

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

TAISA GROTTA RAGAZZO

Avaliação de fibrose hepática por métodos não invasivos em pacientes curados de hepatite C crônica e sua associação com os desfechos clínicos em 3 anos

São Paulo

2023

TAISA GROTTA RAGAZZO

Avaliação de fibrose hepática por métodos não invasivos em pacientes curados de hepatite C crônica e sua associação com os desfechos clínicos em 3 anos

Tese apresentada à Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Dr. Mário Guimarães Pessôa

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ragazzo, Taisa Grotta
Avaliação de fibrose hepática por métodos não
invasivos em pacientes curados de hepatite C crônica
e sua associação com os desfechos clínicos em 3 anos
/ Taisa Grotta Ragazzo. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Mário Guimarães Pessoa.

Descritores: 1.Cirrose hepática 2.Hepatite C
crônica 3.Carcinoma hepatocelular 4.Técnicas de
imagem por elasticidade 5.Descompensação hepática
6.Estudos prospectivos

USP/FM/DBD-418/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esse trabalho:

Ao meu pai **Clodoaldo Ragazzo** (in memoriam) e

a minha mãe **Maria José Grotta Ragazzo** (in memoriam)

que são as pessoas mais importantes e insubstituíveis da minha vida.

Agradeço infinitamente pela minha formação com atitudes

e exemplos que NUNCA serão esquecidos!

Aos meus irmãos **Clodoaldo** e **Andréa**,

minha cunhada **Mônica** e meu cunhado **Rodrigo**

que estão sempre presentes, me apoiando, me ajudando e sendo a
minha base atual. Agradeço todos os dias por vocês existirem.

Além de tudo, me deram as 5 luzes da minha vida

Pedro, Francisco, Manoela, Gabriel e Isadora.

AGRADECIMENTOS

À minha família por todo amor, suporte e compreensão. Especialmente minha mãe, que sempre me apoiou, esteve presente em todas as etapas que pode, com todo seu amor incondicional.

Ao professor Doutor Mário Guimarães Pessoa que tão gentilmente, generosamente e competentemente me guiou nessa trajetória. Me proporcionando e permitindo a possibilidade de receber tantos ensinamentos através de sua expertise.

Ao professor Doutor Flair José Carrilho que me acolheu no Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, me orientou no Mestrado e continua sendo exemplo de conduta e sabedoria.

Ao Doutor Daniel F. de C. Mazo que tão gentilmente dividiu seus conhecimentos e inestimavelmente esteve presente nos momentos mais difíceis.

A Doutora Denise C. P. Vezozzo por sua generosidade e acolhimento no setor dos exames de imagem.

A Doutora Renata da Silva Moutinho e Doutora Cristina Maria Bonardi por sua amizade e colaboração.

A Claudia P. Oliveira; Roque G. de Lima, Patricia M.Y. Vitelli, Claudia de Arruda e todas as pessoas do ambulatório de Hepatologia (4º andar) e do 9º andar que me receberam tão bem e me ensinaram tanto.

À Vilma Libério, secretária da Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por toda sua atenção e colaboração.

A todas as bibliotecárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que tão solícitamente me ajudaram nesta trajetória.

Ao Professor Doutor Julio da Motta Singer (in memoriam) e seu aluno Danilo Silva por toda presteza e ajuda nesta caminhada.

Aos meus colegas, amigos e coordenadores do Sae Infectologia de Osasco e do Centro de Referência de IST/AIDS de Campinas. Por todo apoio e compreensão ao longo desses anos.

E a todos que, direta ou indiretamente, me ajudaram nesta caminhada.

MUITO OBRIGADA!

“Tudo o que está no plano da realidade já foi um sonho um dia”

Leonardo Da Vinci

RESUMO

Ragazzo TG. Avaliação de fibrose hepática por métodos não invasivos em pacientes curados de hepatite C crônica e sua associação com os desfechos clínicos em 3 anos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina; 2023.

Introdução: A hepatite C apresentou uma grande evolução em seu tratamento na última década, com índices de cura superior a 90%. Tornou-se uma necessidade a avaliação de novos critérios de seguimento e o entendimento do que ocorre com o paciente após a cura ao longo do tempo. **Objetivo:** Avaliação da variação dos valores de rigidez hepática na elastografia transitória (Fibroscan®) ao longo dos 3 anos de seguimento pós resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite C crônica e sua relação com desfechos negativos como descompensação hepática (ascite, hemorragia digestiva alta e encefalopatia hepática (EH)) e carcinoma hepatocelular (CHC). **Métodos:** Estudo prospectivo em 218 pacientes que foram seguidos com realização de elastografia hepática por Fibroscan® no pré-tratamento, final de tratamento, 6 meses pós-tratamento, 1 ano, 2 anos e 3 anos pós-tratamento. **Resultados:** Foi observado que no primeiro, segundo e terceiro ano, 3%, 8% e 10% dos pacientes, respectivamente, apresentaram descompensação hepática e/ou CHC. Nos 6 meses pós-tratamento, o ponto de corte $> 19\text{KPa}$ na medida de rigidez hepática (MRH) proporcionou um *hazard* 14,5 vezes maior de desfecho negativo como descompensação e/ou CHC. A variação relativa de rigidez hepática entre pré-tratamento e os 6 meses pós-tratamento resultou em um parâmetro importante para a estimativa do *hazard ratio*. Uma redução da MRH de -10% leva a uma diminuição no *hazard* de descompensação e/ou CHC de -12% e assim progressivamente, sendo que a variação de MRH de -40% apresenta -41% no *hazard* de descompensação e/ou CHC. Quando há aumento da variação relativa neste período como a MRH +10% há um

aumento de +14% no *hazard* de descompensação. Se esse aumento na variação relativa de MRH for +50% o *hazard* de descompensação aumenta para +92%. Foi avaliada a variação relativa do mesmo período entre os 142 pacientes com MRH $\geq 9,5$ KPa. Uma redução da MRH de -10% leva a uma diminuição no *hazard* de descompensação e/ou CHC de -13% e assim progressivamente, sendo que a variação de MRH de -60% apresenta -57% no *hazard* de descompensação e/ou CHC. Quando há aumento da variação relativa neste período como a MRH +10% há um aumento de +15% no *hazard* de descompensação. Se esse aumento na variação relativa de MRH for +60% o *hazard* de descompensação aumenta para +134%. Foi avaliada, nos 142 pacientes com fibrose avançada e cirrose a relação dos desfechos com a redução clinicamente significativa da MRH conforme o critério de Baveno VII: Critério 1: queda de $\geq 20\%$ nos valores de Fibroscan[®] entre visita 1 e 3 do estudo, e Fibroscan[®] < 20 KPa; Critério 2: qualquer queda nos valores de Fibroscan[®] entre visita 1 e 3 e Fibroscan[®] < 10 KPa. Um total de 80 pacientes (57,1%) se enquadraram nos referidos critérios. Quando foram avaliados apenas os 23 pacientes que apresentaram descompensação/CHC, somente 4 pacientes preencheram os critérios. Sendo assim, a taxa de incidência de descompensação/CHC /1000 pacientes/ano nos que não preencheram os critérios é 118, e naqueles que se enquadram nos critérios de redução clínica de Baveno VII é 15,1. **Conclusão:** A elastografia hepática transitória (EHT) pode ser um método útil para prever descompensação hepática e/ou CHC na prática clínica quando realizada pré-tratamento e seis meses pós-tratamento da hepatite C crônica em pacientes com resposta virológica sustentada.

Palavras-chave: Cirrose hepática. Hepatite C crônica. Carcinoma hepatocelular. Técnicas de imagem por elasticidade. Descompensação hepática. Estudos prospectivos.

ABSTRACT

Ragazzo TG. Evaluation of liver fibrosis by non-invasive methods in patients cured of chronic hepatitis C and its association with clinical outcomes at 3 years [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo; Faculdade de Medicina; 2023.

Introduction: Hepatitis C showed a great evolution in its treatment in the last decade, with cure rates superior to 90%. The evaluation of new follow-up criteria and the understanding of what happens to the patient after healing over time has become a necessity. **Objective:** Evaluation of the variation in liver stiffness values on transient liver elastography (Fibroscan®) over the 3 years of follow-up after sustained virological response in patients with chronic hepatitis C and its relationship with negative outcomes such as liver decompensation (ascites, upper gastrointestinal bleeding and hepatic encephalopathy) and hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** Prospective study in 218 patients who were followed up with liver elastography using Fibroscan® at pre-treatment, end of treatment, 6 months after treatment, 1 year, 2 years and 3 years after treatment. **Results:** It was observed that in the first, second and third year, 3%, 8% and 10% of the patients, respectively, presented decompensation and/or HCC. In the 6 months after treatment, the 19KPa cutoff provided a 14.5 times greater *hazard* of negative outcome such as decompensation and/or HCC in patients with a measure of hepatic stiffness (LMS) above this value. The relative variation in liver stiffness between pre-treatment and 6 months post-treatment resulted in an important parameter for estimating the *hazard ratio*. An LMS reduction of -10% leads to a -12% decrease in the decompensation and/or HCC *hazard* and so on, with a -40% LMS variation showing -41% in the decompensation and/or HCC *hazard*. When there is an increase in relative variation in this period such as MRH +10% there is an increase of +14% in the decompensation *hazard*. If this increase in relative LMS variance is +50% the decompensation *hazard* increases to +92%. The relative variation over the

same period among the 142 patients with MRH ≥ 9.5 KPa was evaluated. A reduction in MRH of -10% leads to a decrease in the *hazard* of decompensation and/or HCC of -13% and so on progressively, with a variation in MRH of -60% presenting -57% in the *hazard* of decompensation and/or HCC . When there is an increase in the relative variation in this period, such as MRH +10%, there is an increase of +15% in the danger of decompensation. If this increase in the relative variation of MRH is +60%, the decompensation *hazard* increases to +134%. We evaluated 142 patients with LMS ≥ 9.5 kPa for clinically significant reduction as per Baveno's criteria VII: Criterion 1: $\geq 20\%$ drop in Fibroscan[®] values between study visit 1 and 3, and Fibroscan[®] < 20 kPa; Criterion 2: any drop in Fibroscan[®] values between visit 1 and 3 and Fibroscan[®] < 10 kPa. A total of 80 patients (57.1%) met these criteria. When only the 23 patients who had decompensation/HCC were evaluated, only 4 patients met the criteria. Therefore, the incidence rate of decompensation/HCC /1000 patients/year in those who do not meet the criteria is 118, and in those who meet Baveno VII's clinical reduction criteria it is 15.1. **Conclusion:** Transient hepatic elastography can be a useful method to predict hepatic decompensation and/or HCC in clinical practice when performed pre-treatment and six months after treatment of chronic hepatitis C with sustained virological response.

Keywords: Liver cirrhosis. Hepatitis C, chronic. Carcinoma, hepatocellular. Elasticity imaging techniques. Liver decompensation. Prospective studies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Escala de rigidez hepática em variadas patologias	36
Figura 2 - Fluxograma dos pacientes relacionados para o estudo	41
Figura 3 - Distribuição dos grupos ao longo de 3 anos.....	54
Figura 4 - Distribuição de descompensação hepática e CHC-todos os grupos	60
Figura 5 - Distribuição de descompensação hepática e CHC-grupo A.....	61
Figura 6 - Distribuição de descompensação hepática e CHC-grupo B.....	61
Figura 7 - Distribuição de descompensação hepática e CHC-grupo C.....	62
Figura 8 - Sobrevida livre de doença- Kaplan-Meier.....	65
Figura 9 - Distribuição da variação relativa do Fibroscan®	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Critérios de Child-Pug.....	35
Tabela 2 -	Tratamentos dispensados PCDT Hepatite C 2015.....	37
Tabela 3 -	Dados demográficos, antropomórficos, de hábitos, comorbidades e relativos ao VHC e gravidade dos pacientes incluídos no estudo.....	42
Tabela 4 -	Estatística descritiva das variáveis laboratoriais pré-tratamento .	43
Tabela 5 -	Estatística descritiva dos resultados do Fibroscan®, Apri e FIB4.pré-tratamento dos participantes incluídos no estudo.....	44
Tabela 6 -	Correlação entre os marcadores não invasivos de fibrose hepática (Fibroscan®, APRI e FIB-4).....	45
Tabela 7 -	Tratamento utilizados no estudo.....	46
Tabela 8 -	Estatística descritiva do Fibroscan® (KPa) nas seis visitas do estudo.....	47
Tabela 9 -	Estatística descritiva do FIB4 ao longo do estudo	47
Tabela 10 -	Estatística descritiva do APRI ao longo do estudo	48
Tabela 11 -	Análise comparativa do Fibroscan® ao longo do estudo.....	49
Tabela 12 -	Análise comparativa do FIB4 ao longo do estudo	50
Tabela 13 -	Divisão dos grupos relativos ao Fibroscan® pré-tratamento	51
Tabela 14 -	Análise comparativa de mudança de grupos pré-tratamento e final de tratamento.....	52

Tabela 15 - Análise comparativa de mudança de grupos final de tratamento e 3 anos pós-tratamento.....	53
Tabela 16 - Estatística descritiva da variação relativa do Fibroscan® entre as visitas.....	55
Tabela 17 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes do estudo.	58
Tabela 18 - Descrição do comportamento dos pacientes com desfecho negativo ao longo de 3 anos.....	63
Tabela 19 - Variações laboratoriais iniciais e finais	64
Tabela 20 - Análise univariada por regressão de Cox de fatores preditores de descompensação e CHC- dados basais.....	67
Tabela 21 - Ponto de corte. Modelo final com regressão de Cox de fatores preditores de descompensação e CHC	68
Tabela 22 - Análise univariada por regressão de Cox de fatores preditores de descompensação e CHC – variação relativa Fibroscan® entre pré-tratamento e 6 meses pós-tratamento.....	69
Tabela 23 - Distribuição da variação relativa Fibroscan®, estimativa do <i>hazard ratio</i> e relação com descompensação e CHC entre pré-tratamento e 6 meses pós-tratamento	69
Tabela 24 - Análise univariada por regressão de Cox de fatores preditores de descompensação e CHC pacientes com MRE \geq 9,5 KPa	72
Tabela 25 - Proporção de descomepnsação e/ou CHC em pacientes com MRH \geq 9,5 KPa.....	73
Tabela 26 - Proporção de descompensação/CHC entre os pacientes com e sem redução clinicamente significativa na rigidez hepática (visita 3), segundo os critérios de Baveno VII	75

