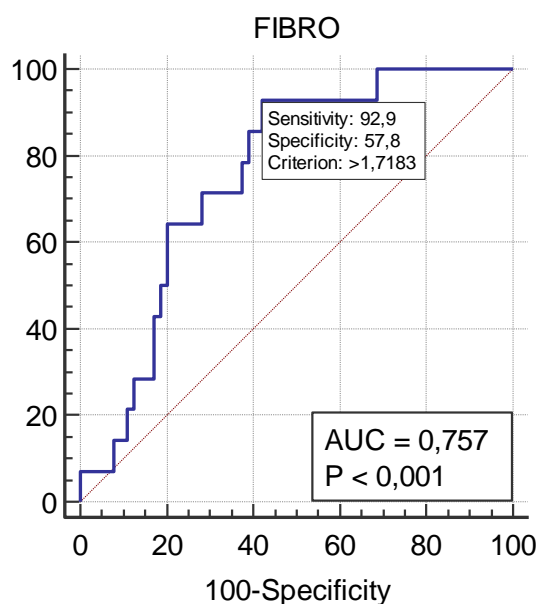
Tabela 20 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
85,71%	>1,7455	-	57,2 - 98,2	60,94	47,9 - 72,9	2,19	1,5 - 3,2	0,23	0,06 - 0,9
92,86%	>1,7183	-	66,1 - 99,8	57,81	44,8 - 70,1	2,20	1,6 - 3,0	0,12	0,02 - 0,8
100%	>1,3165	-	76,8 - 100	31,25	20,2 - 44,1	1,45	1,2 - 1,7	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>2,60411	14,29	1,8 - 42,8	-	80,7 - 96,5	1,52	0,3 - 6,8	0,95	0,8 - 1,2
95,31%	>2,74772	7,14	0,2 - 33,9	-	86,9 - 99,0	1,52	0,2 - 13,6	0,97	0,8 - 1,1
98,44%	>3,1632	7,14	0,2 - 33,9	-	91,6 - 100	4,57	0,3 - 68,8	0,94	0,8 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória para a presença de fibrose no grau 3 do marcador não invasivo FibroIndex, analisado através da curva ROC (**Figura 18**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,757, com intervalo de confiança de 95% de 0,646 a 0,847 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >1,7183, com uma sensibilidade de 92,86% e especificidade de 57,81% nos pacientes HCV/HIV.

Figura 18 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV/HIV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 10 (12,82%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática fibrose com grau 4 e 68 (87,18%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (80/ 90 e 100%) e especificidades encontradas (91,18/ 95,59 e 97,06%) para avaliar a fibrose no grau 4 pelo FibroIndex nos pacientes HCV/HIV, estão apresentadas na **Tabela 21**.

Tabela 21 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HCV/HIV

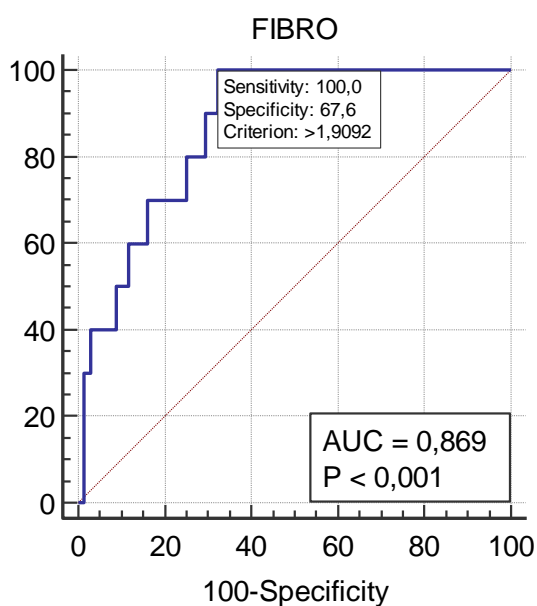
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
80%	>2,106	-	44,4 - 97,5	75,00	63,0 - 84,7	3,20	1,9 - 5,4	0,27	0,08 - 0,9
90%	>1,969	-	55,5 - 99,7	70,59	58,3 - 81,0	3,06	2,0 - 4,7	0,14	0,02 - 0,9
100%	>1,909	-	69,2 - 100	67,65	55,2 - 78,5	3,09	2,2 - 4,4	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,18%	>2,553	50,00	18,7 - 81,3	-	81,8 - 96,7	5,67	2,1 - 15,2	0,55	0,3 - 1,0
95,59%	>2,633	40,00	12,2 - 73,8	-	87,6 - 99,1	9,07	2,4 - 34,7	0,63	0,4 - 1,0
97,06%	>2,649	40,00	12,2 - 73,8	-	89,8 - 99,6	13,60	2,9 - 64,9	0,62	0,4 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória para avaliar a presença de fibrose grau 4 do marcador não invasivo FibroIndex, analisado através da curva ROC (**Figura 19**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,869, com intervalo de confiança de 95% de 0,774 a 0,935 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,9092$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 67,65%.

Figura 19 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HCV/HIV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Para este grupo foram analisados 44 (56,41%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática graus de fibrose significativa nos graus 2, 3 e 4 (F234) e 34 (43,59%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0 e 1 dos pacientes com HCV/HIV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,91/ 95,45 e 97,73%) e especificidades encontradas (91,18/ 94,12 e 97,06%) para avaliar a fibrose significativa pelo FibroIndex nos pacientes HCV/HIV, estão apresentadas na **Tabela 22**.

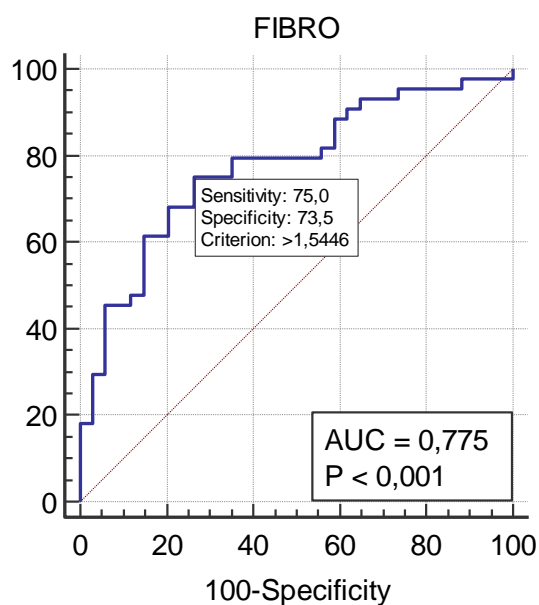
Tabela 22 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,91%	>1,285	-	78,3 - 97,5	38,24	22,2 - 56,4	1,47	1,1 - 1,9	0,24	0,09 - 0,7
95,45%	>1,140	-	84,5 - 99,4	26,47	12,9 - 44,4	1,30	1,1 - 1,6	0,17	0,04 - 0,7
97,73%	>0,740	-	88,0 - 99,9	11,76	3,3 - 27,5	1,11	1,0 - 1,3	0,19	0,02 - 1,7
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,18%	>2,172	45,45	30,4 - 61,2	-	76,3 - 98,1	5,15	1,7 - 15,9	0,60	0,4 - 0,8
94,12%	>2,182	45,45	30,4 - 61,2	-	80,3 - 99,3	7,73	1,9 - 30,8	0,58	0,4 - 0,8
97,06%	>2,377	29,55	16,8 - 45,2	-	84,7 - 99,9	10,05	1,4 - 73,1	0,73	0,6 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória para a presença de fibrose significativa do marcador não invasivo FibroIndex dos pacientes HCV/HIV, analisado através da curva ROC (**Figura 20**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,775, com intervalo de confiança de 95% de 0,667 a 0,862 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >1,5446, com uma sensibilidade de 75% e especificidade de 73,53%.

Figura 20 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HCV/HIV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Os pacientes que apresentaram fibrose avançada nos graus F3 e F4 através da análise do fragmento hepático foram 24 (30,77%) pacientes e 54 (69,23%) pacientes apresentaram fibrose graus 0, 1 e 2 nos pacientes com HCV/HIV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,67/ 95,83 e 100%) e especificidades encontradas (90,74/ 94,44 e 98,15%) para analisar pacientes com grau avançado de fibrose hepática com o marcador não invasivo FibroIndex, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 23**).

Tabela 23 - Desempenho do marcador FibroIndex em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HCV/HIV

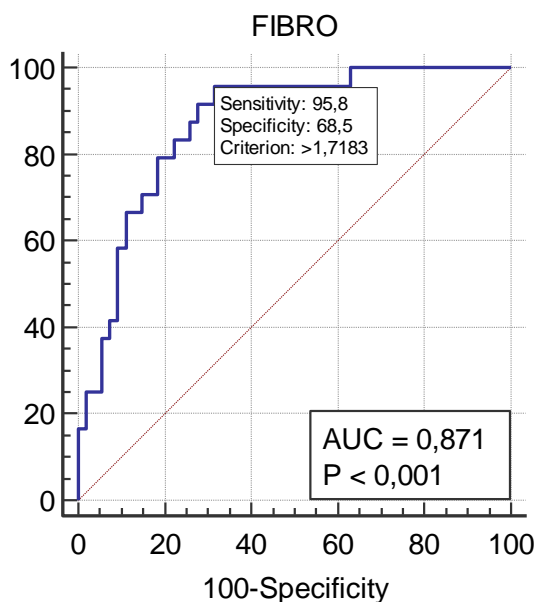
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,67%	>1,745	-	73,0 - 99,0	72,22	58,4 - 83,5	3,30	2,1 - 5,2	0,12	0,03 - 0,4
95,83%	>1,718	-	78,9 - 99,9	68,52	54,4 - 80,5	3,04	2,0 - 4,6	0,061	0,009 - 0,4

100%	>1,316	-	85,8 - 100	37,04	24,3 - 51,3	1,59	1,3 - 1,9	0,00		
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI	
90,74%	>2,225	58,33	36,6 - 77,9	-	79,7 - 96,9	6,30	2,6 - 15,5	0,46	0,3 - 0,7	
94,44%	>2,444	37,50	18,8 - 59,4	-	84,6 - 98,8	6,75	2,0 - 22,7	0,66	0,5 - 0,9	
98,15%	>2,633	25,00	9,8 - 46,7	-	90,1 - 100	13,5	1,7 - 106	0,76	0,6 - 1,0	

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo FibroIndex para avaliar a presença de fibrose do grupo F34, analisado através da curva ROC (**Figura 21**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,871, com intervalo de confiança de 95% de 0,776 a 0,936 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,7183$, com uma sensibilidade de 95,83% e especificidade de 68,52%, nos pacientes HCV/HIV.

