RPDI
Janeiro > Abril 2007 / Vol. 3 > N.º 1

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

# Biopsia Hepática na hepatite crónica C

## Actual posicionamento face aos avanços no diagnóstico e na terapêutica

**/ Filipe Calinas**
Assistente Hospitalar Graduado de Gastrenterologia do Centro Hospitalar de Lisboa – Zona Central

PATROCÍNIO: Roche Farmacêutica Química, Lda

Correspondência:
**Filipe Calinas**
E-mail: fcalinas@iol.pt

**/ Resumo**

A histologia continua a ser considerada o "gold standard" para a avaliação da gravidade da doença hepática com base no grau de actividade necro-inflamatória e estádio de fibrose, tendo este último significado prognóstico e um papel de relevo na decisão quanto ao tratamento. Contudo, a biopsia hepática é um procedimento invasivo com possíveis complicações severas. Os avanços recentes na eficácia da terapêutica da hepatite crónica C têm levado muitos autores a questionar a necessidade da biopsia prévia ao tratamento. As recomendações recentes já não consideram mandatória a sua realização nos doentes em que a resposta ao tratamento é mais provável. Por outro lado, os métodos não invasivos para avaliação da fibrose têm provado que são capazes de evitar a biopsia hepática na maioria dos doentes. Na prática clínica, a biopsia hepática poderá ser recomendada apenas como técnica de segunda linha.

**Palavras-chave:** Hepatite C; Biopsia Hepática.

***/ Abstract***

*Liver histology is currently considered as the "gold standard" for evaluating hepatic damage on the basis of the degree of necrotic inflammatory activity and fibrosis, with the latter having prognostic significance and playing a major role in therapeutic decision making. However, liver biopsy is an invasive procedure with possible severe complications. Recent advances in the efficacy of treatment for chronic hepatitis C have led many experts to question the need for a biopsy prior to treatment. Current guidelines no more consider liver biopsy mandatory in the subset of patients with high probability of treatment sucess. Furthermore, non-invasive methods for fibrosis gradding have proved to be capable of avoiding liver biopsy in the majority of patients. In clinical practice, liver biopsy should be recommended only as a second line test.*

***Keywords:*** *Hepatitis C; Liver biopsy.*

Os avanços científico e tecnológico nas últimas décadas e particularmente o incremento e aperfeiçoamento de técnicas bioquímicas e imagiológicas, têm vindo a facilitar o estudo das afecções hepáticas, retirando protagonismo à biopsia hepática, técnica omnipresente no passado e realizada pela primeira vez em 1883 (Paul Ehrlich). No particular da Hepatite C, o seu diagnóstico, bem como a exclusão de factores concorrenciais de doença dispensam, geralmente, o exame histológico que, ainda assim, não deixa de ser pertinente à caracterização de, entre outros, sobrecarga de ferro, esteatose ou toxicidade por fármacos, esta particularmente comum em doentes co-infectados por VIH. A polémica que envolve a biopsia hepática, assunto recorrente em reuniões científicas, surge pela sua importância na avaliação da actividade necro-inflamatória e, sobretudo, no estadiamento da doença. É consabido que os simples e clássicos marcadores de actividade – aminotransferases – não se correlacionam de modo perfeito com o grau de inflamação avaliado na histologia e que nenhuma técnica imagiológica ou biológica consegue discriminar, com perfeição, os estádios intermédios de fibrose[1]. O estadiamento, inferido do padrão e intensidade da fibrose, é vital à dedução do prognóstico e, logo, pode ser considerado elemento chave nas decisões quanto à indicação terapêutica e quanto ao estabelecimento de vigilância específica na presença de doença avançada. A polémica tem resultado da troca de argumentos entre defensores e detractores da biopsia hepática, sendo que estes últimos salientam que a biopsia, para além de causar ansiedade, para doente e médico, e complicações, embora infrequentes, potencialmente severas e muito raramente a morte, é imperfeita pelo erro de amostragem e variabilidade interobservador[2,3].