Tabela 27 - Densidade de incidência de descompensação/CHC no estudo (por 1000 pacientes-mês).....	76
Tabela 28 - Densidade de incidência de descompensação/CHC no estudo (por 1000 pacientes-ano).....	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Alb	Albumina
ALT	Alanina aminotransferase
anti-Hbc IgG	Anticorpo contra antígeno do capsídeo do vírus da hepatite B
anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
anti-VHC	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
APRI	<i>Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index</i>
AST	Aspartato aminotransferase
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
BT	Bilirrubina total
CHC	Carcinoma hepatocelular
cm	centímetro
COL1A1	Colágeno tipo 1
DAA	<i>Direct-acting antiviral</i>
DM	Diabetes Mellitus
EH	Encefalopatia hepática
EHT	Elastografia hepática transitória
EIVC	Elastografia por impulso de velocidade controlada
GGT	Gama-Glutamil Transferase

GPVH	Gradiente de pressão venosa hepática
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDA	Hemorragia digestiva alta
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HZ	<i>Hazard</i>
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
Ict	Icterícia
IMC	Índice de massa corpórea
IQR/M	Intervalo interquartil médio
KPa	KiloPascal
LSN	limite superior da normalidade
MEC	Matriz extracelular
MELD	<i>Model For End-Stage Liver Disease</i>
mg/dL	Miligramas por decilitro
mil/mm ³	Milhões por milímetros cúbicos
MRH	Medida de rigidez hepática
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
RVS	Resposta virológica sustentada

SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SM	Síndrome Metabólica
TAP	Tempo de atividade de protrombina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF β	Fator de crescimento tumoral β
U/L	unidades por litro
VHC	Vírus da Hepatite C
VHC-RNA	Ácido ribonucleico do VHC

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	HISTÓRICO	21
1.2	HEPATITE C	21
1.3	TRATAMENTO DA HEPATITE C.....	25
1.4	MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA	26
1.5	JUSTIFICATIVA.....	28
2	OBJETIVOS	30
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	30
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	30
3	MÉTODOS	31
3.1	ÉTICA.....	31
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	31
3.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
3.4	SELEÇÃO DE AMOSTRAGEM.....	32
3.5	CASUÍSTICA.....	33
3.6	DEFINIÇÕES UTILIZADAS.....	35
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
4	RESULTADOS	40
4.1	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA, DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS..	40

4.2	AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DA FIBROSE HEPÁTICA PRÉ-TRATAMENTO.....	44
4.3	CORRELAÇÃO DO APRI, FIB-4 E FIBROSCAN® BASAIS (V1)	44
4.4	ESQUEMAS DE TRATAMENTO DO VHC UTILIZADOS	45
4.5	MARCADORES NÃO INVASIVOS DE FIBROSE AO LONGO DO TEMPO	46
4.6	COMPARAÇÃO DOS MARCADORES DE FIBROSE AO LONGO DO TEMPO	48
4.7	ANÁLISE DA VARIAÇÃO RELATIVA DOS VALORES DE FIBROSE AO LONGO DO TEMPO	54
4.8	DESCRIÇÃO DOS CASOS COM DESFECHO DE INTERESSE PARA O ESTUDO	55
4.9	AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA LIVRE DE DESCOMPENSAÇÃO E/OU CHC	65
4.10	ANÁLISE DE FATORES PREDITORES DE DESCOMPENSAÇÃO E/OU CHC EM TODOS OS PACIENTES	66
4.11	ANÁLISE DE FATORES PREDITORES DE DESCOMPENSAÇÃO E/OU CHC EM PACIENTES COM MRH $\geq 9,5$ KPA	70
5	DISCUSSÃO	78
6	CONCLUSÃO	84
	REFERÊNCIAS	85
	ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	94
	ANEXO B- Gráfico da Medida de Rigidez Hepática Média	98
	ANEXO C - Gráfico Comparativo da Medida de Rigidez Hepática entre pacientes com e sem Descompensação Hepática	99

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

A hepatite é um processo inflamatório do tecido hepático que pode ser resultante de inúmeras causas como: ação de substâncias diversas (medicamentos, drogas ilícitas, ingesta alcoólica e de outras substâncias hepatotóxicas), autoimunes, genéticas, ação de bactérias, vírus e por acúmulo de gordura hepática. Os relatos descritos da ocorrência de surtos de icterícia (Ict) na história são muito antigos. Há cerca de 5.000 anos já havia relatos descritos pelos chineses e há aproximadamente 2.500 anos relatos descritos pelos babilônios. Foi Hipócrates que em seu escrito EPIDEMIAS descreveu que a Ict poderia ser de origem infecciosa e o acúmulo de líquido no abdômen (ascite) poderia ser causado por alguma doença crônica no fígado. Ao longo dos séculos, com o crescimento populacional e o desenvolvimento econômico, surgiram vários relatos sobre ocorrência de Ict nos séculos XVII, XVIII e XIX. Na idade média a expressão “icterícia de campanha” foi criada e utilizada pois parece que nenhum exército de nenhum continente havia sido poupado de surtos icterícos. Apenas no século XVIII foi introduzido pela primeira vez o termo hepatite, criado por Bianchi GB em seu trabalho científico denominado *Theoria Ac Praxis Omnium Morborum Hepatis e Bilis* publicado em 1725^{1,2}.

1.2 HEPATITE C

O vírus C, causador da hepatite C, foi descoberto em 1989 por Choo et al.³. O vírus C pertence à família dos *Flaviviridae* e é composto por um genoma em fita simples de polaridade positiva medindo 9,7 Kilobases de comprimento. Na poliproteína, com uma longa fase de leitura aberta (*open reading frame*) distinguem-se as proteínas estruturais: core, E1 e E2 e as não estruturais ou NS (1 a 5)^{4,5}. As

proteínas estruturais (core, envelope E1 e E2) desempenham um papel importante na determinação das características morfológicas virais e no processo de invasão das células hospedeiras⁶. As proteínas não estruturais (P1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) estão envolvidas na replicação viral e na patogênese da lesão hepática secundária⁷.

A análise filogenética das sequências genômicas permitiu a caracterização de 6 genótipos (1 a 6) que são subdivididos em grupos a, b, c. Dentro de um mesmo genótipo e subtipo podemos ainda ter variações do vírus da hepatite C (VHC), que são denominadas *quasispecies*. Isto é possível devido à replicação imperfeita do vírus, com o surgimento de pequenas e constantes mutações^{4,5}.

A transmissão da hepatite C ocorre, principalmente por meio contato com sangue contaminado e com muito menor risco por contato com outras substâncias orgânicas. Constituem situações de exposição de risco, com variados potenciais de contágio: transfusão de sangue ou derivados, uso de drogas ilícitas, hemodiálise, exposição a sangue por profissionais da saúde e outras áreas (agulhas, acidentes percutâneos), receptores de órgãos ou tecidos transplantados, recém-nascidos de mães com anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-VHC) positivas, contatos sexuais promíscuos ou com parceiro sabidamente anti-VHC positivo, exposição a sangue por material cortante ou perfurante de uso coletivo não devidamente esterilizado ou descartável utilizado em procedimentos cosméticos (tatuagens, piercings, manicure, pedicure, barbeiros e outros) e de contato social ou famílias (escovas dentais, depiladores, lâminas, etc)^{8,9}.

Estima-se que 58 milhões de pessoas no mundo sejam portadoras de infecção crônica pelo VHC e aproximadamente 1,5 milhões de pessoas adquiram novas infecções pelo mesmo vírus ao ano. Aproximadamente 30% (15-45%) dos infectados apresentam cura espontânea do VHC em 6 meses após a infecção. Dos 70% restantes que desenvolverão doença crônica pelo VHC, cerca de 15% a 30% desenvolverão cirrose em um período de 20 anos¹⁰. No geral, uma vez que a cirrose se desenvolveu, há um risco anual de 1-5% de carcinoma hepatocelular (CHC) e um risco anual de 3-6% de descompensação hepática. Após um episódio de descompensação hepática, o risco de morte no ano seguinte situa-se entre 15% e

20%¹¹. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que em 2019, aproximadamente 290.000 pessoas morreram em consequências da Hepatite C, como complicações decorrentes da cirrose e CHC¹⁰. Porém, uma estimativa realizada para prever a quantidade de cirrose descompensada relacionada ao vírus C incidente em 2030, mostrou um aumento estimado de 148.000 casos em 2020 para 174.000 em 2030 em todo mundo¹². Isto porque todas as etapas do tratamento da hepatite C foram prejudicadas pela pandemia de Covid 19 atrapalhando o plano global de erradicação da hepatite C¹³.

No Brasil, os dados epidemiológicos são obtidos através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Até 2015, a definição de caso confirmado de hepatite C para fins de notificação no SINAN era a presença de anti-VHC e Ácido ribonucleico do VHC (VHC-RNA) reagentes. A partir de 2015, a definição foi alterada para a presença de anti-VHC e/ou VHC-RNA reagentes. No Boletim epidemiológico Brasileiro de 2021, com dados obtidos através do SINAN, no período entre 1999 e 2020 cerca de 262.815 casos de Hepatite C foram notificados, sendo que deste total, 192.100 pacientes apresentavam os resultados de anti-VHC e VHC-RNA reagentes. A região do Brasil que mais apresenta dados de notificação de hepatite C é a região sudeste com 47,9% dos casos. Também foi observado que na notificação deste grupo com anti-VHC e VHC-RNA reagentes houve uma redução de pacientes de 50,41% em 2015 para 36,3% em 2020, sempre com predomínio do gênero masculino e faixa etária prioritária acima de 45 anos (principalmente entre 55 e 59 anos)¹⁴.

Em 2023 foi lançado um novo Boletim epidemiológico com dados referentes a hepatite C no Brasil considerando o período entre os anos 2000 e 2022. Do total de 298738 casos notificados de hepatite C, 207833 casos apresentavam anti-VHC e VHC-RNA positivos. Em 2022, 56,0% foram notificados na região sudeste. A proporção de casos com os dois marcadores positivos vem caindo, passou de 50,41% em 2015 para 35,8% em 2022. Houve uma estabilidade na razão dos sexos, mantendo o predomínio masculino (12 casos em homens para cada 10 casos em mulheres). Em 2022, a faixa etária de 55 a 59 anos apresentou taxa de detecção de 20,0 casos por 100mil habitantes¹⁵.

Na hepatite C a atividade viral desencadeia diferentes graus de lesão no tecido hepático. A fibrose hepática é a formação de uma cicatriz fibrosa resultante do acúmulo de proteínas da matriz extracelular (MEC), principalmente colágenos reticulados tipo I e tipo III, que substituem o tecido normal danificado. Estes incluem lesão hepatocelular crônica, dano à barreira epitelial ou endotelial, liberação de citocinas inflamatórias, recrutamento de células inflamatórias derivadas da medula óssea, produção de Fator de crescimento tumoral β (TGF β) por macrófagos, ativação de miofibroblastos hepáticos secretores de colágeno tipo I (COL1A1), produção excessiva de MEC (principalmente colágeno tipo I) e formação de cicatriz fibrosa¹⁶. A evolução da fibrose resulta na formação da cirrose, que na histologia é definida como um processo difuso caracterizado pela conversão da arquitetura hepática normal em nódulos estruturalmente anormais separados por tecido fibroso¹⁷.

Conforme proposto no trabalho de Garcia-Tsao et al.¹⁸ a cirrose deve ser vista de uma forma mais ampla, abrangendo as características histológicas, clínicas, hemodinâmicas e biológicas. Na fase não cirrótica (METAVIR F1-F3), não há evidência clínica de cirrose, o gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) está abaixo de 6 mmHg, e nesta fase há fibrogênese e neovascularização. O estadió cirrótico (METAVIR F4) é amplamente classificado em dois estadios: compensado e descompensado, sendo a descompensação clínica definida pelo desenvolvimento de ascite, hemorragia varicosa (HV), encefalopatia e Ict. Dentro do estadió compensado, os pacientes podem ser subclassificados em sem varizes (estadió 1) e com varizes (estadió 2). Aqueles sem varizes podem ser ainda subclassificados naqueles com gradiente de pressão venosa hepática 10 mmHg, que é o limiar de pressão que prediz o desenvolvimento de varizes e descompensação. GPVH 10 mmHg (hipertensão portal clinicamente significativa) correlaciona-se com cicatriz espessa e pequenos nódulos. Na fase descompensada, a cicatriz é resistente à degradação. Anormalidades circulatórias complexas (esplâncnicas e sistêmicas) que ocorrem nesse estadió descompensado contribuem para descompensação adicional, ou seja, hemorragia varicosa recorrente, ascite refratária e síndrome hepatorenal e, embora o GPVH mantenha valor prognóstico, outros parâmetros que

levam em consideração a insuficiência hepática e um estado circulatório, como o escore MELD, são mais preditivos de morte.

1.3 TRATAMENTO DA HEPATITE C

O tratamento da hepatite C evoluiu de forma progressiva ao longo dos anos. Inicialmente, em 1989, estudos avaliavam as doses necessárias, o tempo de tratamento e a eficácia relação uso do interferon convencional, medicação injetável, em monoterapia¹⁹. Conforme os relatos encontrados no trabalho de G.M. Dusheiko de 1996, o uso da ribavirina foi incluído posteriormente como adjuvante ao tratamento baseado em interferon, tornando o tratamento mais eficaz. Os índices de resposta virológica sustentada (RVS) variavam de acordo com o genótipo e tempo de tratamento podendo chegar a 60% de RVS²⁰. Por volta dos anos 2000, o interferon peguilado começou a mostrar superioridade em relação ao interferon convencional e as aplicações injetáveis ocorriam em número menor de vezes. Sendo que em 2002 o tratamento com interferon peguilado associado a ribavirina era o tratamento padrão para tratar hepatite C, independente da presença de cirrose, com até 80% de RVS de acordo com o genótipo²¹. No ano de 2011 foi desenvolvida uma nova classe de medicações chamada de antivirais de ação direta (DAA - do inglês *direct-acting antiviral*). Esses inibidores da protease agiam inibindo a enzima protease serina NS3 do VHC impedindo sua replicação. Foram os chamados DAA de primeira geração = boceprevir e telaprevir. Com a evolução atual dos DAAs o tratamento da hepatite C passou a ser totalmente por via oral, pangenotípico e com índice de RVS superior a 95%²².

No Brasil, a incorporação para uso clínico destes DAAs de primeira geração iniciou em 2013 após consulta pública realizada pelo Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC)²³. No Protocolo de Condutas e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado em 2015, quando no início deste trabalho, foram disponibilizados para uso mais 3 novas medicações, os chamados DAAs de segunda geração: sofosbuvir- um análogo de

nucleosídeo inibidor de NS5B do VHC, simeprevir- um inibidor de protease de segunda geração, que inibe a NS3/4A e o daclatasvir, um inibidor a NS5A^{24,25}.