Figura 21 - Curva ROC com o desempenho do marcador FibroIndex comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV/HIV



A **Tabela 24** demonstra o desempenho do marcador FibroIndex contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de

verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV.

Tabela 24 - Desempenho do marcador FibroIndex nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤1,4612	≤1,9092	≤2,0515	>1,7183	>1,9092	>1,5446	>1,7183
AUROC	0,786	0,716	0,559	0,757	0,869	0,775	0,871
Sensibilidade	100	82,76	80	92,86	100	75	95,83
Especificidade	64,38	55,10	37,93	57,81	67,65	73,53	68,52
LR+	2,81	1,84	1,29	2,20	3,09	2,83	3,04
LR-	0,00	0,31	0,53	0,12	0,00	0,34	0,061

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

5. Marcador Forns

Neste grupo de pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana foram analisados 106 pacientes para calcular o desempenho do marcador Forns.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram verificados 8 (7,55%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático fibrose no grau zero (F0) e 98 (92,45%) pacientes que apresentaram fibrose graus 1, 2, 3 e 4.

A **Tabela 25** apresenta os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (75/ 87,5 e 100%) e especificidades encontradas (90,82/ 95,92 e 98,98%) para avaliar a presença de fibrose no grau zero dos pacientes HCV/HIV pelo marcador não invasivo Forns.

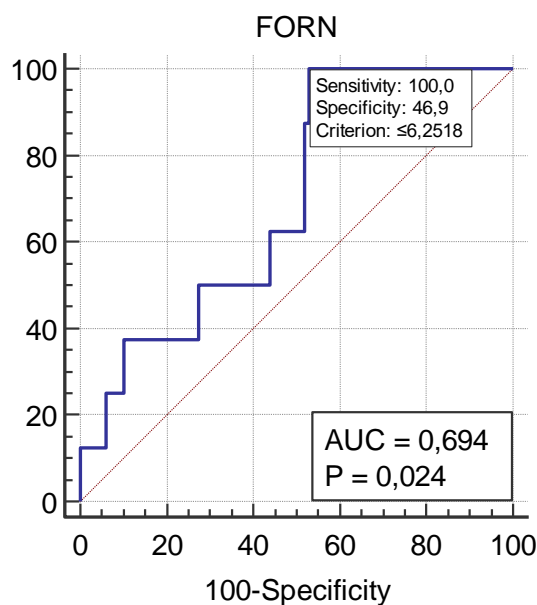
Tabela 25 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75%	≤6,152	-	34,9 - 96,8	47,96	37,8 - 58,3	1,44	0,9 - 2,2	0,52	0,2 - 1,8
87,5%	≤6,196	-	47,3 - 99,7	47,96	37,8 - 58,3	1,68	1,2 - 2,3	0,26	0,04 - 1,6
100%	≤6,251	-	63,1 - 100	46,94	36,8 - 57,3	1,88	1,6 - 2,3	0,00	
Especificidade									
90,82%	≤4,115	25,00	3,2 - 65,1	-	83,3 - 95,7	2,72	0,7 - 10,5	0,83	0,6 - 1,2
95,92%	≤3,328	12,50	0,3 - 52,7	-	89,9 - 98,9	3,06	0,4 - 24,3	0,91	0,7 - 1,2
98,98%	≤2,404	12,50	0,3 - 52,7	-	94,4 - 100	12,25	0,8 - 178	0,88	0,7 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo Forns para verificar a ausência de fibrose do grupo F0, analisado através da curva ROC (**Figura 22**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,694, com intervalo de confiança de 95% de 0,597 a 0,780 e valor de $p=0,024$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 6,2518$, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 46,94%.

Figura 22 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HCV/HIV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 41 (38,68%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático fibrose grau 1 (F1) e 65 (61,32%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 2, 3 e 4 nos pacientes HCV/HIV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,24/ 95,12 e 97,56%) e especificidades encontradas (90,77/ 95,38 e 98,46%) do marcador Forns em verificar fibrose hepática grau 1 nos pacientes HCV/HIV, estão apresentadas na **Tabela 26**.

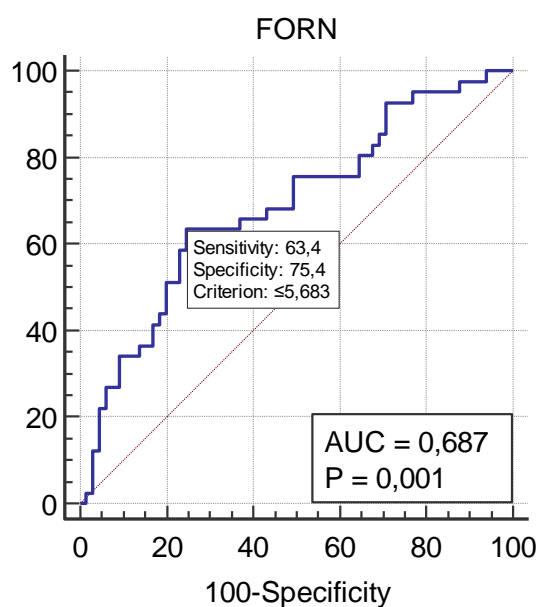
Tabela 26 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,24%	≤7,560	-	76,9 - 97,3	29,23	18,6 - 41,8	1,28	1,1 - 1,5	0,33	0,1 - 0,9
95,12%	≤7,830	-	83,5 - 99,4	23,08	13,5 - 35,2	1,24	1,1 - 1,4	0,21	0,05 - 0,9
97,56%	≤8,129	-	87,1 - 99,9	12,31	5,5 - 22,8	1,11	1,0 - 1,2	0,20	0,03 - 1,5
Especificidade									
90,77%	≤4,536	34,15	20,1 - 50,6	-	81,0 - 96,5	3,70	1,5 - 8,9	0,73	0,6 - 0,9
95,38%	≤4,186	21,95	10,6 - 37,6	-	87,1 - 99,0	4,76	1,4 - 16,5	0,82	0,7 - 1,0
98,46%	≤2,404	2,44	0,06 - 12,9	-	91,7 - 100	1,59	0,1 - 24,7	0,99	0,9 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose grau 1 pelo marcador não invasivo Forns, analisado através da curva ROC (**Figura 23**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,687, com intervalo de confiança de 95% de 0,590 a 0,774 e valor de $p=0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 5,6830$, com uma sensibilidade de 63,41% e especificidade de 75,38% nos pacientes HCV/HIV.

Figura 23 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HCV/HIV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

A análise do fragmento hepático retirada na biópsia hepática verificou a presença de grau de fibrose 2 (F2) em 26 (24,53%) pacientes e 80 (75,47%) pacientes apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 3 e 4 dos pacientes HCV/HIV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (92,31/96,15 e 100%) e especificidades encontradas (90/95 e 97,5%) para a verificação de fibrose grau 2 pelo marcador Forns, estão apresentadas na **Tabela 27**.

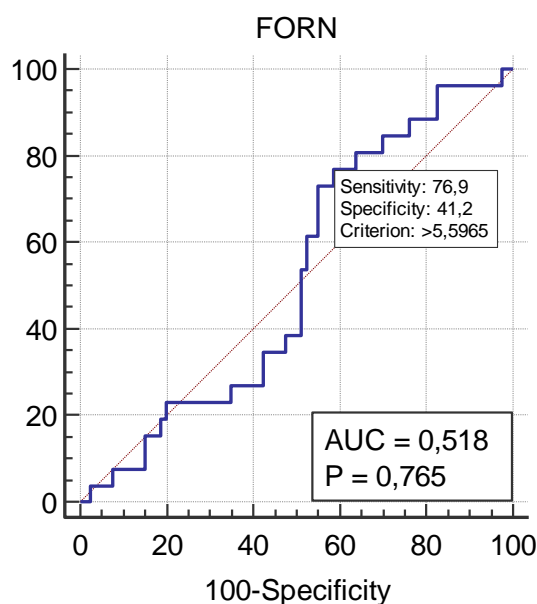
Tabela 27 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
92,31%	>4,444	-	74,9 - 99,1	17,50	9,9 - 27,6	1,12	1,0 - 1,3	0,44	0,1 - 1,8
96,15%	>4,355	-	80,4 - 99,9	17,50	9,9 - 27,6	1,17	1,0 - 1,3	0,22	0,03 - 1,6
100%	>2,404	-	86,8 - 100	2,50	0,3 - 8,7	1,03	1,0 - 1,1	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	>8,099	7,69	0,9 - 25,1	-	81,2 - 95,6	0,77	0,2 - 3,4	1,03	0,9 - 1,2
95%	>8,857	3,85	0,10 - 19,6	-	87,7 - 98,6	0,77	0,09 - 6,6	1,01	0,9 - 1,1
97,50%	>9,076	3,85	0,10 - 19,6	-	91,3 - 99,7	1,54	0,1 - 16,3	0,99	0,9 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo Forns para a presença de fibrose no grau 2 do grupo F2 analisado através da curva ROC (**Figura 24**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,518, com intervalo de confiança de 95% de 0,419 a 0,619 e valor de $p=0,765$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >5,5964, com uma sensibilidade de 76,92% e especificidade de 41,25% nos pacientes com HCV/HIV.