Não tem sido fácil gerar recomendações e, sobretudo, que estas sejam adoptadas na prática clínica corrente. Para este desnorteio contribui, ainda, o desenvolvimento recente de métodos não invasivos, que se assumem como métodos alternativos à biopsia, para já, de interesse limitado, objecto de melhores estudos em curso e não creditadas nas mais recentes recomendações, algumas emanadas de conferências de consenso[4,5,6]. Entre estes destacam-se a Elastografia de Transição (FibroScan, Echosens), em plena expansão sobretudo na Europa, técnica conceptualmente perfeita, capaz de avaliar um volume 500 vezes superior ao da biopsia e de fácil e rápida execução[7]. Os restantes são índices resultantes da combinação de diversas variáveis. O APRI (*aspartate transaminase to platelets ratio index*)[8] e o índice de Forns (idade, gamaGT, plaquetas e colesterol)[9] usam análises comuns e têm as fórmulas disponíveis, sem custos adicionais. O FibroTest (Biopredictive) está patenteado e usa algumas variáveis menos comuns (alfa2-macroglobulina, apolipoproteina A1, haptoglobina, bilirrubina, gamaGT, sexo e idade). Na opinião dos criadores do Fibrotest e Actitest (índice de actividade), estes testes são uma boa alternativa na avaliação da lesão hepática e, mais, a sobreposição de resultados na comparação com a biopsia é devida a erro de amostragem desta[10]. O FibroScan e o APRI revelam-se com boa acuidade nas formas mais avançadas da doença, fibrose severa e cirrose[8,11]. Este conhecimento, de modo não-invasivo, permite a implementação do rastreio do carcinoma hepatocelular e as vigilância e profilaxia das complicações relacionadas com a hipertensão portal e, isto, independentemente da decisão quanto ao tratamento ou da resposta ao mesmo. A este propósito, recordem-se os casos de diagnóstico de carcinoma em doentes sem viremia detectável anos após tratamento, supostamente, bem sucedido. Donde, a menos que a cirrose seja clinicamente evidente, parece mandatório que a avaliação daquele índice e/ou o FibroScan estejam incluídos no estudo dos infectados pelo VHC, tornando dispensável a biopsia, precisamente, quando esta apresenta maior risco de complicações.

A biopsia começou por ser decisiva na indicação terapêutica. Admitindo como premissas que a finalidade do tratamento é evitar a cirrose e suas complicações e que, em regra, a fibrose progride lentamente, a avaliação histológica pré-tratamento permite racionalizar os custos com os fármacos e, sobretudo, poupar os infectados nos estádios iniciais, com fibrose ligeira ou ausente, da incomodidade e eventuais reacções adversas à terapêutica. Nos últimos consensos, em face da maior eficácia demonstrada pela associação interferão peguilado e ribavirina e, particularmente, dos bons resultados obtidos com tratamentos de 24 semanas nos genótipos 2 e 3, ficou recomendado que nos infectados por estes genótipos a biopsia poderia ser dispensada, isto é, admitindo-se o tratamento independentemente da gravidade da doença. No mesmo sentido, sem restrição, está a indicação na mulher que no futuro possa vir a engravidar, perseguindo-se a possibilidade de anulação do risco de transmissão vertical. Estudos recentes revelam uma situação de sobreposição à dos genótipos 2 e 3, pela demonstração de boa eficácia da referida associação terapêutica nos infectados pelo genótipo 1 e viremia basal baixa, que beneficiam da possibilidade de ver encurtado para 24 semanas o tratamento, nos casos em que a viremia seja indetectável a partir da 4.ª semana[12,13].

No caso dos doentes co-infectados por VIH, as recomendações da Conferência de Consenso em 2005[5] vão no sentido de a biopsia ser desnecessária na avaliação prévia ao tratamento nos infectados pelos genótipos 2 ou 3, bem como nos infectados pelo genótipo 1, se a viremia basal for baixa. Para as restantes variáveis do vírus, o mesmo texto recomenda que o tratamento da hepatite C está indicado, apenas, nos co-infectados com estadiamento revelador de fibrose moderada ou severa.
Contrariamente, muitos clínicos consideram que, na ausência de contra-indicação, o doente motivado deve ser tratado, independentemente da gravidade das lesões, particularmente se a terapêutica da hepatite C puder anteceder a inexorável terapêutica anti-retrovírica (TARV), pelo que isso pode representar em termos de opções

farmacológicas, interacções e reacções adversas[14]. Também, comparativamente aos mono-infectados, parece existir um ritmo mais acelerado da progressão da fibrose[15], mesmo nos doentes sob TARV e com boa condição imunológica, o que obriga ao re-estadiamento frequente, a intervalos de 2-3 anos, pouco aceite pelos doentes se realizado através de biopsia[16].