1.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA

Tradicionalmente a biópsia hepática sempre foi e continua sendo o método padrão ouro para classificação e estadiamento dos variados graus de fibrose hepática. Ela também permite avaliar importantes parâmetros como inflamação, necrose, esteatose e a presença de ferro na amostra obtida²⁶. O escore METAVIR é o mais utilizado para avaliação histológica das biópsias hepáticas. Ele é composto por duas letras e dois números que juntos compõe um código: A= atividade inflamatória histológica, sendo A0: sem atividade, A1: atividade leve; A2: atividade moderada e A3: atividade intensa e F= Fibrose, sendo F0: sem fibrose, F1: fibrose portal sem septação, F2: fibrose portal com raros septos, F3: numerosos septos sem cirrose e F4: cirrose^{27,28}. Porém, a biópsia hepática não é isenta de riscos e em cerca de 2% dos pacientes requer internação por complicações como: dor, hemorragia, peritonite biliar, bacteremia, sépsis com formação de abscesso, pneumotórax, hemotórax, fístula arteriovenosa, enfisema subcutâneo, biópsia de outros órgãos e morte²⁹. Devido às complicações que podem ocorrer secundárias a realização da biópsia hepática e com o surgimento de novas técnicas mais práticas, econômicas e seguras, a biópsia hepática tem sido menos utilizada dando lugar aos métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática.

Os métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática abrangem os métodos de imagem e os métodos compostos por fórmulas matemáticas que utilizam os biomarcadores séricos em sua constituição. Os métodos compostos por biomarcadores séricos podem ser: marcadores Diretos (Classe I) ou indiretos (Classe II). Os marcadores diretos são fragmentos dos componentes da matriz hepática produzidos pelas células estreladas (HSC) durante o processo de remodelação da MEC. Os marcadores indiretos incluem moléculas liberadas no sangue devido à inflamação do fígado, moléculas sintetizadas/reguladas ou

excretadas pelo fígado e marcadores de processos comumente interrompidos devido ao comprometimento da função hepática, como resistência à insulina^{30,31}.

Os marcadores indiretos são obtidos em exames rotineiros de acompanhamento laboratorial dos pacientes portadores de patologias hepáticas como a hepatite C³¹. Como exemplo temos o APRI (do inglês *Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index*) e o FIB4. Criado por Wai et al., o APRI tem sua interpretação composta por dois únicos valores numéricos. Se o valor resultante encontrado for APRI $\leq 0,5$, significa que há poucas chances de existir fibrose significativa (classificação METAVIR $\geq F2$). Quando o valor encontrado for APRI $\geq 1,5$ representa fibrose avançada (classificação METAVIR $\geq F3$) e possibilidade de cirrose³².

O FIB4 foi criado originariamente em uma população coinfectedada com VHC/HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*) por Sterling et al., a fórmula se expandiu para os pacientes mono infectados com VHC apresentando a mesma eficácia. O FIB4 apresenta 2 pontos de corte distintos. Quando o resultado se apresenta FIB4 $< 1,45$ significa a ausência de fibrose significativa (classificação METAVIR $\geq F2$). Quando o valor encontrado for FIB4 $> 3,25$ significa a presença de fibrose avançada (classificação METAVIR $\geq F3$)^{33,34}.

Tanto o APRI quanto o FIB4 são métodos práticos, efetivos em relação aos graus de fibrose avançada e de baixo custo. Devido a estas qualidades, ambos os métodos foram incluídos como ferramentas úteis para avaliação dos pacientes de hepatite C no PCDT para hepatite C e coinfeções do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde²⁵.

Os métodos não invasivos por imagem para avaliação da fibrose hepática compreendem diversos tipos de aparelhos que utilizam a elastografia em diversas características diferentes.

A EHT realizada por Fibroscan[®], criada na França em 2003, atua através de um transdutor de Ultrassom de 5-MHz acoplado a uma base com eixo vibratório que

utiliza a tecnologia de elastografia por impulso de velocidade controlada (EIVC). A vibração é de média amplitude (2mm) e baixa frequência (50Hz). A onda propagada através do tecido hepático estima a elasticidade do parênquima através da Equação: $E=3pV^2$ onde E= elasticidade, p=densidade (uma constante do tecido) e V= velocidade de propagação da onda. Assim, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida a onda se propaga. O volume explorado corresponde a um cilindro de 1 centímetro (cm) de diâmetro por 4 cm de comprimento, correspondendo a um volume 100 vezes ao obtido pela biópsia hepática. Os resultados são expressos em KiloPascal (KPa), variando entre 2,5 e 75 KPa. Devem ser realizadas 10 medidas válidas, com uma taxa de sucesso >60% e um Intervalo interquartil médio (IQR/m) <30%³⁵⁻³⁸. Apresenta algumas limitações técnicas que influenciam em seu resultado como: alimentação; espaço intercostal estreito, presença de ascite, colestase extra-hepática, índice de massa corpórea (IMC) (atualmente menos importante com a presença de transdutor XL para obesos) e a experiência do executante do exame³⁹.

Está demonstrado que a elastografia também pode apresentar correlação com a medida do gradiente de pressão venosa hepática para detectar hipertensão portal clinicamente significativa⁴⁰. Como a hipertensão portal é uma das principais consequências da cirrose e suas complicações o Consenso de Baveno VII utilizou a elastografia hepática como uma ferramenta diagnóstica e também estabeleceu critérios de sua diminuição clinicamente significativa em KPa no pós-tratamento, associada a um risco substancialmente reduzido de descompensação e morte relacionada ao fígado⁴¹.

1.5 JUSTIFICATIVA

A elastografia hepática é extremamente validada para classificação dos diferentes graus de fibrose hepática e muito efetiva na detecção de cirrose pré-tratamento³⁷. Estudos mostraram que após atingir RVS a medida da rigidez hepática pode apresentar um declínio significativo de aproximadamente 30%. Também foi demonstrado que cerca de 47% de pacientes com valores equivalentes a fibrose

avançada e cirrose no pré-tratamento de hepatite C podem diminuir seus valores de medida da rigidez hepática para $<9,5$ KPa após RVS⁴². A diminuição do processo inflamatório no paciente que atinge RVS parece ser importante causa desta diminuição dos valores na medida da rigidez hepática^{43,44}. Através de comparação com biópsia hepática, um estudo demonstrou que 71,4% dos pacientes haviam apresentado regressão inflamatória e 61,9% regressão na fibrose avaliada por METAVIR. Este achado evidencia que possivelmente também há uma regressão de fibrose junto com a diminuição da inflamação⁴⁵. Porém, o papel dos métodos não invasivos na avaliação pós RVS ainda precisam ser validados. Diretrizes atuais de tratamento, recomendam que os pacientes com fibrose avançada e cirrose pré-tratamento continuem a ser seguidos pelo risco elevado de desfechos negativos e CHC⁴⁶. Mesmo com os evidentes benefícios da terapia com DAA e havendo estudos comprovando a redução do risco de descompensação hepática e/ou CHC após RVS, não há evidências de eliminação completa deste risco^{47,48}. Muitos estudos têm avaliado o papel dos métodos não invasivos, principalmente a elastografia transitória no acompanhamento dos pacientes com fibrose avançada pós RVS, porém ainda é necessário a determinação de novos pontos de corte da elastografia após RVS e tempo de para prever descompensação hepática e/ou CHC.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliação da variação dos valores de rigidez hepática na EHT (Fibroscan®) ao longo dos 3 anos de seguimento pós-tratamento em pacientes com hepatite C crônica e sua relação com desfechos negativos como descompensação hepática (ascite, hemorragia digestiva alta e EH) e carcinoma hepatocelular.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Correlacionar e comparar a redução dos valores da EHT pós resposta virológica sustentada, com a redução clinicamente significativa estabelecida nos critérios de Baveno VII

Determinar um ponto de corte da EHT, nos pacientes com resposta virológica sustentada, que seja preditivo de descompensação e/ou CHC para uso na prática clínica.

Avaliar o desempenho dos métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática APRI, FIB4 e Elastografia hepática por Fibroscan® ao longo dos 3 anos de seguimento do estudo

3 MÉTODOS

3.1 ÉTICA

O presente estudo foi submetido à Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) na Plataforma Brasil e aprovado sob o Parecer nº: 1.553.607.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A) foi formulado seguindo as recomendações da Resolução número 466/2012.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade maior de 18 anos;
- Hepatite C crônica (VHC-RNA quantitativo para VHC positivo por pelo menos 6 meses) ou VHC-RNA quantitativo positivo com diagnóstico clínico-radiológico de cirrose ou histopatológico compatível com hepatite C crônica;
- Monoinfecção para hepatite C; programação de tratamento da hepatite C com DAAs;
- Assinatura do TCLE.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Mulheres grávidas ou lactantes;
- Presença de descompensação hepática como ascite, hemorragia digestiva alta, EH e/ou CHC pré-tratamento;
- Hipertensão portal por esquistossomose;
- Ausência de RVS.

3.4 SELEÇÃO DE AMOSTRAGEM

No período compreendido entre 18/12/2015 a 15/09/2017 foram selecionados pacientes que apresentaram, de acordo com o PCDT de 2015 do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde²⁴, critérios para tratamento da hepatite C, provenientes dos ambulatórios de hepatites virais da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HC-FMUSP. Todos os pacientes foram listados pela Farmácia Clínica – Atenção Farmacêutica pertencente a Divisão de Farmácia do HC-FMUSP para solicitação e distribuição dos DAAs. Em um trabalho conjunto com a Farmácia e os ambulatórios foram selecionados 235 pacientes que tiveram dispensação da medicação pela Farmácia do Hospital das Clínicas e autorização para início de tratamento pelo médico assistente do ambulatório.

3.5 CASUÍSTICA

Os pacientes selecionados foram convocados individualmente para uma visita de leitura, esclarecimento e assinatura do TCLE. Após assinatura, os pacientes incluídos no estudo tinham a programação para comparecimento em 6 visitas assim divididas: pré-tratamento (visita 1), final de tratamento (visita 2), seis meses pós-tratamento (visita 3), 1 ano pós-tratamento (visita 4), 2 anos pós-tratamento (visita 5) e 3 anos pós-tratamento (visita 6).

Em cada uma das visitas realizadas pelo paciente, foram coletados dados e realizado o exame de EHT por Fibroscan[®], que aconteciam no nono andar do prédio do Instituto Central do complexo do HC-FMUSP. Todos os exames de EHT por Fibroscan[®] foram efetuados por apenas um único operador experiente com mais de 500 exames realizados (Taisa G. Ragazzo), no aparelho de elastografia da Echosens modelo 502 (Echosens, Paris, França) respeitando a orientação de jejum mínimo de 3 horas, além de todos os critérios de qualidade como: obtenção de 10 medidas válidas, taxa de sucesso acima de 60% e IQR/m <30%^{35,36}.

Durante cada visita foram coletados: dados autorreferidos (perguntas diretamente feitas aos pacientes) e via prontuário eletrônico: dados referentes a hepatite C, resultados de exames laboratoriais e resultados de exames de imagem.

Os pacientes responderam perguntas sobre: sexo, idade, hábitos de vida (etilismo, tabagismo) além de informações sobre uso de medicamentos para outras patologias como Diabetes Mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). As informações de etilismo referidas foram avaliadas como etilismo significativo dentro do critério de limite diário de 40g para homem e 30g para mulher⁴⁹. Foram considerados pacientes com DM e/ou HAS os pacientes em uso de medicação para as referidas patologias. Foram procedidas a avaliação de peso e altura para definição do IMC a cada visita, bem como medida de circunferência abdominal para avaliação de síndrome metabólica (SM) segundo critérios da diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da SM⁵⁰. Através do prontuário eletrônico, foram obtidos dados referentes a genótipo do VHC, valores de carga viral do VHC (VHC-RNA

quantitativo do VHC) e números de tratamentos para hepatite C realizados anteriormente. O acesso aos resultados dos exames laboratoriais: hemograma completo, ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), Gama-glutamil transferase (GGT), bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD), bilirrubina indireta (BI), albumina (Alb), tempo de atividade de protrombina (TAP), alfafetoproteína, HbsAg, Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBs), Anticorpo contra antígeno do capsídeo do vírus da hepatite B (anti-HBc IgG). assim como os resultados de ultrassom abdominal com laudo de radiologista contendo a descrição hepática (tamanho, forma, características hepáticas), medida de veia porta, presença ou ausência de ascite, tamanho do baço e endoscopia digestiva alta, com avaliação da presença de varizes esofágica, também foram obtidos via prontuário eletrônico. Houve uma tolerância entre datas de até 3 meses em relação aos exames laboratoriais e até 6 meses para o exame de imagem (ultrassom) em relação à visita referente a realização da EHT.

Usando os exames laboratoriais a cada visita, também foi possível calcular o escore APRI através da fórmula:

$$\text{APRI} = \frac{\text{Valor da AST}}{\text{LSN}^*} \times 100$$

Contagem de Plaquetas (10^9 /L)

* LSN = limite superior da normalidade da AST (UI/L) (32)

e o FIB4 através da fórmula:

$$\text{FIB4} = \frac{\text{Idade (anos)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Plaquetas (10}^9\text{)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} \quad (33)$$

Nos pacientes que apresentaram MRH \geq 9,5 KPa no pré-tratamento, para avaliar a gravidade e o prognóstico de evolução da hepatite C crônica, foram calculados os valores de Child-Pugh e MELD (do inglês *Model For End-Stage Liver Disease*) em todas as visitas através do aplicativo de cálculos médicos MED CALC.

O escore Child-Pugh pontua 5 critérios conforme demonstrado na tabela 1, abaixo:

Tabela 1 - Critérios de Child-Pug

Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina sérica (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
RNI	<1,7	1,71-2,20	>2,2
Ascite	Nenhuma	leve	severa
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Grau I-II	Grau III-IV

Fonte: Child; Turcotte, 1964⁵¹.