Figura 24 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV/HIV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 19 (17,92%) pacientes que apresentaram na análise da biópsia hepática fibrose no grau 3 e 87 (82,08%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 4.

A **Tabela 28** apresenta os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (89,47/ 94,74 e 100%) e especificidades (90,80/ 95,40 e 98,85%) verificadas no grupo com fibrose grau 3 pelo marcador não invasivo Forns nos pacientes HCV/HIV.

Tabela 28 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HCV/HIV

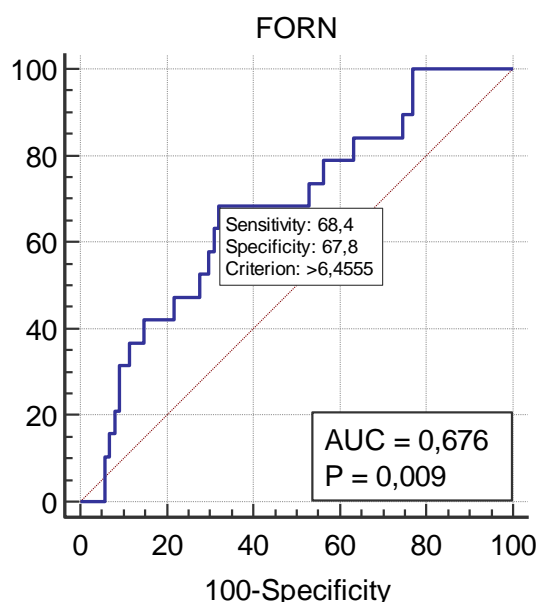
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
89,47%	>4,909	-	66,9 - 98,7	25,29	16,6 - 35,7	1,20	1,0 - 1,5	0,42	0,1 - 1,6
94,74%	>4,560	-	74,0 - 99,9	22,99	14,6 - 33,2	1,23	1,1 - 1,4	0,23	0,03 - 1,6
100%	>4,536	-	82,4 - 100	22,99	14,6 - 33,2	1,30	1,2 - 1,5	0,00	
Especificidade									
90,80%	>7,946	31,58	12,6 - 56,6	-	82,7 - 95,9	3,43	1,3 - 8,7	0,75	0,6 - 1,0

95,40%	>8,897	0,00	0,0 - 17,6	-	88,6 - 98,7	0,00	1,05	1,0 - 1,1
98,85%	>9,801	0,00	0,0 - 17,6	-	93,8 - 100	0,00	1,01	1,0 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo Forns para diagnosticar presença de fibrose grau 3, analisado através da curva ROC (**Figura 25**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,676, com intervalo de confiança de 95% de 0,579 a 0,764 e valor de $p=0,009$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>6,4555$, com uma sensibilidade de 68,42% e especificidade de 67,82%.

Figura 25 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV/HIV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Foram encontrados 12 (11,32%) pacientes que apresentaram na análise do fragmento hepático fibrose com grau 4 (F4) e 94 (88,68%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (83,33/ 91,67 e 100%) e especificidades (90,43/ 95,74 e 97,87%) encontradas pelo marcador Forns no grupo F4, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 29**).

Tabela 29 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HCV/HIV

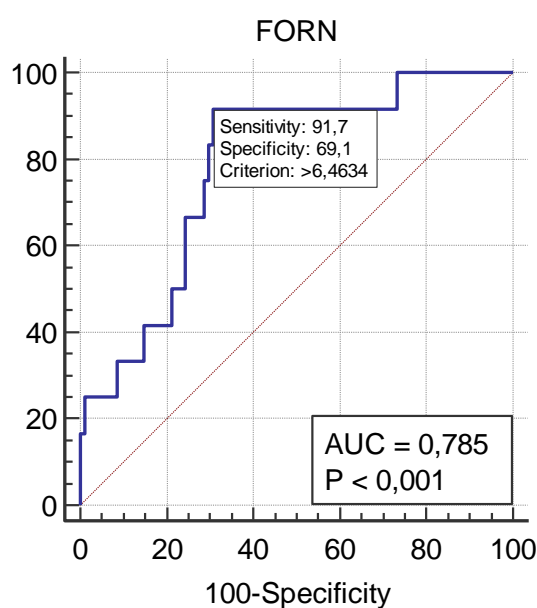
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
83,33%	>6,477	-	51,6 - 97,9	69,15	58,8 - 78,3	2,70	1,8 - 4,0	0,24	0,07 - 0,9
91,67%	>6,463	-	61,5 - 99,8	69,15	58,8 - 78,3	2,97	2,1 - 4,2	0,12	0,02 - 0,8
100%	>5,009	-	73,5 - 100	26,60	18,0 - 36,7	1,36	1,2 - 1,5	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,43%	>7,974	33,33	9,9 - 65,1	-	82,6 - 95,5	3,48	1,3 - 9,6	0,74	0,5 - 1,1
95,74%	>8,472	25,00	5,5 - 57,2	-	89,5 - 98,8	5,88	1,5 - 23,1	0,78	0,6 - 1,1
97,87%	>8,857	25,00	5,5 - 57,2	-	92,5 - 99,7	11,75	2,2 - 63,4	0,77	0,6 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo Forns para a presença de fibrose do grupo F4 analisado através da curva ROC (**Figura 26**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,785, com intervalo de confiança de 95% de 0,695 a 0,859 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>6,4633$, com uma sensibilidade de 91,67% e especificidade de 69,15% nos pacientes com infecção HCV/HIV.

Figura 26 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HCV/HIV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Para este grupo foram 57 (53,77%) pacientes que apresentaram na biópsia hepática fibrose significativa com graus 2, 3 e 4 (F234) e 49 (46,23%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,23/ 94,74 e 96,49%) e especificidades encontradas (91,84/ 95,92 e 97,96%) pelo marcador Forns nos pacientes HCV/HIV para análise de fibrose significativa, estão apresentadas na **Tabela 30**.

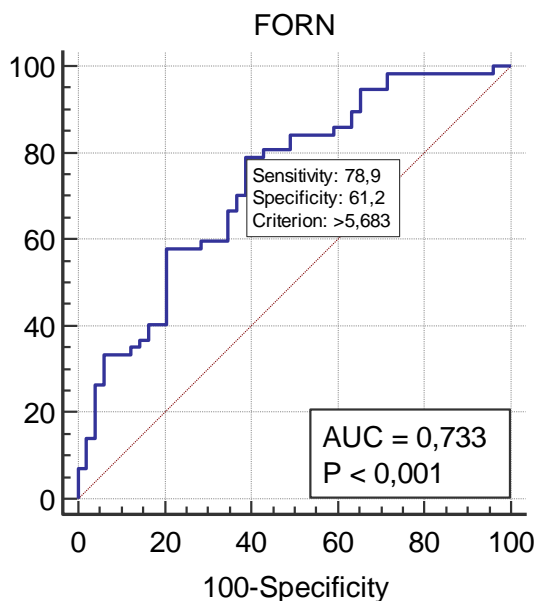
Tabela 30 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,23%	>4,561	-	80,7 - 97,1	34,69	21,7 - 49,6	1,40	1,1 - 1,7	0,25	0,1 - 0,6
94,74%	>4,536	-	85,4 - 98,9	34,69	21,7 - 49,6	1,45	1,2 - 1,8	0,15	0,05 - 0,5
96,49%	>4,444	-	87,9 - 99,6	28,57	16,6 - 43,3	1,35	1,1 - 1,6	0,12	0,03 - 0,5
Especificidade									
91,84%	>7,560	33,33	21,4 - 47,1	-	80,4 - 97,7	4,08	1,5 - 11,2	0,73	0,6 - 0,9
95,92%	>7,830	26,32	15,5 - 39,7	-	86,0 - 99,5	6,45	1,6 - 26,8	0,77	0,7 - 0,9
97,96%	>8,129	14,04	6,3 - 25,8	-	89,1 - 99,9	6,88	0,9 - 53,1	0,88	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose significativa pelo marcador não invasivo Forns do grupo F234 analisado através da curva ROC (**Figura 27**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,733, com intervalo de confiança de 95% de 0,639 a 0,814 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >5,6830, com uma sensibilidade de 78,95% e especificidade de 61,22% nos pacientes com infecção HCV/HIV.

Figura 27 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HCV/HIV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Analizados através do estudo do fragmento hepático, 31 (29,25%) pacientes apresentaram fibrose avançada nos graus 3 e 4 (F34) e 75 (70,75%) pacientes apresentaram fibrose graus 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,32/ 96,77 e 100%) e especificidades (90,67/ 94,67 e 97,33%) encontradas pelo marcador não invasivo Forns nos pacientes HCV/HIV para diagnosticar fibrose avançada, estão apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 31**).