Apesar do estadiamento baseado nos testes bioquímicos/serológicos de fibrose ou FibroScan não estar contemplado nas recomendações mais recentemente exaradas, os diversos estudos disponíveis sustentam o seu emprego. Aplicados a cada caso individualmente, são suficientemente esclarecedores a ponto de tornarem a biopsia dispensável na maioria dos casos, sobretudo para a vigilância na ausência de tratamento. O uso combinado de FibroScan e FibroTest melhora a acuidade de cada um deles, sendo defendido por alguns autores que só nos casos de discordância nos resultados se justifica a realização de biopsia hepática[17]. O FibroScan e o índice de Forns têm boa acuidade na doença ligeira, caracterizada por fibrose escassa ou ausente, que é o mais comum nos infectados com transaminases persistentemente normais[9,18].

Estes métodos não invasivos foram já validados em doentes co-infectados por VIH, tendo, entre eles, o FibroScan mostrado a melhor *perfomance*[19,20,21]. Outros dois índices foram concebidos exclusivamente em doentes co-infectados: O FIB-4 (idade, AST, ALT, plaquetas)[22] e o John Hopkins Fibrosis Index (albumina, AST, plaquetas, consumo álcool)[23].

Em conclusão, apesar dos melhoramentos tecnológicos das últimas décadas, continua a haver indicação para a realização de uma técnica cruenta e centenária, como a biopsia hepática. A posição vantajosa em que nos encontramos hoje em relação a diversos factores, sobretudo a maior eficácia da terapêutica presentemente proposta, torna irrelevante, em muitos casos, o conhecimento da gravidade das lesões para a decisão de iniciar o tratamento. Os novos métodos não invasivos para avaliar a fibrose, particularmente o FibroScan, permitem interpretações, que aplicadas ao caso individual, fazem relegar para 2.ª linha a biopsia hepática no estadiamento inicial e a substituir, de todo, na vigilância.

## / Bibliografia

1. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C Hepatology 2002; 36 (Suppl 1):S57-64.

2. Reddy KR, Schiff ER: Complications of Liver Biopsy. In: Taylor MB, ed. Gastrointestinal Emergencies. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1996.

3. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol 2002; 97:2614-2618.

4. National Institutes of Health consensus development conference statement. Management of hepatitis C. Hepatology 2002; 36:S3-20.

5. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short Statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 2005; 42:615-624.

6. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. Gastroenterology 2006; 129:225-230.

7. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2003; 29:1705-1713.

8. Wai CT, Grenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38:518-526.

9. Forns X, Ampurdanés X, Llovet J, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology 2002; 36:986-992.

10. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. Comp Hepatol 2004; 3:8.

11. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41: 48-54.

12. Zeuzem S, Buti M, Ferenci, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon α-2b plus ribavirin in patients with hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. J Hepatol 2006; 44:97-103.

13. Jensen DM, Morgan, TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon α-2a (40 Kd) ribavirin therapy. Hepatology 2006; 43:954-960.

14. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV-coinfection. Updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. AIDS 2004; 18:1-12.

15. Benhamou Y, Bochet M, DiMartino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group. Hepatology 1999; 30:1054-1058.

16. Sulkowski M, Mehta S, Torbenson M, Moore R, Thomas D. Unexpected significant liver disease among HIV/HCV-coinfected persons with minimal fibrosis on initial liver biopsy. Program and abstracts of the 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 121.

17. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 128:343-350.

18. R Moreno-Otero, M Trapero-Marugan, J Mendoza. Liver fibrosis assessment by transient elastography in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase.
Gut 2006; 55: 1055-1056.

19. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. AIDS 2003; 17:721-725.

20. Sterling RK, Fung SK, Marrero JA, e tal. A single non-invasive index can predict significant fibrosis in HIV-HCV co-infected patients (abstract 2032). Gastroenterology 2004; 126 (4 Suppl 2): A-744.

21. deLedighen V, Douvin C, Kattaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. J Acquir Immune Defic Synd 2006; 41:175-179.

22. Sterling R, Lissen E, Clumeck N, et al. Can routine non-invasive tests predict liver histology in HIV/HCV co-infection? Analysis of patients entering the APRICOT. Program and abstracts of the 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 120.

23. Sulkowski MS, Mehta S, Torbenson M. Prediction of significant hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients: Comparison of the Fib-4, APRI and Johns Hopkins Fibrosis Index. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 867.