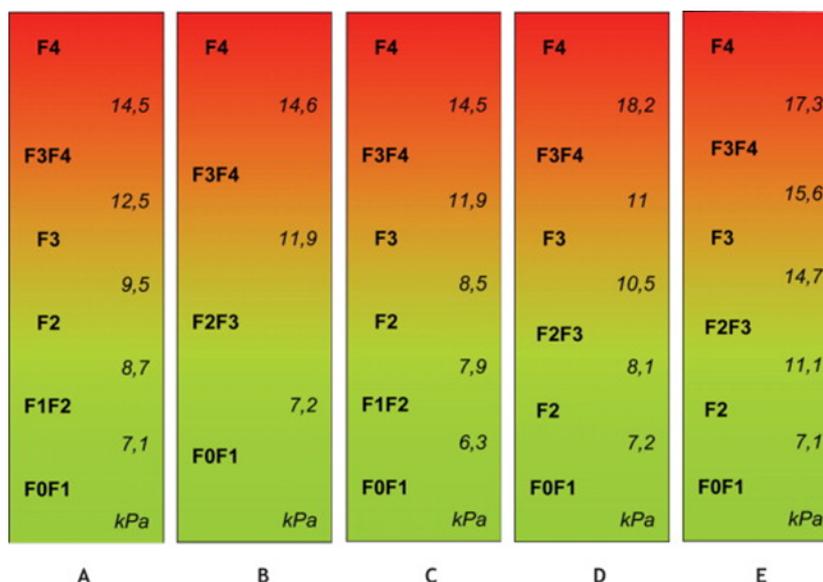
O MELD foi calculado através da fórmula⁵²:

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

3.6 DEFINIÇÕES UTILIZADAS

Os valores de referência da EHT por Fibroscan® estão estabelecidos em relação aos graus de fibrose hepática segundo o escore METAVIR em várias patologias conforme demonstra a figura 1 abaixo³⁶.

Figura 1 - Escala de rigidez hepática em variadas patologias



Legenda: (A) Hepatite C; (B) coinfeção VHC- HIV; (C) recidiva de hepatite C pós transplante hepático; (D) Hepatite B; (E) Doenças colestáticas crônicas.

Fonte: Verginol et al., 2011³⁶.

Seguindo esta classificação, a definição de cirrose utilizada neste estudo foi o valor pré-tratamento da MRH $\geq 14,5$ KPa.

Ainda baseado nos critérios acima citados, foram associados os valores para hepatite C em 3 grupos, respeitando o critério METAVIR: Grupo A $<9,5$ KPa = ausência de fibrose a fibrose moderada; Grupo B: $\geq 9,5$ KPa e $< 14,5$ KPa = fibrose avançada e Grupo C: $\geq 14,5$ KPa = cirrose.

Com a evidência de cirrose, os pacientes podem apresentar descompensações como ascite, EH e hemorragia digestiva alta. Por definição, ascite é um acúmulo anormal de fluido na cavidade abdominal que pode ser decorrente da descompensação da cirrose, de neoplasia, de doença cardíaca congestiva, síndrome nefrótica e tuberculose⁵³. A hemorragia digestiva alta é a ocorrência de

sangramento acima do ângulo de Treitz, sempre que possível confirmado por endoscopia digestiva alta, que pode ser causada em sua maioria por ruptura de varizes esofágicas secundária à hipertensão portal e também por outras lesões ulcerativas no trato digestivo⁵⁴. A EH é caracterizada por distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos em um paciente com disfunção hepática grave, aguda ou crônica e em pacientes com shunts portossistêmicos na ausência de doença hepática^{55,56}.

Os tratamentos utilizados neste estudo seguiram os critérios estabelecidos pelo PCDT de Hepatite C de 2015 do Ministério da Saúde²⁵ conforme demonstrado na tabela 2, abaixo. Tratamento baseado nos genótipos e de acordo com a avaliação do médico assistente.

Tabela 2 - Tratamentos dispensados PCDT Hepatite C 2015

	Regime de tratamento	Tempo de tratamento
Genótipo 1	Sofosbuvir + Simeprevir *	12 semanas
Monoinfecção HCV	Sofosbuvir + Daclatasvir *	12 semanas
Genótipo 1 *Cirroze Child Pugh B e C, *Paciente experimentado com Boc/ Tel	Sofosbuvir + Daclatasvir *	24 semanas
Genótipo 2	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas
Genótipo 3	Sofosbuvir + PR	12 semanas
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas
Genótipo 4	Daclatasvir+ PR	24 semanas
	Sofosbuvir+ Daclatasvir	12 semanas

Legenda: Critério de tratamento com DAAs de acordo com genótipo. *O acréscimo de Ribavirina poderia ser indicado em pacientes portadores de cirrose, com resposta nula à terapia prévia. Boc= Boceprevir; PR= Interferon peguilado + Ribavirina, Tel= Telaprevir.

Fonte: Adaptado de Brasil, 2015²⁵.

Foi considerada falta do paciente quando o mesmo não compareceu para a realização de um exame de EHT, porém, deu continuidade ao seguimento no estudo comparecendo para realização do exame em datas posteriores. O abandono ficou definido como sendo o não comparecimento do paciente em uma visita e o não seguimento posterior.

Os critérios de redução significativa dos valores da EHT entre pré-tratamento e confirmação de RVS estabelecidos pelo Consenso de Baveno VII apresentam a seguinte definição: 1-) diminuição na MRH $\geq 20\%$ nos valores da MRH entre a visita 1 (pré-tratamento) e visita 3 (6 meses pós-tratamento) do estudo, associado a MRH <20 KPa; 2-) qualquer queda nos valores de MRH entre visita 1 e 3 para um MRH <10 KPa (41).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise exploratória dos dados incluiu as estatísticas descritivas, média, mediana, desvio-padrão, valor mínimo e valor máximo para variáveis numéricas e número e proporção para variáveis categóricas. Para análise do comportamento das variáveis contínuas, considerou-se as estatísticas descritivas, gráficos de histograma e boxplot e o teste específico para o pressuposto teórico de normalidade Shapiro-Wilk.

A análise de comparação da diferença de médias de duas amostras em diferentes instantes (sendo considerados apenas os indivíduos que apresentaram ambas medidas nos instantes avaliados) foi realizado com Teste t de Student pareado.

A comparação dos valores absolutos e relativos de fibrose ao longo do tempo foi realizada pelo teste de Friedman; no caso de rejeição de hipótese nula, realizou-se as comparações múltiplas (método *pairwise*) com valores de significância ajustados pela correção de Bonferroni, para se verificar onde estava o efeito das diferenças.

Análise de correlação foi realizada pelo coeficiente de correlação de Spearman e os resultados foram mostrados como o valor de coeficiente e seu intervalo de confiança de 95%; além disso, o coeficiente de determinação, que mostra o tamanho do efeito na análise de correlação (variância compartilhada) foi calculado.

Curva de sobrevida livre de descompensação e/ou CHC foi construída pelo método de Kaplan-Meier. O tempo foi calculado em meses entre a visita 1 e a data da ocorrência de descompensação e/ou CHC ou censura (último contato com o paciente sem o evento de interesse).

A técnica de regressão de Cox foi utilizada para a análise dos fatores preditores de desenvolvimento de descompensação e/ou CHC. Correção dos coeficientes betas da regressão foi feita pelo método proposto por Firth, uma vez que se trata de um estudo com dados desbalanceados. O ponto de corte ideal das variáveis contínuas da regressão de Cox foi estudado, com base na distribuição da curva de sobrevivência. Esse método consiste em ajustar a função da curva de sobrevida, testando uma estatística máxima, otimizando o melhor resultado e fornecendo um valor de ponto de corte correspondente à relação mais significativa com a curva de sobrevivência. Os dados foram gerados usando o pacote `survminer` do programa R.

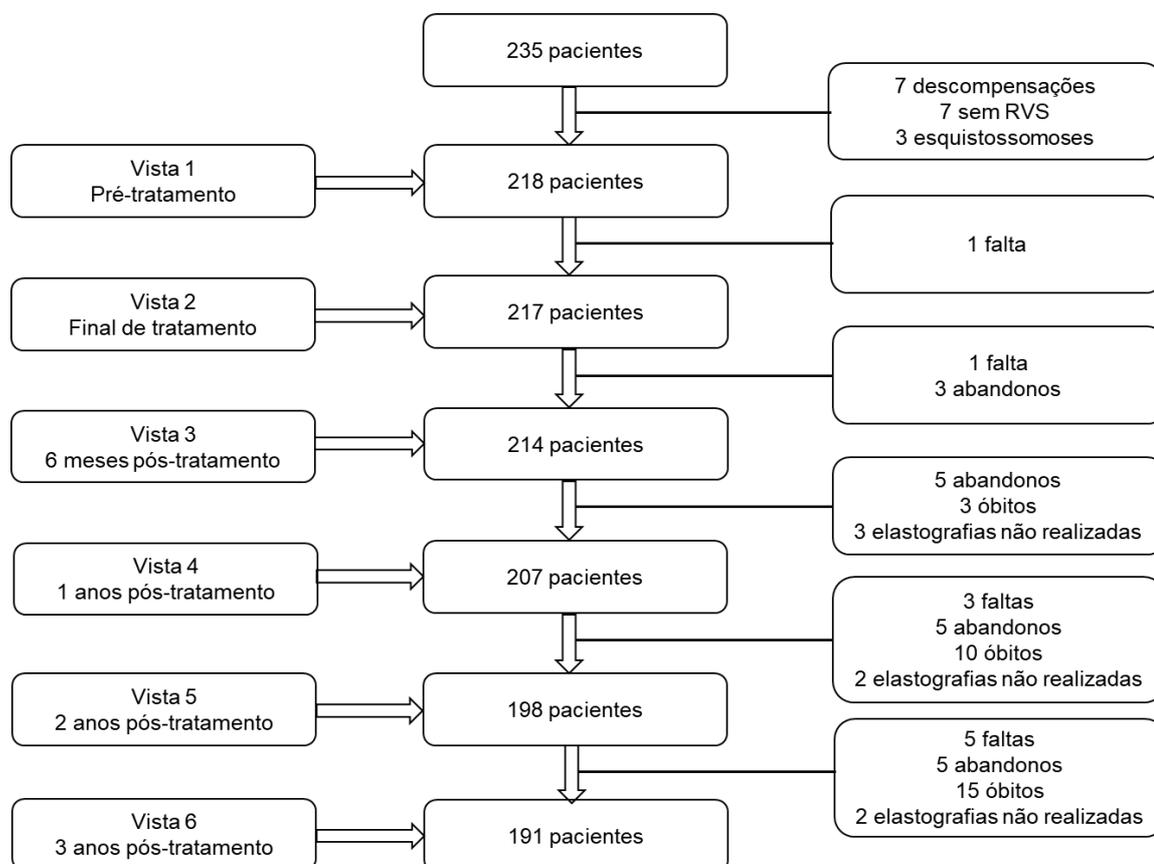
O nível de significância dos testes adotado neste estudo foi de 5%. Análise estatística foi realizada utilizando os softwares IBM-SPSS Statistics versão 28⁵⁷ e programa R⁵⁸.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA, DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Inicialmente foram selecionados 235 pacientes para este estudo, conforme demonstra o fluxograma abaixo (figura 2). Na primeira visita (pré-tratamento), 7 pacientes apresentaram descompensação hepática sendo que quatro pacientes apresentaram ascite, 2 pacientes ascite e hemorragia digestiva alta e 1 paciente EH. Além dos quadros de descompensação hepática, 3 pacientes apresentaram concomitante à hepatite C quadro de hipertensão portal (confirmada por exames de imagem) secundário a esquistossomose. Os exames de EHT que não puderam ser realizados ao decorrer dos 3 anos de seguimento foram devido a problemas como estreitamento de costela, presença de ascite e congestão hepática por descompensação cardíaca. Apenas 7 pacientes foram excluídos por não apresentarem RVS.

Figura 2 - Fluxograma dos pacientes relacionados para o estudo



Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Dos 218 pacientes selecionados, 63,3% eram do sexo feminino, com idade média de 59,2 anos e predomínio de raça caucasiana 61,9%. Os hábitos de vida foram autorreferidos, sendo 14,2% tabagistas e 15,6% etilistas. As comorbidades associadas foram: DM em 32,6% pacientes, HAS em 57,3% pacientes e SM em 40,4% pacientes. Relativo ao VHC, 82,1% apresentavam genótipo 1, 0,9% genótipo 2, 16,5% genótipo 3 e apenas 0,5% eram genótipo 4.

As características dos 218 pacientes foram subdivididas em tabelas demonstrativas do início do referido estudo. A tabela 3 apresenta os dados demográficos e antropométricos, as características dos pacientes quanto aos hábitos autorreferidos e comorbidades encontradas, além de informações relativas ao vírus C e classificação de Child-pugh.

Tabela 3 - Dados demográficos, antropomórficos, de hábitos, comorbidades e relativos ao VHC e gravidade dos pacientes incluídos no estudo

Característica	Mediana (min-max) ou n(%)
Idade,anos	59,2 (21,6- 81,2)
Sexo, n (%)	
feminino	138 (63,3)
masculino	80 (36,7)
Peso,Kg	68,95 (37,4- 123,0)
Etnia,n (%)	
Caucasiano	135 (61,9)
Afrodescendente	79 (36,3)
Asiático	4 (1,8)
Tabagismo, n (%)	31 (14,2)
Etilismo, n (%)	34 (15,6)
Medicação para hipertensão, n (%)	125 (57,3)
Medicação para diabetes, n (%)	71 (32,6)
Presença de anti-HBc, n (%)	46 (21,1)
Presença de anti-HBs, n (%)	124 (56,9)
Genótipo do vírus C, n (%)	
1	179 (82,1)
2	2 (0,9)
3	36 (16,5)
4	1 (0,5)
Tratamentos anteriores ,n(%)	
0	98 (44,9)
1	75 (34,3)
2	31 (14,2)
3	11 (5,1)
4	2 (0,9)
5	1 (0,5)
Child-Pugh, n(%)	
A	124 (96,9)
B	4 (3,1)
MELD	7,0 (6,0- 25,0)

Legenda: Variáveis contínuas estão descritas em mediana (variação); variáveis categóricas estão descritas em número (porcentagem).

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Os dados relativos à análise descritiva dos laboratoriais iniciais dos pacientes incluídos no estudo, estão na tabela 4.