Tabela 31 - Desempenho do marcador Forns em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HCV/HIV

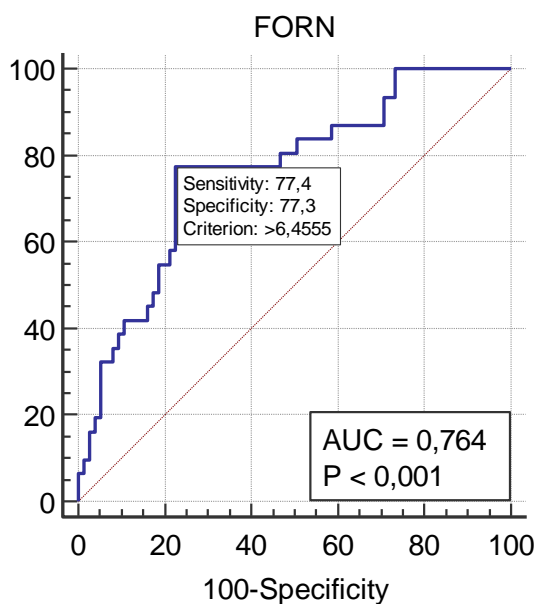
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,32%	>5,009	-	74,2 - 98,0	29,33	19,4 - 41,0	1,28	1,1 - 1,5	0,33	0,1 - 1,0
96,77%	>4,560	-	83,3 - 99,9	26,67	17,1 - 38,1	1,32	1,1 - 1,5	0,12	0,02 - 0,9
100%	>4,5365	-	88,8 - 100	26,67	17,1 - 38,1	1,36	1,2 - 1,6	0,00	

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,67%	>7,681	38,71	21,8 - 57,8	-	81,7 - 96,2	4,15	1,8 - 9,5	0,68	0,5 - 0,9
94,67%	>7,946	32,26	16,7 - 51,4	-	86,9 - 98,5	6,05	2,1 - 17,8	0,72	0,6 - 0,9
97,33%	>8,472	16,13	5,5 - 33,7	-	90,7 - 99,7	6,05	1,2 - 29,5	0,86	0,7 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose significativa pelo marcador não invasivo Forns, no grupo F34 analisado através da curva ROC (**Figura 28**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,764, com intervalo de confiança de 95% de 0,672 a 0,841 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 6,4555$, com uma sensibilidade de 77,42% e especificidade de 77,33%.

Figura 28 - Curva ROC com o desempenho do marcador Forns comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV/HIV



A **Tabela 32** demonstra o desempenho do marcador Forns contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV.

Tabela 32 - Desempenho do marcador Forns nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤6,2518	≤5,6830	>5,5964	>6,4555	>6,4633	>5,6830	>6,4555
AUROC	0,694	0,687	0,518	0,676	0,785	0,733	0,764
Sensibilidade	100	63,41	76,92	68,42	91,67	78,95	77,42
Especificidade	46,94	75,38	41,25	67,82	69,15	61,22	77,33
LR+	1,88	2,58	1,31	2,13	2,97	2,04	3,42
LR-	0,00	0,49	0,56	0,47	0,12	0,34	0,29

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

Marcador GUCI

Para determinar o desempenho do marcador não invasivo GUCI dos pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana, foram analisados 109 pacientes.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Para este grupo foram analisados 8 (7,34%) pacientes que apresentaram grau zero de fibrose (F0) e 101 (92,66%) pacientes que apresentaram fibrose graus 1, 2, 3 e 4 na análise do fragmento hepático retirada pela biópsia.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (75/ 87,5 e 100%) e especificidades encontradas (90,10/ 95,05 e 97,03%) estão apresentadas na **Tabela 33** e avaliam a presença de fibrose no grau zero pelo marcador não invasivo GUCI nos pacientes com infecção pelo HCV/HIV.

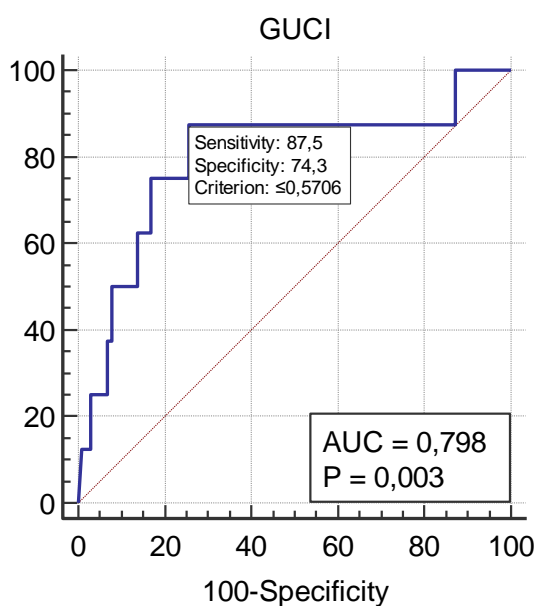
Tabela 33 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75%	≤0,423	-	34,9 - 96,8	83,17	74,4 - 89,9	4,46	2,5 - 8,0	0,30	0,09 - 1,0
87,5%	≤0,570	-	47,3 - 99,7	74,26	64,6 - 82,4	3,40	2,2 - 5,2	0,17	0,03 - 1,1
100%	≤2,886	-	63,1 - 100	12,87	7,0 - 21,0	1,15	1,1 - 1,2	0,00	
Especificidade									
90,10%	≤0,359	50,00	15,7 - 84,3	-	82,5 - 95,1	5,05	2,0 - 12,5	0,55	0,3 - 1,1
95,05%	≤0,255	25,00	3,2 - 65,1	-	88,8 - 98,4	5,05	1,2 - 22,0	0,79	0,5 - 1,2
97,03%	≤0,195	25,00	3,2 - 65,1	-	91,6 - 99,4	8,42	1,6 - 43,3	0,77	0,5 - 1,2

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo GUCI para determinar a ausência de fibrose do grupo F0, analisado através da curva ROC (**Figura 29**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,798, com intervalo de confiança de 95% de 0,710 a 0,869 e valor de $p=0,003$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,5705$, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 74,26%.

Figura 29 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HCV/HIV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo foram analisados 42 (38,53%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 1 (F1) e 67 (61,47%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 2, 3 e 4 nos pacientes HCV/HIV.

Os pontos de corte do marcador não invasivo GUCI, calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,48/ 95,24 e 97,62%) e especificidades encontradas (91,04/ 95,52 e 97,01%) nos pacientes com grau de fibrose 1, estão na **Tabela 34**.

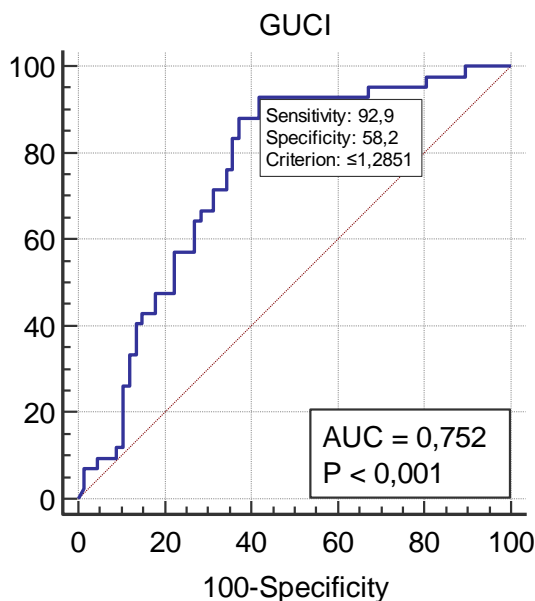
Tabela 34 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,48%	≤1,205	-	77,4 - 97,3	58,21	45,5 - 70,2	2,16	1,6 - 2,9	0,16	0,06 - 0,4
95,24%	≤2,026	-	83,8 - 99,4	32,84	21,8 - 45,4	1,42	1,2 - 1,7	0,15	0,04 - 0,6
97,62%	≤2,811	-	87,4 - 99,9	19,40	10,8 - 30,9	1,21	1,1 - 1,4	0,12	0,02 - 0,9
Especificidade									
91,04%	≤0,344	11,90	4,0 - 25,6	-	81,5 - 96,6	1,33	0,4 - 4,1	0,97	0,8 - 1,1
95,52%	≤0,255	9,52	2,7 - 22,6	-	87,5 - 99,1	2,13	0,5 - 9,0	0,95	0,8 - 1,1
97,01%	≤0,195	7,14	1,5 - 19,5	-	89,6 - 99,6	2,39	0,4 - 13,7	0,96	0,9 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo GUCI para avaliar a presença de fibrose do grupo F1, analisado através da curva ROC (**Figura 30**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,752, com intervalo de confiança de 95% de 0,661 a 0,830 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 1,2850$, com uma sensibilidade de 92,86% e especificidade de 58,21%.

Figura 30 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1(F1) dos pacientes com HCV/HIV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Para este grupo havia 27 (24,77%) pacientes que apresentaram na análise da biópsia hepática grau de fibrose 2 (F2) e 82 (75,23%) pacientes que apresentaram fibrose grau 0, 1, 3 e 4 nos pacientes com infecção HCV/HIV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (92,59/ 96,30 e 100%) e especificidades (90,24/ 96,30 e 97,56%) encontradas pelo marcador não invasivo GUCI para verificação de fibrose grau 2, estão apresentadas na **Tabela 35**.

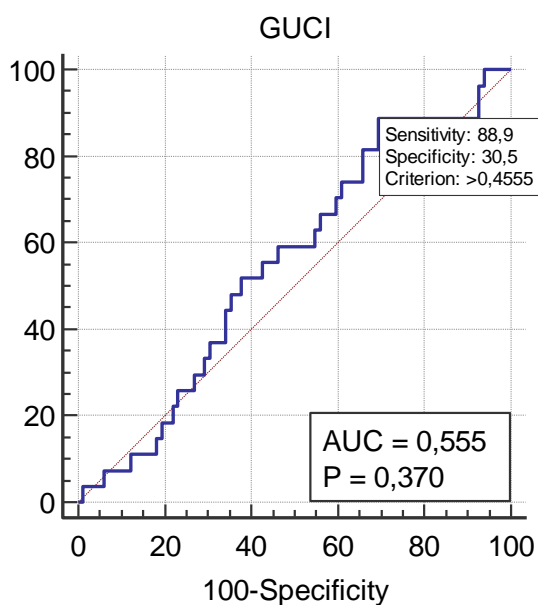
Tabela 35 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
92,59%	>0,289	-	75,7 - 99,1	7,32	2,7 - 15,2	1,00	0,9 - 1,1	1,01	0,2 - 4,7
96,30%	>0,255	-	81,0 - 99,9	7,32	2,7 - 15,2	1,04	0,9 - 1,1	0,51	0,06 - 4,0
100%	>0,195	-	87,2 - 100,0	6,10	2,0 - 13,7	1,06	1,0 - 1,1	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,24%	>3,444	7,41	0,9 - 24,3	-	81,7 - 95,7	0,76	0,2 - 3,4	1,03	0,9 - 1,2
95,12%	>4,253	3,70	0,09 - 19,0	-	88,0 - 98,7	0,76	0,09 - 6,5	1,01	0,9 - 1,1
97,56%	>4,974	3,70	0,09 - 19,0	-	91,5 - 99,7	1,52	0,1 - 16,1	0,99	0,9 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo GUCI para diagnosticar a presença de fibrose do grupo F2 analisado através da curva ROC (**Figura 31**) resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,555, com intervalo de confiança de 95% de 0,457 a 0,650 e valor de $p=0,370$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4555$, com uma sensibilidade de 88,89% e especificidade de 30,49% nos pacientes HCV/HIV.

Figura 31 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV/HIV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram analisados 19 (17,43%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático fibrose com grau 3 (F3) e 90 (82,57%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 4.

A **Tabela 36** aponta os melhores pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (89,47/ 94,74 e 100%) e especificidades (90, 95,56 e 97,78%) encontradas para avaliar a presença de fibrose com grau 3 pelo marcador não invasivo GUCI nos pacientes com infecção HCV/HIV.

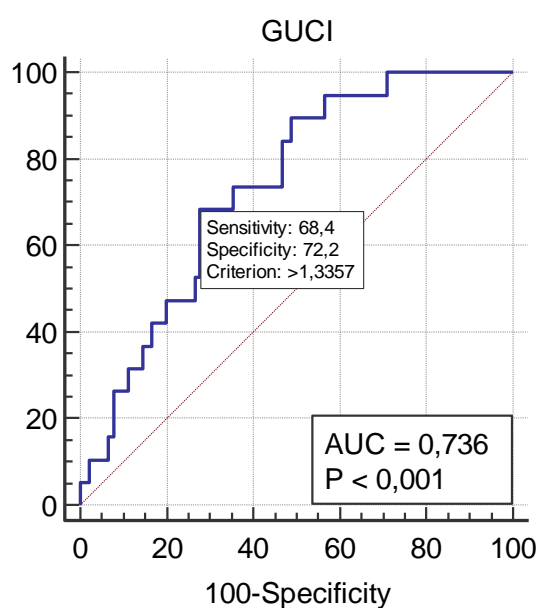
Tabela 36 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
89,47%	>0,776	-	66,9 - 98,7	51,11	40,3 - 61,8	1,83	1,4 - 2,4	0,21	0,05 - 0,8
94,74%	>0,658	-	74,0 - 99,9	43,33	32,9 - 54,2	1,67	1,4 - 2,1	0,12	0,02 - 0,8
100%	>0,446	-	82,4 - 100	28,89	19,8 - 39,4	1,41	1,2 - 1,6	0,00	
Especificidade									
90%	>2,811	26,32	9,1 - 51,2	-	81,9 - 95,3	2,63	1,0 - 7,0	0,82	0,6 - 1,1
95,56%	>4,086	10,53	1,3 - 33,1	-	89,0 - 98,8	2,37	0,5 - 12,0	0,94	0,8 - 1,1
97,78%	>4,951	10,53	1,3 - 33,1	-	92,2 - 99,7	4,74	0,7 - 31,6	0,92	0,8 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória de fibrose grau 3 pelo marcador não invasivo GUCI do grupo F3, analisado através da curva ROC (**Figura 32**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,736, com intervalo de confiança de 95% de 0,643 a 0,816 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,3357$, com uma sensibilidade de 68,42% e especificidade de 72,22%.

Figura 32 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV/HIV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram analisados 13 (11,93%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 4 (F4) e 96 (88,07%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 3.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (84,62/92,31 e 100%) e especificidades encontradas (90,62/ 95,83 e 97,92%) na verificação de fibrose hepática grau 4 pelo marcador não invasivo GUCI, estão apresentadas na **Tabela 37**.

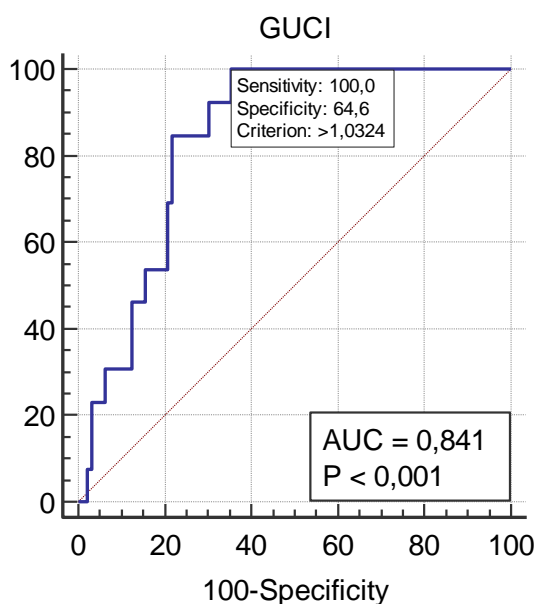
Tabela 37 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
84,62%	>1,530	-	54,6 - 98,1	78,12	68,5 - 85,9	3,87	2,5 - 6,0	0,20	0,05 - 0,7
92,31%	>1,290	-	64,0 - 99,8	69,79	59,6 - 78,7	3,06	2,2 - 4,3	0,11	0,02 - 0,7
100%	>1,032	-	75,3 - 100	64,58	54,2 - 74,1	2,82	2,2 - 3,7	0,00	
Especificidade									
90,62%	>2,886	30,77	9,1 - 61,4	-	82,9 - 95,6	3,28	1,2 - 9,2	0,76	0,5 - 1,1
95,83%	>4,059	23,08	5,0 - 53,8	-	89,7 - 98,9	5,54	1,4 - 22,0	0,80	0,6 - 1,1
97,92%	>4,974	7,69	0,2 - 36,0	-	92,7 - 99,7	3,69	0,4 - 37,9	0,94	0,8 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose grau 4 pelo marcador não invasivo GUCI analisado através da curva ROC (**Figura 33**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,841, com intervalo de confiança de 95% de 0,759 a 0,904 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >1,0323, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 64,58% nos pacientes HCV/HIV.

Figura 33 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HCV/HIV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Para este grupo foram analisados 59 (54,13%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático graus significativos de fibrose 2, 3 e 4 (F234) e 50 (45,87%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0 e 1.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (91,53/ 94,92 e 98,31%) e especificidades (90/ 96 e 98%) encontradas pelo marcador GUCI para analisar a fibrose significativa, estão apresentadas na **Tabela 38**.

Tabela 38 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HCV/HIV

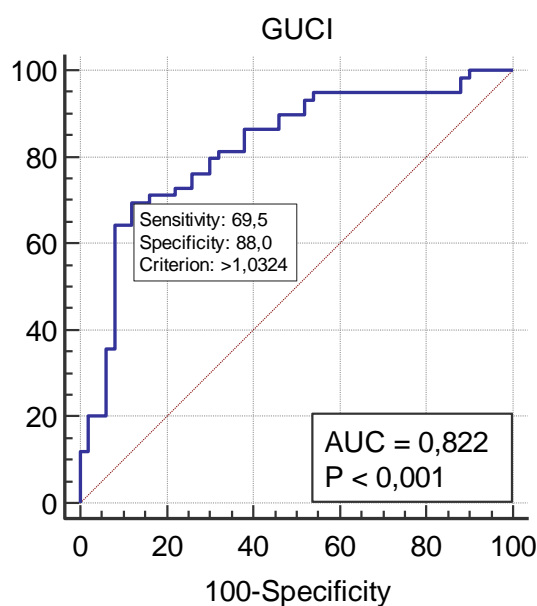
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,53%	>0,507	-	81,3 - 97,2	48,00	33,7 - 62,6	1,76	1,3 - 2,3	0,18	0,07 - 0,4
94,92%	>0,446	-	85,9 - 98,9	46,00	31,8 - 60,7	1,76	1,4 - 2,3	0,11	0,04 - 0,3
98,31%	>0,255	-	90,9 - 100	12,00	4,5 - 24,3	1,12	1,0 - 1,2	0,14	0,02 - 1,1

Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90%	>1,205	64,41	50,9 - 76,4	-	78,2 - 96,7	6,44	2,7 - 15,1	0,40	0,3 - 0,6
96%	>2,811	20,34	11,0 - 32,8	-	86,3 - 99,5	5,08	1,2 - 21,7	0,83	0,7 - 1,0
98%	>2,886	20,34	11,0 - 32,8	-	89,4 - 99,9	10,17	1,4 - 75,5	0,81	0,7 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade em discriminar a presença de fibrose significativa pelo marcador não invasivo GUCI do grupo F234, analisado através da curva ROC (**Figura 34**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,822, com intervalo de confiança de 95% de 0,738 a 0,889 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>1,0323$, com uma sensibilidade de 69,49% e especificidade de 88% nos pacientes HCV/HIV.

Figura 34 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HCV/HIV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 32 (29,36%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático graus de fibrose 3 e 4 (F34) e 77 (70,64%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,62/ 93,75 e 96,87%) e especificidades (90,91/ 96,10 e 97,4%) encontradas para avaliar a fibrose avançada pelo marcador não invasivo GUCI, estão apresentadas **Tabela 39**.