Tabela 4 - Estatística descritiva das variáveis laboratoriais pré-tratamento

Exames laboratoriais	N	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	Perc.25	Perc.75
AST(U/L)	218	63,49	50,00	4986	11,00	402,00	29,75	82,00
ALT (U/L)	218	66,32	49,50	55,78	9,00	341,00	30,75	79,50
GGT(U/L)	208	111,46	60,50	163,01	10,00	1573,00	33,25	117,75
FA(U/L)	213	92,87	84,00	40,37	29,00	311,00	66,00	105,50
BT(mg/dl)	218	0,78	0,62	0,47	0,14	3,57	0,49	0,94
Alfafeto(ng/ml)	151	22,14	7,00	47,68	1,10	304,90	3,60	15,60
Albumina(mg/dl)	198	4,20	4,30	0,46	2,40	5,20	3,97	4,50
RNI	209	1,136	1,100	0,22	0,89	3,07	1,03	1,17
Leucócitos(mil/mm ³)	217	5664,70	5480,00	1945,87	1420,00	11810	4235,00	6775,00
Plaquetas(mil/mm ³)	217	159986,18	153000,00	68240,68	26000	390000	111000,0	207500,0
Ureia(mg/dl)	206	40,22	32,00	25,84	11,00	154	26,00	42,2
Creatinina(mg/dl)	218	1,3711	0,82	2,07	0,43	15,63	0,69	1,0125
Glicemia(mg/dl)	163	114,47	100,00	58,30	50,00	580	88,00	117,00

Legenda: AST: aspartato amino transferase; ALT: alanino amino transferase; Alfafeto: alfafetoproteína; GGT: gama-glutamil transferase; FA: fosfatase alcalina; BT: bilirrubinas totais; RNI: razão normalizada internacional; DP: desvio-padrão; Perc: percentil.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

4.2 AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DA FIBROSE HEPÁTICA PRÉ-TRATAMENTO

As características descritivas encontradas nos exames de EHT por Fibroscan®, APRI e FIB4 no início do seguimento deste estudo estão demonstradas na tabela 5, abaixo.

Tabela 5 - Estatística descritiva dos resultados do Fibroscan®, APRI e FIB4.pré-tratamento dos participantes incluídos no estudo

	N	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	Perc.25	Perc.75
Fibroscan® (KPa)	218	15,36	11,85	10,20	3,80	67,80	8,25	20,650
APRI	217	1,70	0,96	1,94	0,14	14,21	0,46	2,28
FIB-4	217	3,90	2,48	3,77	0,40	21,27	1,62	4,60

Legenda: DP: desvio Padrão; Per: percentil.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

4.3 CORRELAÇÃO DO APRI, FIB-4 E FIBROSCAN® BASAIS (V1)

Como os exames de avaliação não invasiva dos graus de fibrose foram realizados em todos os 6 momentos deste estudo, realizou-se uma análise da correlação destes três diferentes métodos. Foi encontrada uma correlação fortemente positiva entre EHT por Fibroscan® e os métodos APRI e FIB4 na primeira visita conforme demonstra tabela 6, abaixo:

Tabela 6 - Correlação entre os marcadores não invasivos de fibrose hepática (Fibroscan®, APRI e FIB-4)

	Correlação de Spearman			
	r_s	IC (95%)	Valor p	r_s^2
Fibroscan® x APRI	0,564	0,458; 0,655	<0,001	0,318
Fibroscan® x FIB-4	0,576	0,471; 0,664	< 0,001	0,331
APRI x FIB-4	0,920	0,891; 0,941	< 0,001	0,846

Legenda: r_s : coeficiente de correlação de Spearman; IC: intervalo de confiança; r_s^2 : coeficiente de determinação.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Como a avaliação da força da correlação pode ser definida usando a classificação segundo Cohen (1988)⁵⁹, sendo: forte (0,5-1,0); moderada (0,3-0,49); fraca (0,10-0,29), fica evidenciado que o APRI e o FIB4 apresentaram uma correlação mais forte entre si; porém, ambos apresentaram uma forte correlação com o Fibroscan® na primeira visita.

4.4 ESQUEMAS DE TRATAMENTO DO VHC UTILIZADOS

Neste estudo, foram utilizados os seguintes esquemas de tratamento definidos pelo médico assistente do ambulatório de hepatite do HC-FMUSP de acordo com os critérios do PCDT de hepatite C de 2015.

Tabela 7 - Tratamento utilizados no estudo

Esquemas utilizados	Número de pacientes
Sofosbuvir+Daclatasvir	49
Sofosbuvir+Simeprevir	70
Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirina	84
Sofosbuvir+Simeprevir+Ribavirina	13
Sofosbuvir+Ribavirina	2

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

4.5 MARCADORES NÃO INVASIVOS DE FIBROSE AO LONGO DO TEMPO

A evolução descritiva dos métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática será demonstrada nas tabelas 8, 9 e 10, abaixo.

Como pode ser observado, a EHT por Fibroscan® apresentou sua evolução com a presença de uma regressão dos valores em KPa ao longo dos 3 anos de estudo.

Tabela 8 - Estatística descritiva do Fibroscan® (KPa) nas seis visitas do estudo

Fibroscan®	Visita					
	V1 N = 218	V2 N = 217	V3 N = 214	V4 N = 207	V5 N = 198	V6 N = 191
Média	15,36	13,48	12,72	12,08	10,95	10,21
Desvio-padrão	10,20	8,75	9,69	9,23	9,15	8,48
Mediana	11,85	10,35	9,15	8,60	7,80	7,20
Mínimo	3,8	3,7	2,2	3,6	2,8	2,9
Máximo	67,8	56,1	66,4	72,0	66,4	63,9

Legenda: descrição dos valores do Fibroscan® ao longo do estudo separado por visitas realizadas:
 Visita 1= pré-tratamento, Visita 2= final de tratamento, Visita 3= 6 meses pós-tratamento,
 Visita 4= 1 ano pós-tratamento, Visita 5= 2 anos pós-tratamento, Visita 6=3 anos pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Em ambos os métodos não invasivos que utilizam exames laboratoriais em suas fórmulas (APRI e FIB4), a análise descritiva está demonstrada nas tabelas 9 e 10, abaixo. Elas exibem uma diminuição dos valores apresentados ocorrendo entre a primeira e a segunda visita; porém, não ao longo dos 3 anos de estudo, como evidenciou o Fibroscan®.

Tabela 9 - Estatística descritiva do FIB4 ao longo do estudo

FIB-4	Visita					
	V1 N = 217	V2 N = 210	V3 N = 203	V4 N = 191	V5 N = 184	V6 N = 182
Média	3,90	2,67	2,85	2,66	2,48	2,33
Desvio padrão	3,77	2,44	2,64	2,19	1,94	1,85
Mediana	2,48	1,90	1,91	1,79	1,86	1,60
Mínimo	0,40	0,41	0,39	0,42	0,25	0,40
Máximo	21,27	18,72	20,41	13,10	13,22	12,20

Legenda: descrição dos valores do FIB4 ao longo do estudo separado por visitas realizadas: Visita 1= pré-tratamento, Visita 2= final de tratamento, Visita 3= 6 meses pós-tratamento, Visita 4= 1 ano pós-tratamento, Visita 5= 2 anos pós-tratamento, Visita 6=3 anos pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Tabela 10 - Estatística descritiva do APRI ao longo do estudo

APRI	Visita					
	V1	V2	V3	V4	V5	V6
	N = 217	N = 210	N = 203	N = 191	N = 184	N = 182
Média	1,70	0,61	0,65	0,61	0,54	0,49
Desvio-padrão	1,94	0,61	0,63	0,54	0,51	0,46
Mediana	0,96	0,39	0,40	0,40	0,37	0,33
Mínimo	0,14	0,07	0,07	0,10	0,11	0,05
Máximo	14,21	3,78	4,01	3,09	4,27	3,23

Legenda: descrição dos valores do APRI ao longo do estudo separado por visitas realizadas Visita 1= pré-tratamento, Visita 2= final de tratamento, Visita 3= 6 meses pós-tratamento, Visita 4= 1 ano pós-tratamento, Visita 5= 2 anos pós-tratamento, Visita 6=3 anos pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Assim sendo, foi optado por prosseguir presente estudo apenas com o FIB4 como representante dos métodos não invasivos de avaliação dos graus de fibrose baseados em fórmulas que utilizam exames laboratoriais, visto que FIB4 e APRI apresentaram mudança significativa apenas entre o início do tratamento e final do tratamento.

4.6 COMPARAÇÃO DOS MARCADORES DE FIBROSE AO LONGO DO TEMPO

Foi realizada também uma análise comparativa dos métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática ao longo do tempo. Em relação ao Fibroscan[®], esta análise esta demonstrada na tabela 11.

Tabela 11 - Análise comparativa do Fibroscan® ao longo do estudo

Fibroscan® (KPa)		
Visita	Mediana (Mínimo; Máximo)	Valor p
Visita 1	11,85 (3,80; 67,8)	< 0,001
Visita 2	10,35 (3,70; 56,10)	
Visita 3	9,15 (2,20; 66,4)	
Visita 4	8,60 (3,60; 72,0)	
Visita 5	7,80 (2,80; 66,40)	
Visita 6	7,20 (2,90; 63,90)	

Legenda: Teste de Friedman. Visita 1 = pré-tratamento, Visita 2 = final de tratamento, Visita 3 = 6 meses pós-tratamento, Visita 4 = 1 ano pós-tratamento, Visita 5 = 2 anos pós-tratamento, Visita 6 = 3 anos pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Devido ao encontro de mudanças significantes nos resultados do Fibroscan® ao longo do tempo, foram feitas comparações múltiplas (método *pairwise*) com valores de significância ajustados pela correção de Bonferroni, para se verificar onde estava o efeito dessas diferenças. Foi encontrado que não houve diferença significativa nos valores do Fibroscan® apenas nas visitas entre 6 meses pós-tratamento (visita 3) e 1 ano pós-tratamento (visita 4) e entre 2 anos pós-tratamento e 3 anos pós-tratamento (visitas 5 e 6). Sendo significativa em todas as outras visitas.

Também foi realizada a análise comparativa do FIB4 ao longo do tempo conforme demonstra a tabela 12, a fim de identificar através do estudo da avaliação de pares, em quais momentos ocorreu a diferença significativamente estatística do método estudado.

Tabela 12 - Análise comparativa do FIB4 ao longo do estudo

Visita	FIB-4		
	N	Mediana (Mínimo; Máximo)	Valor p
Visita 1	41	2,48 (0,40; 21,27)	< 0,001
Visita 2	41	1,90 (0,41; 18,72)	
Visita 3	41	1,91 (0,39; 20,41)	
Visita 4	41	1,79 (0,42; 13,10)	
Visita 5	41	1,86 (0,25; 13,22)	
Visita 6	41	1,60 (0,40; 12,20)	

Legenda: Teste de Friedman. Visita 1 = pré-tratamento, Visita 2 = final de tratamento, Visita 3 = 6 meses pós-tratamento, Visita 4 = 1 ano pós-tratamento, Visita 5 = 2 anos pós-tratamento, Visita 6 = 3 anos pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Foi observado que nas comparações das demais visitas com a visita 1, houve diferença significativa em todos os pares. Quando esta comparação ocorre entre as demais visitas (exceto visita 1), elas não apresentaram diferença significativa.

Desta forma, a análise comparativa confirmou o encontrado na análise descritiva. Evidenciou que os métodos não invasivos de avaliação dos graus de fibrose hepática apresentam uma diminuição significativa entre o pré-tratamento e o final de tratamento. O Fibroscan® apresentou diminuição significativa ao longo de todo estudo, já o FIB4 apresentou diminuição significativa apenas no período entre as visitas de pré-tratamento e final do tratamento e não evidenciou alteração em todo o seguimento do estudo.

A análise comparativa dos marcadores de fibrose ao longo do tempo também foi realizada com a formação de um agrupamento dos pacientes em categorias segundo pontos de corte da EHT (Fibroscan®) no pré-tratamento conforme apresentado na tabela 13.

Tabela 13 - Divisão dos grupos relativos ao Fibroscan® pré-tratamento

Variável	N (%)
Fibroscan®	
Grupo A (KPa < 9,5)	76 (34,8)
Grupo B (9,5 ≤ KPa <14,5)	59 (27,1)
Grupo C (KPa ≥ 14,5)	83 (38,1)

Legenda: Variáveis categóricas estão descritas em número (porcentagem).

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Através dessa divisão em grupos, foi possível avaliar de uma outra forma as mudanças ocorridas nos valores da EHT em KPa ao longo do referido estudo. Foram denominados: Grupo A: de fibrose ausente a moderada (<9,5KPa); Grupo B: fibrose avançada (≥ 9,5KPa < 14,5KPa) e Grupo C: cirrose (≥14,5KPa).

As tabelas 14 e 15 mostram as variações de grupos que aconteceram ao final do tratamento (visita 2) e nos 3 anos pós-tratamento (visita 6) em relação ao pré-tratamento (visita 1)

Tabela 14 - Análise comparativa de mudança de grupos pré-tratamento e final de tratamento

Fibroscan®	Final de tratamento				Valor p	
	A	B	C	Total		
Pré-tratamento	A	64	10	1	75	0,007
		29,5%	4,6%	0,5%	34,6%	
	B	25	27	7	59	
		11,5%	12,4%	3,2%	27,2%	
	C	3	18	62	83	
		1,4%	8,3%	28,6%	38,2%	
	Total	92	55	70	217	
		42,4%	25,3%	32,3%	100,0%	

Legenda: Teste de McNemar – Bowker. Grupo A < 9,5 KPa; Grupo B ≥ 9,5 <14,5 KPa; Grupo C ≥ 14,5 KPa.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Na tabela 14 um paciente que estava no Grupo A pré-tratamento (visita 1) se deslocou para o Grupo C no final de tratamento (visita2). Isso aconteceu devido a descompensação cardíaca do paciente, que pode causar alteração no resultado da EHT.

Tabela 15 - Análise comparativa de mudança de grupos final de tratamento e 3 anos pós-tratamento

Fibroscan®	3 anos pós-tratamento				Valor P
	A	B	C	Total	
Pré-tratamento A	64	3	1	68	< 0,001
	33,5%	1,6%	0,5%	35,6%	
B	44	3	5	52	
	23,0%	1,6%	2,6%	27,2%	
C	21	17	33	71	
	11,0%	8,9%	17,3%	37,2%	
Total	129	23	39	191	
	67,5%	12,1%	20,4%	100,0%	

Legenda: Teste de McNemar – Bowker. Grupo A < 9,5 KPa; Grupo B \geq 9,5 < 14,5 KPa; Grupo C \geq 14,5 KPa.