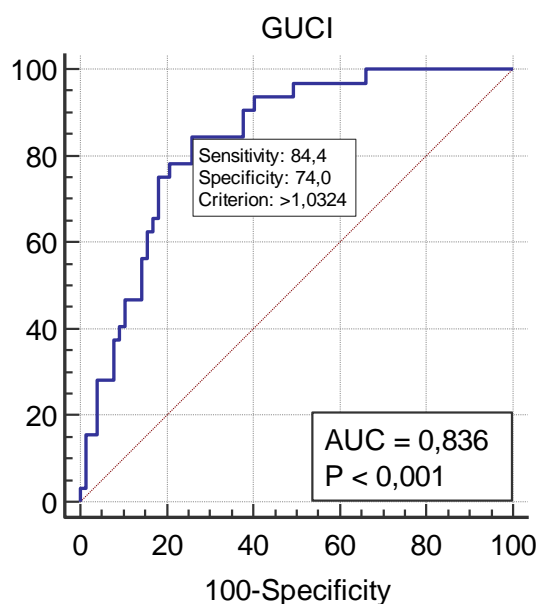
Tabela 39 - Desempenho do marcador GUCI em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>0,797	-	75,0 - 98,0	62,34	50,6 - 73,1	2,41	1,8 - 3,3	0,15	0,05 - 0,4
93,75%	>0,776	-	79,2 - 99,2	59,74	47,9 - 70,8	2,33	1,7 - 3,1	0,10	0,03 - 0,4
96,87%	>0,658	-	83,8 - 99,9	50,65	39,0 - 62,2	1,96	1,6 - 2,5	0,062	0,009 - 0,4
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,91%	>2,248	40,63	23,7 - 59,4	-	82,2 - 96,3	4,47	2,0 - 10,2	0,65	0,5 - 0,9
96,10%	>2,938	28,12	13,7 - 46,7	-	89,0 - 99,2	7,22	2,1 - 24,9	0,75	0,6 - 0,9
97,40%	>4,059	15,63	5,3 - 32,8	-	90,9 - 99,7	6,02	1,2 - 29,4	0,87	0,7 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo GUCI para diagnosticar a presença de fibrose do grupo F34, analisado através da curva ROC (**Figura 35**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,836, com intervalo de confiança de 95% de 0,753 a 0,900 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 1,0323$, com uma sensibilidade de 84,37% e especificidade de 74,03% nos pacientes HCV/HIV.

Figura 35 - Curva ROC com o desempenho do marcador GUCI comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV/HIV



A **Tabela 40** demonstra o desempenho do marcador GUCI contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV

Tabela 40 - Desempenho do marcador GUCI nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤0,5705	≤1,2850	>0,4555	>1,3357	>1,0323	>1,0323	>1,0323
AUROC	0,798	0,752	0,555	0,736	0,841	0,822	0,836
Sensibilidade	87,50	92,86	88,89	68,42	100	69,49	84,37
Especificidade	74,26	58,21	30,49	72,22	64,58	88	74,03
LR+	3,40	2,22	1,28	2,46	2,82	5,79	3,25
LR-	0,17	0,12	0,36	0,44	0,00	0,35	0,21

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

6. Marcador LOK

Neste grupo de pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana foram analisados 109 pacientes para o cálculo do marcador não invasivo LOK.

a. Fibrose hepática grau zero (F0)

Na análise do fragmento hepático havia 8 (7,34%) pacientes que apresentaram grau zero de fibrose (F0) e 101 (92,66%) pacientes que apresentaram fibrose graus 1, 2, 3 e 4.

Através da curva ROC foram selecionados os pontos de corte com às maiores sensibilidades (75/ 87,5 e 100%) e especificidades (90,10/ 95,05 e 97,03%) para a avaliação de fibrose grau zero, pelo marcador não invasivo LOK, nos pacientes com infecção com HCV/HIV e estão apresentadas **Tabela 41**.

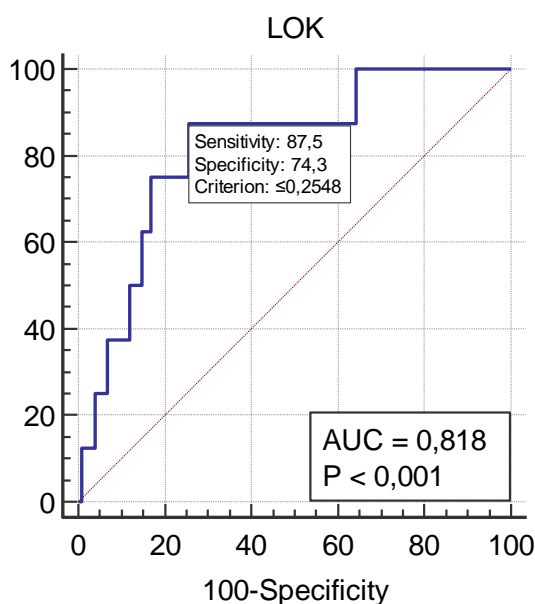
Tabela 41 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F0 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
75%	≤0,212	-	34,9 - 96,8	83,17	74,4 - 89,9	4,46	2,5 - 8,0	0,30	0,09 - 1,0
87,5%	≤0,254	-	47,3 - 99,7	74,26	64,6 - 82,4	3,40	2,2 - 5,2	0,17	0,03 - 1,1
100%	≤0,423	-	63,1 - 100	35,64	26,4 - 45,8	1,55	1,3 - 1,8	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,10%	≤0,141	37,50	8,5 - 75,5	-	82,5 - 95,1	3,79	1,3 - 11,1	0,69	0,4 - 1,2
95,05%	≤0,099	25,00	3,2 - 65,1	-	88,8 - 98,4	5,05	1,2 - 22,0	0,79	0,5 - 1,2
97,03%	≤0,072	12,50	0,3 - 52,7	-	91,6 - 99,4	4,21	0,5 - 36,0	0,90	0,7 - 1,2

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo LOK para avaliar a ausência de fibrose do grupo F0, analisado através da curva ROC (**Figura 36**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,818, com intervalo de confiança de 95% de 0,733 a 0,885 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) ≤0,2547, com uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 74,26%.

Figura 36 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 0 (F0) dos pacientes com HCV/HIV



b. Fibrose hepática grau 1 (F1)

Para este grupo havia 42 (38,53%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático grau de fibrose 1 (F1) e 67 (61,47%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 2, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,48/ 95,24 e 97,62%) e especificidades (91,04/ 95,52 e 97,01%) encontradas pelo marcador não invasivo LOK para os pacientes com HCV/HIV com fibrose grau 1, estão apresentadas na **Tabela 42**.

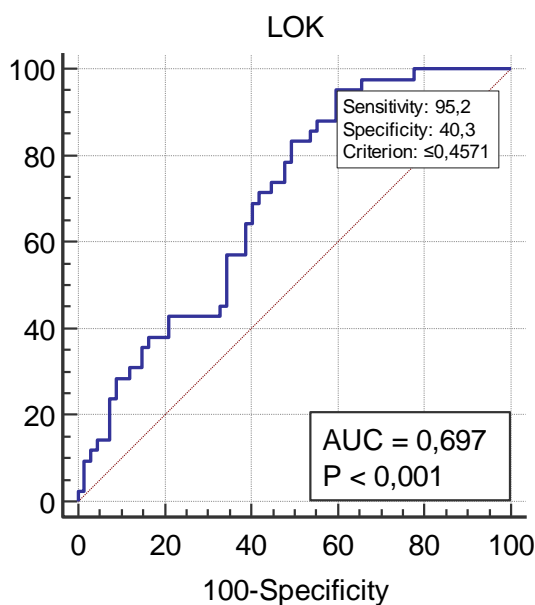
Tabela 42 - Desempenho do marcador Lok em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F1 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,48%	$\leq 0,455$	-	77,4 - 97,3	40,30	28,5 - 53,0	1,52	1,2 - 1,9	0,24	0,09 - 0,6
95,24%	$\leq 0,457$	-	83,8 - 99,4	40,30	28,5 - 53,0	1,60	1,3 - 2,0	0,12	0,03 - 0,5
97,62%	$\leq 0,540$	-	87,4 - 99,9	34,33	23,2 - 46,9	1,49	1,2 - 1,8	0,069	0,010 - 0,5
Especificidade									
91,04%	$\leq 0,188$	28,57	15,7 - 44,6	-	81,5 - 96,6	3,19	1,3 - 7,9	0,78	0,6 - 1,0
95,52%	$\leq 0,115$	14,29	5,4 - 28,5	-	87,5 - 99,1	3,19	0,8 - 12,1	0,90	0,8 - 1,0
97,01%	$\leq 0,099$	11,90	4,0 - 25,6	-	89,6 - 99,6	3,99	0,8 - 19,6	0,91	0,8 - 1,0

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

O marcador não invasivo LOK resultou em uma capacidade discriminatória da presença de fibrose grau 1 do grupo F1, através da curva ROC (**Figura 37**), em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,697, com intervalo de confiança de 95% de 0,601 a 0,781 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $\leq 0,4570$, com uma sensibilidade de 95,24% e especificidade de 40,30%.

Figura 37 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 1 (F1) dos pacientes com HCV/HIV



c. Fibrose hepática grau 2 (F2)

Havia 27 (26,73%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático a presença de fibrose no grau 2 (F2) e 74 (73,27%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 3 e 4.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (92,59/ 96,30 e 100%) e especificidades encontradas (90,54/ 95,95 e 97,3%) estão apresentadas na **Tabela 43** e avaliam a presença de fibrose no grau 2 pelo marcador LOK dos pacientes com HCV/HIV.