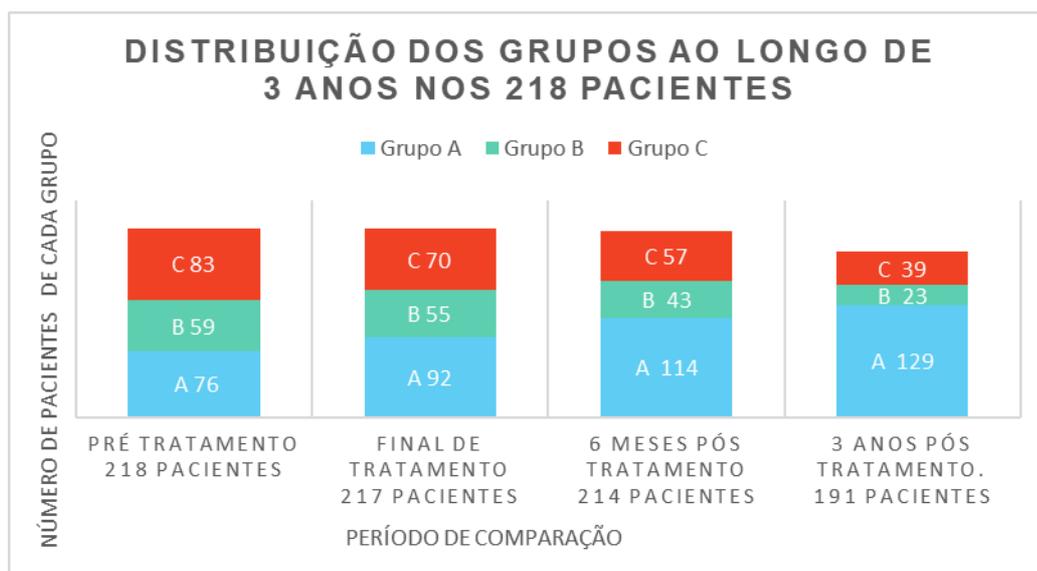
Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Na tabela 15, um paciente que era inicialmente do Grupo A no pré-tratamento (visita 1) mudou para o Grupo C no 3 anos pós-tratamento (visita 6). Este evento ocorreu devido a descompensação renal do paciente.

Sendo assim, as duas únicas evoluções de pacientes do Grupo A para o Grupo C que ocorreram ao final do tratamento e no seguimento de 3 anos, ocorreram por motivos outros que não relacionados a uma causa hepática. Ambas apresentaram aumento do valor em KPa no Fibroscan®, porém, o primeiro estava relacionado a descompensação de doença cardíaca de base e o segundo em relação à descompensação renal de paciente em tratamento de hemodiálise.

Avaliando essas mudanças de grupos com valores distintos que aconteceram ao longo do seguimento de 3 anos, percebemos que houve um crescimento em número total dos pacientes pertencentes ao Grupo A e uma regressão do número total de pacientes pertencentes aos Grupos B e C conforme o demonstrado na figura 3.

Figura 3 - Distribuição dos grupos ao longo de 3 anos



Legenda: distribuição do número de pacientes por Grupos A (<9,5KPa) B ($\geq 9,5\text{KPa}$ <14,5KPa) e C ($\geq 14,5\text{KPa}$) no pré-tratamento, final de tratamento, 6 meses pós-tratamento e 3 anos pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Nos anexos B e C apresentamos os gráficos representativos da evolução da elastografia hepática ao longo dos 3 anos do estudo e a comparação entre os que desenvolveram descompensação e/ou CHC e os sem intercorrências.

4.7 ANÁLISE DA VARIAÇÃO RELATIVA DOS VALORES DE FIBROSE AO LONGO DO TEMPO

Uma vez que foi detectada uma alteração significativa dos valores de rigidez hepática avaliada por Fibroscan® ao longo do tempo, buscou-se analisar a variação relativa entre as visitas. A variação relativa foi calculada pela proporção da diferença dos valores da visita final e inicial, em relação ao valor da visita inicial; sendo assim, os valores negativos de variação relativa ocorreram quando o valor da visita final do par era menor que o valor da visita inicial. Esta quantidade foi expressa em porcentagem. A tabela 16 demonstra os resultados.

Tabela 16 - Estatística descritiva da variação relativa do Fibroscan® entre as visitas

Descritivas	Visita 1 e 2 (%) N = 217	Visita 2 e 3 (%) N = 213	Visita 3 e 4 (%) N = 206	Visita 4 e 5 (%) N = 196	Visita 5 e 6 (%) N = 186
Média	-6,90	-5,22	1,10	-6,57	1,14
Mediana	-11,65	-9,83	-3,26	-9,78	-6,59
DP	30,33	32,59	35,34	28,84	59,23
Percentil 25	-25,43	-24,64	-19,79	-24,03	-21,34
Percentil 75	2,93	8,47	15,35	3,17	9,02
Mínimo	-69,18	-66,37	-54,00	-54,29	-51,00
Máximo	123,91	230,07	326,83	218,50	708,86

Legenda: DP; desvio padrão. Visita 1 = pré-tratamento, Visita 2 = final de tratamento, Visita 3 = 6 meses pós-tratamento, Visita 4 = 1 ano pós-tratamento, Visita 5 = 2 anos pós-tratamento, Visita 6 = 3 anos pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

4.8 DESCRIÇÃO DOS CASOS COM DESFECHO DE INTERESSE PARA O ESTUDO

Dos 218 pacientes que foram incluídos no estudo, 193 pacientes não apresentaram nenhuma intercorrência durante o seguimento de 3 anos (sem descompensação hepática e/ou CHC), 25 pacientes apresentaram descompensação e/ou CHC. Sendo que 17 pacientes apresentaram descompensações como ascite, hemorragia digestiva alta e encefalopatia e 10 pacientes desenvolveram CHC ao longo do estudo. Para a análise estatística de avaliação dos desfechos negativos, que foi efetuada a partir da RVS (3 visita), 2 pacientes foram excluídos dos cálculos por seus desfechos terem ocorrido anterior à 3 visita.

O grupo composto pelos 193 pacientes sem intercorrência é formado 63,7% pelo sexo feminino, idade média de 59,0 anos com predomínio de raça caucasiana 60,6%. Relacionado aos hábitos de vida, 12,9% referiram tabagismo e 16,0% etilismo. Quanto a comorbidades associadas 32,1% apresentam DM, 55,9% HAS e 40,9% SM. Em relação a sorologia para hepatite B, 68 pacientes (35,3%) não apresentavam nenhum marcador, 87 pacientes (69,6%) tinham anti-HBs positivo, 14 pacientes (11,2%) anti-HBc IgG isolado e em 24 pacientes (19,2%) os dois marcadores estavam presentes. Relativo ao tratamento da hepatite C, 90 pacientes (46,6%) não haviam realizado nenhum tratamento prévio. Por outro lado 63 pacientes (32,6%) haviam realizado pelo menos 1 tratamento anterior, vinte e seis pacientes (13,5%) haviam feito 2 tratamentos anteriores, onze pacientes (5,7%) já haviam realizado 3 tratamentos prévios, 2 pacientes (1,1%) realizaram 4 tratamentos prévios e apenas 1 paciente (0,5%) já havia realizado 5 tratamentos anteriormente ao nosso estudo

Quanto aos 25 pacientes (11,5%) que em conjunto apresentaram alguma descompensação hepática (ascite, encefalopatia e/ou hemorragia digestiva alta) e/ou a ocorrência de CHC ao longo dos 3 anos, 60,0% são do sexo feminino, 72,0% origem caucasiana e a média de idade é 61,2 anos. Relativo aos hábitos de vida, 24,0% referiram tabagismo e 12,0% etilismo. Quanto as comorbidades associadas, 36,0% apresentam DM, 68,0% HAS e 36,0% SM. Em relação a hepatite B, 11 pacientes (44,0%) não apresentavam nenhum marcador sorológico. Dos 14(56,0%) pacientes que apresentavam os anticorpos, 6 pacientes (42,9%) apresentavam apenas anti-HBs, 1 paciente (7,1%) apresentava apenas anti-HBc IgG e 7 pacientes

(50,0%) eram positivos para ambos os anticorpos. Relativo à hepatite C 8 pacientes (32,0%) não haviam realizado nenhum tratamento prévio. Doze pacientes (48,0%) haviam feito pelo menos 1 tratamento e 5 pacientes (20,0%) haviam feito 2 tratamentos prévios.

Em relação aos 17 pacientes que apresentaram alguma manifestação de descompensação hepática como ascite, EH e/ou hemorragia digestiva alta, 53,0% eram do sexo masculino, 88,2% de raça caucasiana com idade média de 59,2 anos. Relativo aos hábitos de vida 17,6% referiram tabagismo e 17,6% afirmaram etilismo. Quanto as comorbidades associadas 29,4% apresentam DM, 58,8% HAS e 70,6% SM. Em relação a hepatite B, 6 pacientes (35,3%) não apresentavam nenhum marcador sorológico. Entre os 11 pacientes (64,7%) que apresentavam os marcadores, 5 pacientes (45,5%) eram positivos apenas para anti-HBs, 1 paciente (9,1%) era positivo apenas para anti-HBc IgG e 5 pacientes (45,5%) apresentavam positividade para os 2 marcadores. Relativo à hepatite C, 8 pacientes (47,0%) não haviam realizado nenhum tratamento prévio. Sete pacientes (41,1%) haviam tratado apenas 1 vez e 2 pacientes (11,7%) haviam feito 2 tratamentos prévios

Quanto aos 10 pacientes (4,6%) que desenvolveram CHC (carcinoma hepatocelular) ao longo do nosso estudo 90% são do sexo feminino, 50,0% raça caucasiana e 50,0% de origem afrodescendente, com média de idade de 64,6 anos. Em relação aos hábitos de vida 10,0% referiram etilismo social e 40,0% afirmaram tabagismo. Quanto as comorbidades associadas 60,0% apresentam DM, 70,0% HAS e 40,0% SM. Relativo à hepatite B 6 pacientes (60,0%) não apresentavam nenhum marcador sorológico. Um paciente (25,0%) apresentou anti-HBs positivo e nenhum paciente apresentou anti-HBc IgG positivo. Três pacientes apresentavam positividade para ambos os anticorpos. Relativo à hepatite C, 1 paciente (10,0%) não havia realizado nenhum tratamento prévio. Seis pacientes (60,0%) realizaram 1 tratamento prévio e 3 pacientes (30,0%) realizaram 3 tratamentos prévios.

Tabela 17 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes do estudo

	sem	descompensados.	CHC	CHC+
	intercorrências			descompensados
	193	17	10	25
IDADE (anos)	59,0	59,2	64,6	61,2
MULHER	123(63,7%)	8 (47,0%)	9 (90,0%)	15 (60,0%)
HOMEM	70(36,3%)	9(53,0%)	1(10,0%)	10(40,0%)
CAUCASIANO	117(60,6%)	15(88,2%)	5(50,0%)	18(72,0%)
AFRODESCENDENTE	72(37,3%)	2(11,7%)	5(50,0%)	7(28,0%)
ASIATICO	4(2,1%)	-	-	-
DM = S	62(32,1%)	5(29,4%)	4(40,0%)	9(36,0%)
DM = N	131(67,9%)	12(70,6%)	6(60,0%)	16(64,0%)
HAS = S	108(55,9%)	10(58,8%)	7(70,0%)	17(68,0%)
HAS = N	85(44,1%)	7(41,2%)	3(30,0%)	8(32,0%)
ETILISMO= S	31(16,0%)	3(17,6%)	1(10,0%)	3(12,0%)
ETILISMO=N	162(84,0%)	14(82,4%)	9(90,0%)	22(88,0%)
TABAGISMO=S	25(12,9%)	3(17,6%)	4(40,0%)	6(24,0%)
TABAGISMO=N	168(80,1%)	14(82,4%)	6(60,0%)	19(76,0%)
GENOTIPO 1	161(83,4%)	11(64,7%)	8(80,0%)	18(72,0%)
2	2(1,1%)	-	-	-
3	29(15,0%)	6(35,3%)	2(20,0%)	7(28,0%)
4	1(0,5%)	-	-	-
ANTIHC	38(19,6%)	6(35,2%)	3(30,0%)	8(32,0%)
ANTIHBs	111(57,5%)	10(58,8%)	4(40,0%)	13(52,0%)
TRAT PREVIO = 0	90(46,6%)	8(47,0%)	1(10,0%)	8(32,0%)
TRAT PREVIO = 1	63(32,6%)	7(41,1%)	6(60,0%)	12(48,0%)
TRAT PREVIO = 2	26(13,5%)	2(11,7%)	3(30,0%)	5(20,0%)
TRAT PREVIO = 3	11(5,7%)	-	-	-
TRAT PREVIO = 4	2(1,1%)	-	-	-
TRAT PREVIO = 5	1(0,5%)	-	-	-
SD METABOLICA= S	79(40,9%)	5(29,4%)	4(40,0%)	9(36,0%)
SD. METABOLICA= N	114(59,1%)	12(70,6%)	6(60,0%)	16(64,0%)
IMC Kg/m2	27,1	26,2	26,4	26,7
CREATININA(mg/dL)	1,3	1,8	0,7	1,4
BILIRRUBINA(mg/dL)	0,34	0,70	0,39	0,58
ALT (U/L)	65,15	68,94	85,80	75,32
AST (U/L)	60,56	80,06	99,00	86,04
ALBUMINA(mg/dL)	4,24	3,82	3,93	3,88
PLAQUETAS (mil/mm3)	166777	85187	124100	105375
INR	1,12	1,29	1,21	1,25
ALFAFETO (ng/mL)	19,89	13,94	65,33	36,88
MELD	8,49	13,27	8,2	11,26
APRI	1,53	3,34	3,61	3,13
GRUPO A	0,8	-	-	-
GRUPO B	1,13	4,45	3,2	3,16
GRUPO C	2,75	3,09	3,79	3,12
FIB4	3,49	7,95	8,18	7,29
GRUPO A	2,13	-	-	-
GRUPO B	2,82	9,85	6,80	6,97
GRUPO C	5,69	7,51	8,78	7,37
FIBROSCAN®	13,71	29,56	24,51	28,15
GRUPO A	7,22	-	-	-
GRUPO B	11,66	12,57	12,17	12,92
GRUPO C	23,39	33,21	29,80	31,96