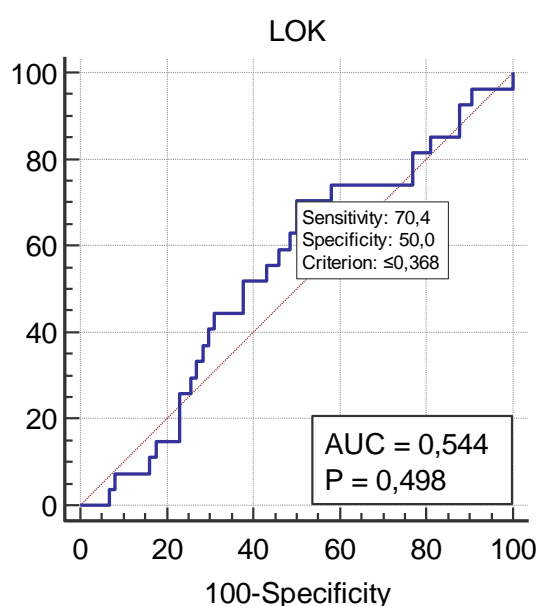
Tabela 43 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F2 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
92,59%	≤0,725	-	75,7 - 99,1	12,16	5,7 - 21,8	1,05	0,9 - 1,2	0,61	0,1 - 2,6
96,30%	≤0,815	-	81,0 - 99,9	9,46	3,9 - 18,5	1,06	1,0 - 1,2	0,39	0,05 - 3,0
100%	≤0,952	-	87,2 - 100	0,00	0,0 - 4,9	1,00	1,0 - 1,0		
Especificidade									
90,54%	≤0,135	7,41	0,9 - 24,3	-	81,5 - 96,1	0,78	0,2 - 3,5	1,02	0,9 - 1,2
95,95%	≤0,072	0,00	0,0 - 12,8	-	88,6 - 99,2	0,00		1,04	1,0 - 1,1
97,30%	≤0,046	0,00	0,0 - 12,8	-	90,6 - 99,7	0,00		1,03	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose grau 2 pelo marcador não invasivo LOK do grupo F2, analisado através da curva ROC (**Figura 38**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,544, com intervalo de confiança de 95% de 0,441 a 0,643 e valor de $p=0,498$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $<0,3679$, com uma sensibilidade de 70,37% e especificidade de 50%.

Figura 38 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2 (F2) dos pacientes com HCV/HIV



d. Fibrose hepática grau 3 (F3)

Para este grupo foram identificados 19 (17,43%) pacientes que apresentaram no estudo do fragmento hepático grau de fibrose 3 (F3) e 90 (82,57%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1, 2 e 4 nos pacientes com HCV/HIV.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (84,21/94,74 e 100%) e especificidades (90/ 95,56 e 97,78%) encontradas para verificar a presença de fibrose grau 3 pelo marcador LOK, estão apresentadas na **Tabela 44**.

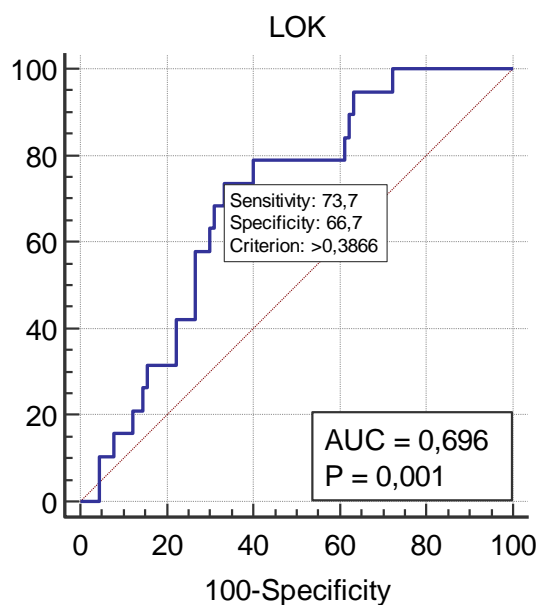
Tabela 44 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F3 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
84,21%	>0,268	-	60,4 - 96,6	38,89	28,8 - 49,7	1,38	1,1 - 1,8	0,41	0,1 - 1,2
94,74%	>0,256	-	74,0 - 99,9	36,67	26,8 - 47,5	1,50	1,2 - 1,8	0,14	0,02 - 1,0
100%	>0,219	-	82,4 - 100	27,78	18,9 - 38,2	1,38	1,2 - 1,6	0,00	
Especificidade									
90%	>0,721	15,79	3,4 - 39,6	-	81,9 - 95,3	1,58	0,5 - 5,3	0,94	0,8 - 1,2
95,56%	>0,856	10,53	1,3 - 33,1	-	89,0 - 98,8	2,37	0,5 - 12,0	0,94	0,8 - 1,1
97,78%	>0,917	0,00	0,0 - 17,6	-	92,2 - 99,7	0,00		1,02	1,0 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória da presença de fibrose grau 3 pelo marcador não invasivo LOK no grupo F3, analisado através da curva ROC (**Figura 39**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,696, com intervalo de confiança de 95% de 0,601 a 0,781 e valor de $p=0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) >0,3865, com uma sensibilidade de 73,68% e especificidade de 66,67% dos pacientes com infecção HCV/HIV.

Figura 39 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 (F3) dos pacientes com HCV/HIV



e. Fibrose hepática grau 4 (F4)

Para este grupo foram incluídos 13 (11,93%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático a presença de fibrose grau 4 (F4) e 96 (88,07%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0, 1, 2 e 3.

Na **Tabela 45** se verifica a relação dos pontos de corte calculados pela curva ROC, quanto às maiores sensibilidades (84,62/ 92,31 e 100%) e especificidades (90,62/ 95,83 e 97,92%) encontradas para avaliar a presença de fibrose no grau 4 dos pacientes com HCV/HIV pelo marcador não invasivo LOK.

Tabela 45 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F4 dos pacientes com HCV/HIV

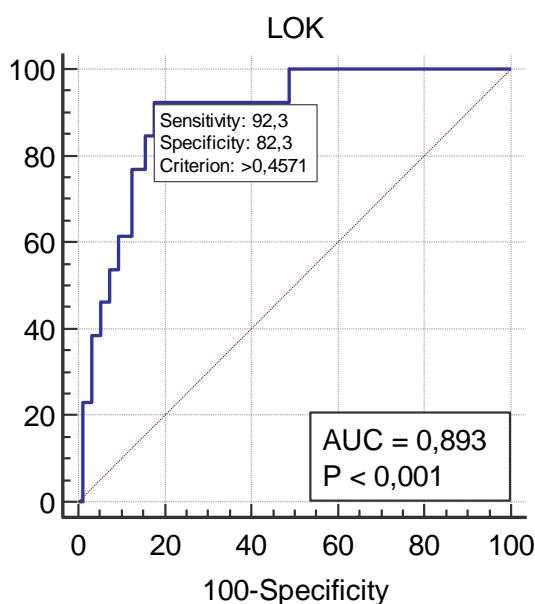
Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
84,62%	>0,507	-	54,6 - 98,1	84,37	75,5 - 91,0	5,42	3,2 - 9,1	0,18	0,05 - 0,7
92,31%	>0,457	-	64,0 - 99,8	82,29	73,2 - 89,3	5,21	3,3 - 8,2	0,093	0,01 - 0,6
100%	>0,315	-	75,3 - 100	51,04	40,6 - 61,4	2,04	1,7 - 2,5	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>0,658	61,54	31,6 - 86,1	-	82,9 - 95,6	6,56	3,1 - 14,0	0,42	0,2 - 0,8

95,83%	>0,804	38,46	13,9 - 68,4	-	89,7 - 98,9	9,23	2,8 - 30,1	0,64	0,4 - 1,0
97,92%	>0,857	23,08	5,0 - 53,8	-	92,7 - 99,7	11,08	2,0 - 60,2	0,79	0,6 - 1,1

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade em discriminar a presença de fibrose no grau 4, pelo marcador não invasivo LOK, analisado através da curva ROC (**Figura 40**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,893, com intervalo de confiança de 95% de 0,820 a 0,944 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $>0,4570$, com uma sensibilidade de 92,31% e especificidade de 82,29%.

Figura 40 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 4 (F4) dos pacientes com HCV/HIV



f. Fibrose hepática grau 234 (F234)

Este grupo verificou através do estudo do fragmento hepático 59 (54,13%) pacientes que apresentaram fibrose significativa com graus 2, 3 e 4 (F234) e 50 (45,87%) pacientes que apresentaram fibrose nos graus 0 e 1.

A **Tabela 46** demonstra os melhores pontos de corte, calculados pela curva ROC, quanto às maiores sensibilidades (91,53/ 94,92 e 98,31%) e especificidades (90/ 96 e 98%) encontradas para avaliar a presença de fibrose significativa pelo marcador não invasivo LOK nos pacientes com infecção HCV/HIV.

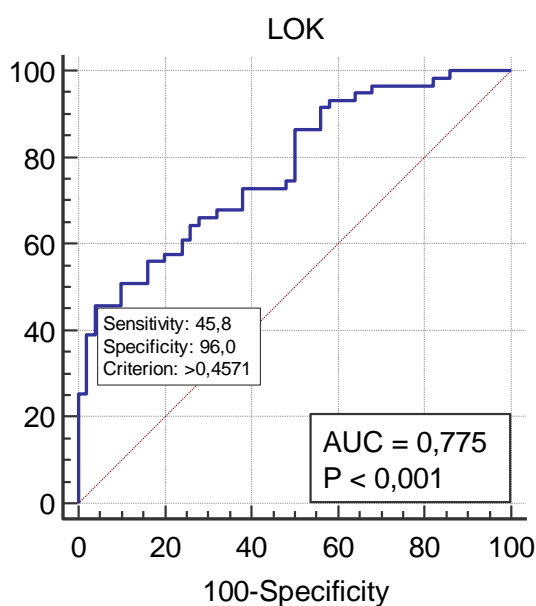
Tabela 46 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F234 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
91,53%	>0,225	-	81,3 - 97,2	44,00	30,0 - 58,7	1,63	1,3 - 2,1	0,19	0,08 - 0,5
94,92%	>0,201	-	85,9 - 98,9	36,00	22,9 - 50,8	1,48	1,2 - 1,8	0,14	0,04 - 0,5
98,31%	>0,119	-	90,9 - 100	18,00	8,6 - 31,4	1,20	1,0 - 1,4	0,094	0,01 - 0,7
Especificidade									
90%	>0,435	49,15	35,9 - 62,5	-	78,2 - 96,7	4,92	2,1 - 11,7	0,56	0,4 - 0,7
96%	>0,457	45,76	32,7 - 59,2	-	86,3 - 99,5	11,44	2,9 - 45,8	0,56	0,4 - 0,7
98%	>0,540	38,98	26,5 - 52,6	-	89,4 - 99,9	19,49	2,7 - 139,3	0,62	0,5 - 0,8

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A capacidade discriminatória do marcador não invasivo LOK para presença de fibrose do grupo F234, analisado através da curva ROC (**Figura 41**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,775, com intervalo de confiança de 95% de 0,685 a 0,849 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,4570$, com uma sensibilidade de 45,76% e especificidade de 96%.

Figura 41 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 2, 3 e 4 (F234) dos pacientes com HCV/HIV



g. Fibrose hepática grau 3 e 4 (F34)

Para este grupo foram analisados 32 (29,36%) pacientes que apresentaram no fragmento hepático fibrose avançada nos graus 3 e 4 (F34) e 77 (70,64%) pacientes que apresentaram fibrose graus 0, 1 e 2.

Os pontos de corte calculados pela curva ROC quanto às maiores sensibilidades (90,62/96,87 e 100%) e especificidades encontradas (90,91/ 94,81 e 97,4%) estão apresentadas na **Tabela 47** e avaliam a presença da fibrose avançada pelo marcador não invasivo LOK.

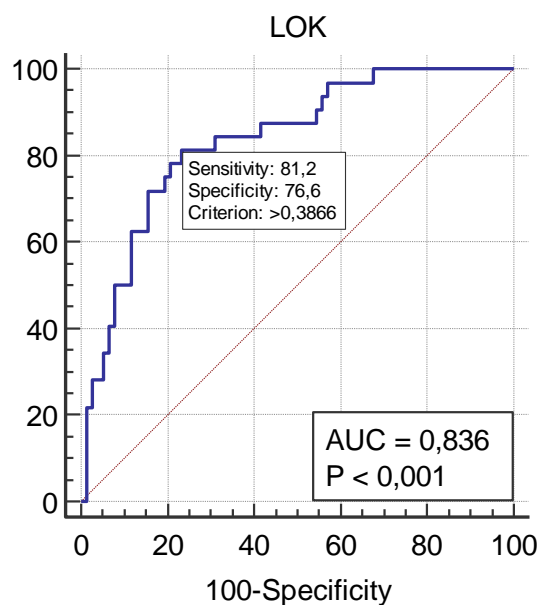
Tabela 47 - Desempenho do marcador LOK em relação à Sensibilidade e Especificidade nos diferentes pontos de cortes no grupo F34 dos pacientes com HCV/HIV

Sensibilidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,62%	>0,268	-	75,0 - 98,0	45,45	34,1 - 57,2	1,66	1,3 - 2,1	0,21	0,07 - 0,6
96,87%	>0,256	-	83,8 - 99,9	42,86	31,6 - 54,6	1,70	1,4 - 2,1	0,073	0,01 - 0,5
100%	>0,219	-	89,1 - 100	32,47	22,2 - 44,1	1,48	1,3 - 1,7	0,00	
Especificidade	Cutoff	Sens.	95% CI	Espec.	95% CI	LR+	95% CI	LR-	95% CI
90,91%	>0,568	50,00	31,9 - 68,1	-	82,2 - 96,3	5,50	2,5 - 12,1	0,55	0,4 - 0,8
94,81%	>0,700	34,38	18,6 - 53,2	-	87,2 - 98,6	6,62	2,3 - 19,2	0,69	0,5 - 0,9
97,40%	>0,725	28,12	13,7 - 46,7	-	90,9 - 99,7	10,83	2,5 - 47,4	0,74	0,6 - 0,9

Cutoff: Ponto de corte; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; CI: intervalo de confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-: Razão de verossimilhança negativa.

A presença de fibrose avançada avaliada pelo marcador não invasivo LOK, analisado através da curva ROC (**Figura 42**), resultou em uma área abaixo da curva (AUROC) de 0,836, com intervalo de confiança de 95% de 0,752 a 0,900 e valor de $p < 0,001$, com o melhor ponto de corte (utilizando a maior sensibilidade e a maior especificidade) $> 0,3865$, com uma sensibilidade de 81,25% e especificidade de 76,62% nos pacientes HCV/HIV.

Figura 42 - Curva ROC com o desempenho do marcador LOK comparado com a biópsia hepática no grupo com fibrose grau 3 e 4 (F34) dos pacientes com HCV/HIV



A **Tabela 48** demonstra o desempenho do marcador LOK contendo o Cutoff, área sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa nos diversos graus de fibrose hepática: F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV.

Tabela 48 - Desempenho do marcador LOK nos diversos graus de fibrose hepática F0, F1, F2, F3, F4, F234 e F34 dos pacientes com HCV/HIV

	F0	F1	F2	F3	F4	F234	F34
Cutoff	≤0,2547	≤0,4570	<0,3679	>0,3865	>0,4570	>0,4570	>0,3865
AUROC	0,818	0,697	0,544	0,696	0,893	0,775	0,836
Sensibilidade	87,50	95,24	70,37	73,68	92,31	45,76	81,25
Especificidade	74,26	40,30	50	66,67	82,29	96	76,62
LR+	3,40	1,60	1,41	2,21	5,21	11,44	3,48
LR-	0,17	0,12	0,59	0,39	0,093	0,56	0,24

Cutoff: Ponto de corte; AUROC: Área sob a curva ROC; LR+: Razão de verossimilhança positiva, LR-; Razão de verossimilhança negativa.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Desempenho dos marcadores biológicos não invasivos indiretos para a avaliação de fibrose hepática em pacientes cronicamente infectados com o vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e coinfectados com o HCV e vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Pesquisador principal - FÁTIMA MITIKO TENGAN

Cargo/ função: DOCENTE - CHEFE DO LIM 47 - LABORATÓRIO DE HEPATOLOGIA POR VÍRUS DO HCFMUSP. INSCRIÇÃO NO CONSELHO REGIONAL Nº: 43440

Departamento/Instituto - UNIDADE DO HCFMUSP: LIM 47–DIVISÃO DE CLÍNICA DE MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Convidamos o (a) Sr (a) para participar deste projeto que tem como finalidade avaliar a presença de fibrose no fígado dos pacientes que tem hepatite C crônica e que já realizaram biópsia hepática. Este projeto procura descobrir novas formas de avaliar a fibrose, para tentar substituir a biópsia hepática por exames de sangue.

Para alcançar esse objetivo nós iremos verificar o seu prontuário médico e coletar os resultados dos exames de sangue e biópsia hepática que você já realizou no hospital.

Não haverá nenhum desconforto ou risco para você, pois não haverá nenhum procedimento novo. Este termo de consentimento é realizado para você autorizar as pesquisadoras a coletarem seus dados do prontuário médico.

Sabemos que a biópsia hepática é um procedimento doloroso e que em alguns lugares do Brasil ela é difícil de ser realizada. Descobrir novas formas de avaliar como está o fígado poderia ajudar os pacientes e os médicos.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Em qualquer etapa do estudo, nos próximos 36 meses, o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

A principal investigadora é a Dra. Fátima Mitiko Tengan, que pode ser encontrada no LIM 47 (Laboratório de Hepatologia por Vírus), localizado à Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 470, sala 106, Cerqueira César. Telefone: 3085-1601. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo **“Desempenho dos marcadores biológicos não invasivos indiretos para a avaliação de fibrose hepática em pacientes cronicamente infectados com o vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e coinfectados com o HCV e vírus da imunodeficiência humana (HIV)”**.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável ou com a pessoa por ele delegada (Bianca Peixoto Dantas) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Data ____ / ____ /

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ /

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

.....

BAIRRO:.....CIDADE.....

.....

CEP:.....

TELEFONE: DDD(.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:

Nº APTO:

BAIRRO:

CIDADE:

CEP:

TELEFONE: DDD (.....).....

ANEXO B – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP



USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Marcadores biológicos não invasivos para avaliação de fibrose hepática em pacientes com o vírus da hepatite C crônica.

Pesquisador: FATIMA MITIKO TENGAN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19230719.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.644.473

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo de revisão de prontuário cujo objetivo é o de avaliar os marcadores não invasivos quanto a presença de fibrose hepática nos pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatites da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP, assumindo como padrão ouro o resultado de estudo anátomo-patológico de fragmento hepático, avaliado pela classificação METAVIR. Os marcadores não invasivos selecionados foram: APRI, FIB-4, Fom Index, Lok Index, GUCI, VirahepC e FibroIndex. A associação do grau de fibrose com as características selecionadas do paciente (demográficas, epidemiológicas, clínico-laboratoriais e histológicas) e do vírus será feita após análise da acurácia do marcador através do cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (PPV), valor preditivo negativo (NPV) e pela construção de curvas ROC (receiver operator characteristic) para mensuração da área sobre a curva (AUROC), que demonstra o poder discriminativo de cada marcador, sendo adotado nível de significância 0.05 (5%). O poder discriminativo de cada marcador será comparado aos dados obtidos pelo estudo anátomo-patológico do fragmento hepático. Será realizada a construção de um marcador não invasivo para os pacientes atendidos no ambulatório de hepatites como alternativa para a biópsia hepática no estadiamento da fibrose hepática.

Endereço: Rua Oxalio Pires de Campos, 225 2º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7545 **Fax:** (11)2661-7545 **E-mail:** ccapres.cep@hc.fm.usp.br