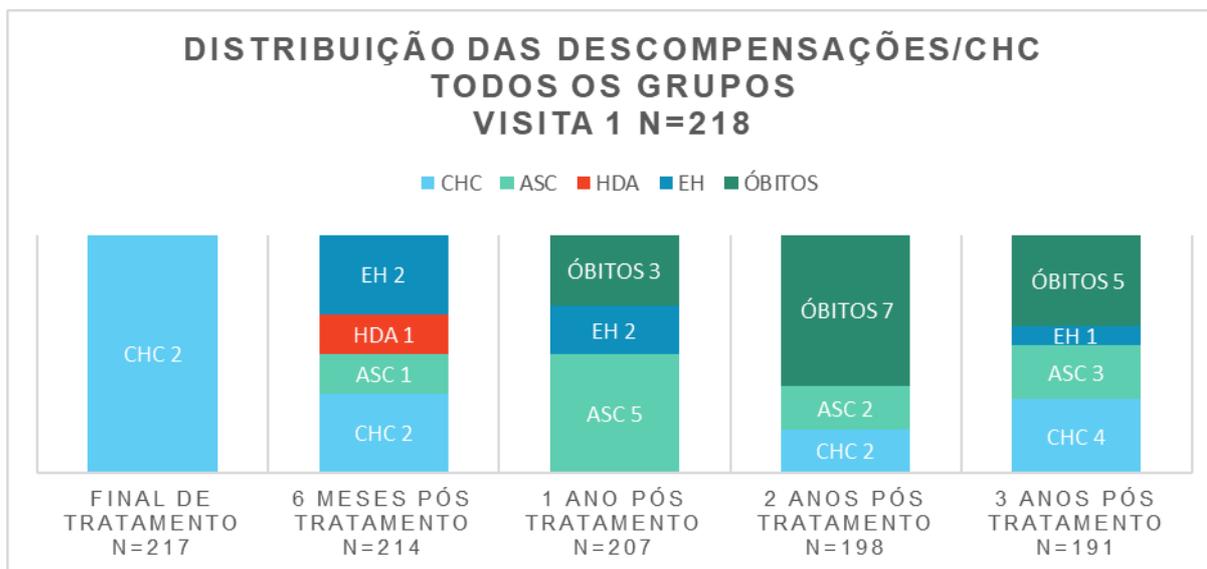
Legenda: Variáveis contínuas estão descritas em média e as variáveis categóricas estão descritas em números (porcentagem) Grupos A (<9,5KPa) B ($\geq 9,5$ KPa <14,5KPa) e C ($\geq 14,5$ KPa) AST: aspartato amino transferase; ALT: alanino amino transferase; Alfafo: alfafo proteina; DM: Diabetes Mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica GGT: gama glutamyl transferase; FA: fosfatase alcalina; BT: bilirrubinas totais; RNI: razão normalizada internacional; DP: desvio-padrão; Perc: percentil.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

A avaliação dos desfechos negativos foi realizada a partir da 3 visita (6 meses pós-tratamento) quando já existe a confirmação da RVS. Nos casos em que havia a presença das duas ocorrências em um mesmo paciente, descompensação e CHC, foi considerado para análise apenas o primeiro evento. Durante todo nosso estudo, ocorreram um total de 10 casos de CHC, 11 eventos de ascite, 1 hemorragia digestiva alta e 5 eventos de EH. Quanto ao desfecho óbito no estudo, 15 pacientes evoluíram para óbito no período dos 3 anos do estudo, sendo 4 óbitos relacionados ao fígado, 6 de causas infecciosas (sendo dois por Covid-19), um por pancreatite aguda, dois devido a neoplasias, um por acidente vascular cerebral e um por problemas cardíacos.

Na figura 4 abaixo, estão descritas as intercorrências a partir do final de tratamento (Visita 2), em contagens por visita, considerando todos os Grupos de fibrose.

Figura 4 - Distribuição de descompensação hepática e CHC-todos os grupos

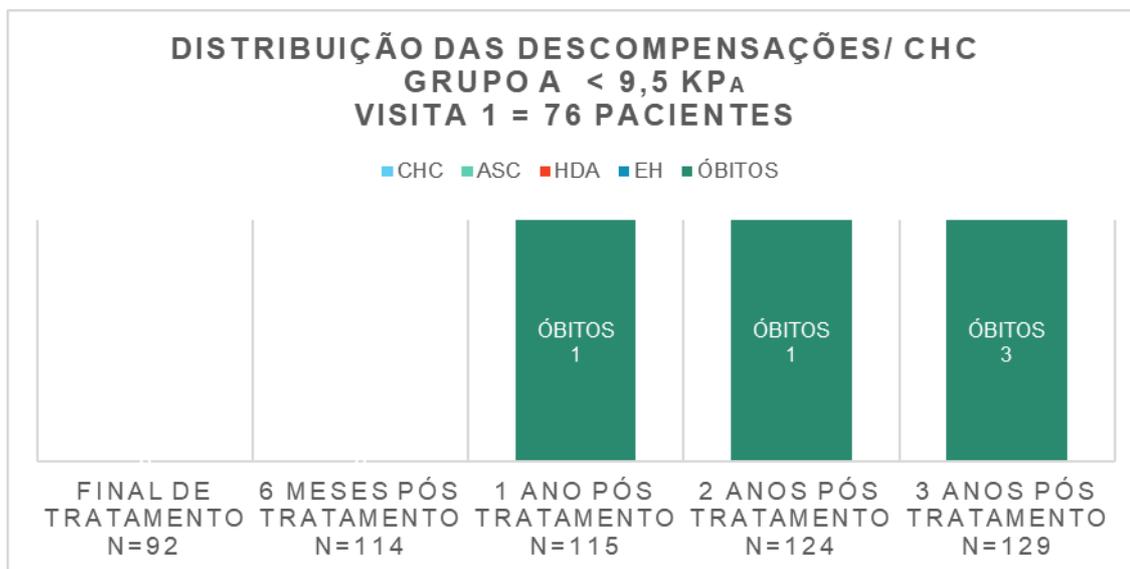


Legenda: distribuição das ocorrências de descompensação hepática e CHC de todos os pacientes por visita, com soma progressiva de eventos a cada visita. CHC: carcinoma hepatocelular; ASC: ascite; HDA: hemorragia digestiva alta; EH: encefalopatia hepática; Visita 2= final de tratamento, Visita 3= 6 meses pós-tratamento, Visita 4= 1 ano pós-tratamento, Visita 5= 2 anos pós-tratamento, Visita 6=3 anos pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

As figuras 5, 6 e 7 mostram a contagem das intercorrências por visita, separadamente para os Grupos A,B e C.

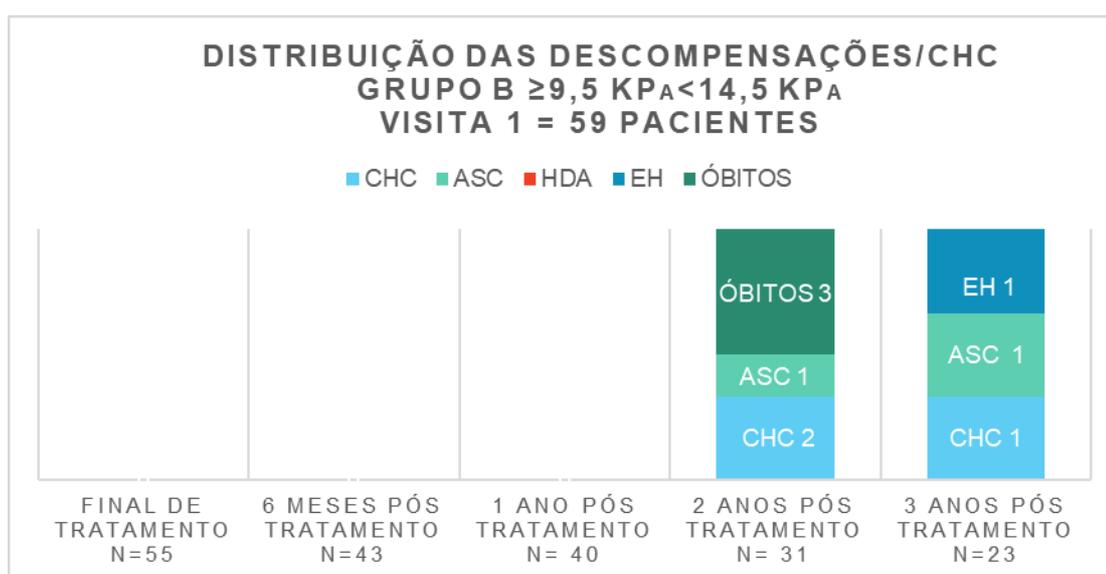
Figura 5 - Distribuição de descompensação hepática e CHC-grupo A



Legenda: distribuição das ocorrências de descompensação hepática e CHC dos pacientes do Grupo A por visita, com soma progressiva a cada visita. CHC: carcinoma hepatocelular; ASC: ascite; HDA: hemorragia digestiva alta; EH: encefalopatia hepática; Visita 2= final de tratamento, Visita 3= 6 meses pós-tratamento, Visita 4= 1 ano pós-tratamento, Visita 5= 2 anos pós-tratamento, Visita 6=3 anos pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

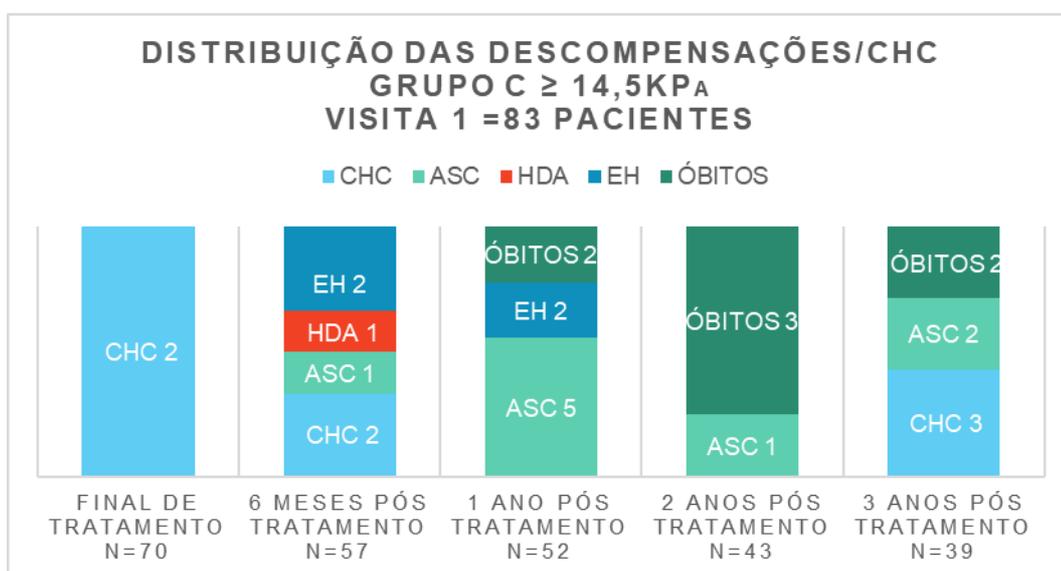
Figura 6 - Distribuição de descompensação hepática e CHC-grupo B



Legenda: distribuição das ocorrências de descompensação hepática e CHC dos pacientes do Grupo B por visita com soma progressiva a cada visita. CHC: carcinoma hepatocelular; ASC: ascite; HDA: hemorragia digestiva alta; EH: encefalopatia hepática, Visita 2= final de tratamento, Visita 3= 6 meses pós-tratamento, Visita 4= 1 ano pós-tratamento, Visita 5= 2 anos pós-tratamento, Visita 6=3 anos pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Figura 7 - Distribuição de descompensação hepática e CHC-grupo C



Legenda: distribuição das ocorrências de descompensação hepática e CHC dos pacientes do Grupo C por visita com soma progressiva a cada visita. CHC: carcinoma hepatocelular; ASC: ascite; HDA: hemorragia digestiva alta; EH: encefalopatia hepática, Visita 2= final de tratamento, Visita 3= 6 meses pós-tratamento, Visita 4= 1 ano pós-tratamento, Visita 5= 2 anos pós-tratamento, Visita 6=3 anos pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Em relação aos 25 pacientes que apresentaram desfecho desfavorável, a tabela 18 mostra de forma descritiva o comportamento dos mesmos ao longo do estudo. Essa tabela evidencia o grupo pertencente a cada visita, discrimina qual foi o desfecho e em que momento ocorreu este desfecho. Podemos perceber que todos os pacientes com desfecho negativo pertenciam inicialmente ao Grupo C ou Grupo B. 14 pacientes não tiveram mudanças de grupo durante todo o estudo. A ocorrência

de CHC em 6 pacientes se deu em momentos em que o valor da elastografia hepática apresentavam medida em KPa inferior a medida inicial do estudo.

Tabela 18 - Descrição do comportamento dos pacientes com desfecho negativo ao longo de 3 anos

Pacientes	V1	V2	V3	V4	V5	V6
1	C	C	C	C œ	C	B
2	B	B	C	B	B	B œ
3††	C	C	C §			
4	C	C	C	C §	B	C
5	C	C	B	C	C	B **
6††	C	C	C ç	C	C	
7	C	C	C œ	C	C	C
8	C	B **	B	A	A	A
9	C	C	C **	C	C	falta
10†	C	C	C	C	C §	
11	B	C	B	A	A	A **
12	C	C	C	C œ	C	C
13	C	C	C	C §	C	C
14†	C	C	C	C §		
15††	C	C	C œ			
16	C	C	B	B	A	A **
17	C	C	C	C	C	C ** §
18	C	C **	C	C	C	C
19††	C	C	C	C §		
20	C	C	B **	abandono		
21	B	B	B	A	A **	A
22	C	C	C	C	C	C §
23	C	C	C	C §	C	C
24	B	B	C	B	C ** §	A
25	B	C	C	C	C	C §

Legenda: distribuição do comportamento dos 25 pacientes com desfecho ao longo dos 3 anos evidenciando as intercorrências ocorridas, época da ocorrência e as classificações por grupos. Visita 1= pré-tratamento, Visita 2= final de tratamento, Visita 3= 6 meses pós-tratamento, Visita 4= 1 ano pós-tratamento, Visita 5= 2 anos pós-tratamento, Visita 6=3 anos pós-tratamento. †=óbito, ††= óbito por hepatopatia, **carcinoma hepatocelular, § = ascite, œ =encefalopatia, ç = hemorragia digestiva, Grupos: A<9,5KPa; B≥9,5 <14,5 KPa; C≥ 14,5 KPa.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Quanto aos exames laboratoriais, a tabela 19 mostra a variação obtida entre os resultados encontrados nos exames realizados pré-tratamento (visita 1) e após 3 anos de seguimento (visita 6)

Tabela 19 - Variações laboratoriais iniciais e finais

	Total de pacientes	Pacientes sem intercorrências	descompensados	CHC	CHC+ descompensados
AST (U/L)	218	193	17	10	25
início	63,49	60,56	80,06	99,0	86,04
final	23,46	23,08	30,76	23,62	27,76
Valor-p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
ALT (U/L)					
início	66,32	65,15	68,94	85,8	75,32
final	20,8	19,9	23,56	18,75	21,27
Valor-p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
ALFAFETO(ng/mL)					
início	22,14	19,89	13,94	65,33	36,88
final	3,82	3,79	3,76	3,85	4,05
Valor-p	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01
ALBUMINA(mg/dL)					
início	4,20	4,24	3,82	3,93	3,88
final	4,47	4,50	3,96	4,42	4,15
Valor-p	0,66	0,68	0,49	0,47	0,50
BILIRRUBINAS(mg/dL)					
início	0,78	0,72	1,44	0,91	1,24
final	0,62	0,61	1,03	0,48	0,8
Valor-p	0,80	0,83	0,52	0,58	0,58
PLAQUETAS(mil/mm³)					
início	159,99	166,78	85,19	124,10	105,38
final	178,66	181,79	177,44	179,38	141,60
Valor-p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Legenda: Teste t student. Valores dos resultados dos exames na visita 1(início) e visita 6(final) com valor-p. Variáveis contínuas em medias. AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanino aminotransferase; alfafeto: alfafetoproteína.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

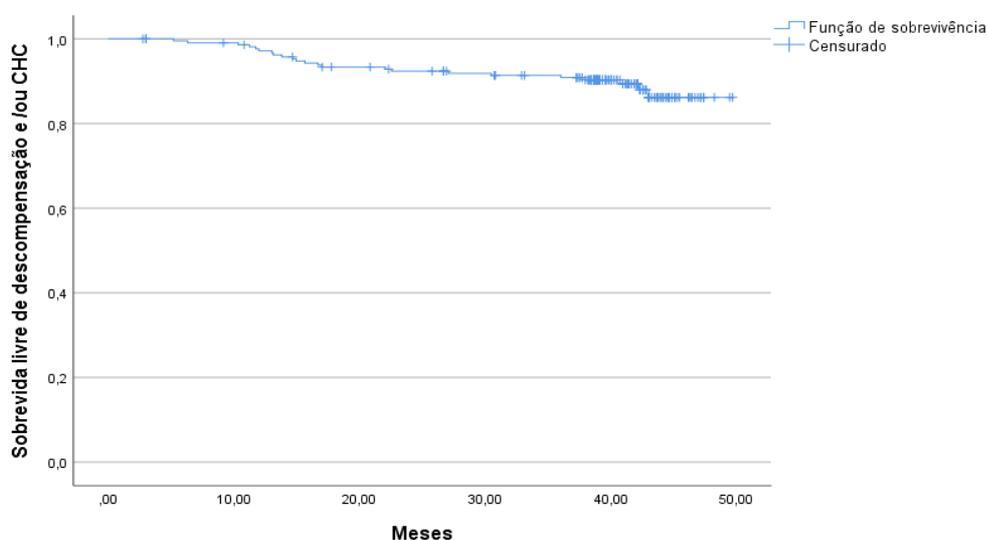
Pode-se verificar que os valores das transaminases diminuíram e os valores das plaquetas apresentaram um aumento com significância estatística ao longo do tempo. Essa queda das transaminases pode ter uma influência direta nos valores de

APRI e FIB4 visto que são fórmulas que utilizam esses resultados em sua composição.

4.9 AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA LIVRE DE DESCOMPENSAÇÃO E/OU CHC

Foi realizada a análise de sobrevida, onde foram considerados pacientes que apresentaram os desfechos (descompensação como ascite, EH e hemorragia digestiva alta e/ou CHC) após a resposta virológica sustentada. A figura 8, abaixo mostra a sobrevida livre de desfecho pelo método Kaplan-Meier.

Figura 8 - Sobrevida livre de doença- Kaplan-Meier



Legenda: Curva de Kaplan-Meier- sobrevida livre de doença (descompensação e/ou CHC) entre os pacientes incluídos no estudo, a partir do tratamento antiviral, em meses. Tempo médio de 43,3 meses IC95% 44,9; 47,6).

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Vale ressaltar que muitos pacientes estavam no seguimento de 3 anos do estudo em 2020 quando aconteceu a pandemia de Covid-19. Foi necessário fazer uma interrupção de seguimento por 7 meses, impossibilitando a realização do exame de Fibroscan® exatamente ao final desses 3 anos. Este fato prolongou a duração do nosso estudo em alguns meses.

Segundo a avaliação por Kaplan-Meier, no 6º mês pós-tratamento (visita 3), 99% dos pacientes não haviam apresentado nenhum desfecho desfavorável. No primeiro, segundo e terceiro ano, 3%, 8% e 10% dos pacientes respectivamente, haviam apresentado descompensação e/ou CHC.

4.10 ANÁLISE DE FATORES PREDITORES DE DESCOMPENSAÇÃO E/OU CHC EM TODOS OS PACIENTES

Em um contexto com poucas observações de interesse, sendo que dos 25 pacientes que apresentaram desfechos negativos, apenas 23 casos foram utilizados para uso estatístico de descompensação e/ou CHC no presente estudo, foi importante eleger um modelo parcimonioso, com o menor número de variáveis possíveis e com aplicabilidade clínica. Várias combinações destas variáveis foram executadas e procurou-se explorar a combinação de um marcador de gravidade de hepatopatia (MELD ou Child) e um marcador não invasivo de fibrose.

A tabela 20 mostra esta análise univariada por regressão de Cox para fatores preditores de descompensação e/ou CHC. Inicialmente, como pode ser observado, os marcadores não invasivos de fibrose no período basal (Fibroscan®, APRI, FIB4), o escore MELD foram preditores de ocorrência de descompensação e/ou CHC após RVS.

Tabela 20 - Análise univariada por regressão de Cox de fatores preditores de descompensação e CHC- dados basais

Variável	Número de casos disponíveis na análise	Casos de Desc./CHC na análise	HR (IC 95%)	Valor P
Sexo masculino	213	23	1,281 (0,561; 2,927)	0,557
Idade	213	23	1,020 (0,979; 1,063)	0,335
Tabagismo	213	23	1,761 (0,654; 4,745)	0,263
IMC	213	23	0,992 (0,915; 1,076)	0,848
Etilismo	213	23	0,753 (0,223; 2,541)	0,648
HAS	213	23	1,791 (0,737; 4,355)	0,198
Diabetes	213	23	1,135 (0,481; 2,678)	0,772
Síndrome metabólica	213	23	0,788 (0,334; 1,858)	0,586
MELD basal	112	21	1,118 (1,045; 1,197)	0,001
Child-Pugh B *	125	20	3,504 (0,811; 15,142)	0,093
Alfa-fetoproteína pré-tratamento	148	18	1,004 (0,998; 1,011)	0,225
Fibroscan (kPa) pré-tratamento	213	23	1,076 (1,051; 1,101)	< 0,001
APRI pré-tratamento	212	22	1,250 (1,114; 1,403)	< 0,001
FIB-4 pré-tratamento	212	22	1,155 (1,084; 1,231)	< 0,001
Variação relativa Fibroscan v1-v3	212	23	1,012 (1,003; 1,022)	0,010

Legenda: * Em relação ao Child-Pugh A. Desc., descompensação; CHC, carcinoma hepatocelular; HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; IMC, índice de massa corporal; MELD, *model for end stage liver disease*.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Como MELD já é considerado escore que prediz gravidade da doença, foi optado por seguir com a análise com o Fibroscan® com representante dos métodos não invasivos de avaliação dos graus de fibrose.

Foi realizada também a análise de um valor absoluto para determinar um ponto de corte ideal em nosso estudo relacionado a distribuição da curva de sobrevivência na visita 3 onde temos a resposta virológica sustentada (tabela 21).

Tabela 21 - Ponto de corte. Modelo final com regressão de Cox de fatores preditores de descompensação e CHC

Variável	HR (IC 95%)	Valor P
Fibroscan® na V3 \geq 19 kPa *	14,533 (6,321; 36,718)	<0,001

Legenda: CHC, carcinoma hepatocelular; HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%.
Visita 3: 6 meses pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Demonstrando que o ponto de corte de 19 KPa na visita 3 (quando está comprovada a RVS) em nosso estudo proporcionou um *hazard* 14,5 vezes maior de desfecho negativo como descompensação e/ou CHC em pacientes com a medida da rigidez hepática superior ou igual que os pacientes com rigidez hepática inferior a 19KPa no mesmo período.

Para análise de uma possível associação da variação relativa da fibrose com o desfecho, objetivo principal deste estudo, optou-se por considerar as informações da variação da fibrose como preditoras do desfecho descompensação e/ou CHC até 6 meses pós-tratamento (ou seja, variações entre pré-tratamento e final de tratamento (Visitas 1 e 2), bem como entre final de tratamento e 6 meses pós-tratamento (Visitas 2 e 3) e pré-tratamento e 6 meses pós-tratamento (Visitas 1 e 3).

A variação relativa entre V1 e V3 foi definida como de maior interesse para aplicação na prática clínica. Desta forma, aplicou-se o modelo para estimar *hazard ratio* para diferentes faixas de variação de fibrose, como mostrado a seguir (tabela 22).

Tabela 22 - Análise univariada por regressão de Cox de fatores preditores de descompensação e CHC – variação relativa Fibroscan® entre pré-tratamento e 6 meses pós-tratamento

Variável	HR (IC 95%)	Valor P
Variação relativa da rigidez- Fibroscan® V1 e V3	1,012 (1,003; 1,022)	0,010

Legenda: CHC, carcinoma hepatocelular; HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%.
Visita 1: pré-tratamento, visita 3: 6 meses pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

A tabela 23 mostra a estimativa do *hazard ratio* para diferentes faixas de variação de rigidez hepática entre pré-tratamento (Visita 1) e já confirmada RVS (Visita 3).

Tabela 23 - Distribuição da variação relativa Fibroscan®, estimativa do *hazard ratio* e relação com descompensação e CHC entre pré-tratamento e 6 meses pós-tratamento

Variação relativa Fibroscan® V1-V3	Estimativa HR	Relação com a descompensação
Diminuição da variação relativa		Menor descompensação
-40%	0,59	-41%
-30%	0,68	-32%
-20%	0,77	-23%
-10%	0,88	-12%
Aumento da variação relativa		Maior descompensação
+10%	1,14	+14%
+20%	1,30	+30%
+30%	1,48	+48%
+40%	1,68	+68%
+50%	1,92	+92%

Legenda: Visita 1:pré-tratamento, visita 3: 6 meses pós-tratamento.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Como é possível ser observado, para um paciente que tiver uma redução na rigidez hepática de -40% entre os dois períodos, haverá uma diminuição no *hazard* (que podemos traduzir como taxa de incidência) de descompensação e/ou CHC de -41% ($1 - 0,59$); para um paciente com redução da rigidez hepática de -30%, haverá uma diminuição de -32% ($1 - 0,68$) no *hazard* de descompensação e/ou CHC, na redução da rigidez hepática de -20% haverá uma redução de -23% no *hazard* de descompensação e/ou CHC e a redução na rigidez hepática de -10%, haverá uma redução de -12% no *hazard* de descompensação e/ou CHC.

A partir de +10% de aumento nos valores de fibrose entre os dois períodos, observa-se as estimativas de *hazard* maiores que o valor 1, ou seja, há aumento no *hazard* de descompensação e/ou CHC. Por exemplo, paciente com aumento de +10% nos valores de Fibroscan® na RVS, em relação ao período pré-tratamento, tem um aumento de +14% ($hazard = 1,14$) no *hazard* de descompensação e/ou CHC, o que apresentar uma elevação de +20% entre o período a RVS e o pré-tratamento terá um aumento de +30% no *hazard* de descompensação e/ou CHC, com um aumento de +30% neste mesmo período, *hazard* de descompensação é de +48%. O valor do *hazard* de descompensação e/ou CHC aumenta para +92% quando há uma elevação de +50% entre os períodos avaliados.

4.11 ANÁLISE DE FATORES PREDITORES DE DESCOMPENSAÇÃO E/OU CHC EM PACIENTES COM MRH $\geq 9,5$ KPA

Não houve descompensação e/ou CHC nos pacientes pertencentes ao Grupo A, desta forma, optou-se por fazer uma avaliação conjunta do Grupos B (fibrose avançada) e Grupo C (cirrose). Destes 142 pacientes com MRH $\geq 9,5$ KPa, 2 pacientes não realizaram a EHT na vista 3, e 2 pacientes (de um total de 25 pacientes) apresentaram descompensação e/ou CHC antes dos 6 meses pós-tratamento, restando um total de 138 pacientes para análise estatística.

Entre 23 pacientes analisados que apresentaram descompensação e/ou CHC a média de tempo para a ocorrência do desfecho negativo foi de 319 dias de RVS: 11 ascite, 8 CHC, 5 EH, 1 HDA. Apenas 4 pacientes morreram antes de desenvolverem descompensação e/ou CHC.

Dos pacientes com $MRH \geq 9,5 \text{ KPa} < 14,5 \text{ KPa}$ (N=59) que tiveram uma média inicial de MRH de 11,7 KPa (dp:1,57): 5 (8,5%) desenvolveram descompensação e/ou CHC 627 dias após RVS: 3HCC (218 dias, 336 dias, 814 dias); 1 ascite (884 dias) e 1 EH (883 dias).

Entre os pacientes com $MRH \geq 14,5 \text{ KPa}$ (N=83) que tiveram uma média inicial de MRH de 25,38 KPa (dp:9,9): 18 (22,3%) desenvolveram descompensação e/ou CHC 234 dias após RVS: 5 CHC (593 dias, 26 dias, 535 dias, 1035 dias, 62 dias); 4HE (190 dias, 0 dias, 120 dias, 70 dias); 1HDA (109 dias); (6 pacientes morreram após desenvolver descompensação e/ou CHC).

Verificou-se que em um total de 138 pacientes, aqueles que apresentaram descompensação e/ou CHC no grupo com $\geq 9,5 \text{ KPa} < 14,5 \text{ KPa}$ o tempo para a ocorrência do desfecho negativo foi em média de 627 dias, enquanto no grupo $\geq 14,5 \text{ KPa}$ foi de 234 dias. Quanto maior a MRH basal, menor será o tempo para ocorrer os eventos de descompensação e/ou CHC.

A análise univariada de Cox para os preditores de descompensação e/ou CHC dos pacientes com fibrose avançada e cirrose apresenta os métodos não invasivos de avaliação de fibrose e o MELD como preditores de desfechos negativos (tabela 24).

Tabela 24 - Análise univariada por regressão de Cox de fatores preditores de descompensação e CHC pacientes com MRH \geq 9,5 KPa

Variável	Número de casos disponíveis na análise	Casos de Desc./CHC na análise	HR (IC 95%)	Valor P
Sexo masculino	138	23	1,453 (0,635; 3,327)	0,327
Idade	138	23	1,020 (0,979; 1,061)	0,345
Tabagismo	138	23	1,621 (0,602; 4,367)	0,339
IMC	138	23	0,981 (0,906; 1,063)	0,644
Etilismo	138	23	0,644 (0,191; 2,173)	0,478
HAS	138	23	2,027 (0,833; 4,932)	0,119
Diabetes	138	23	0,994 (0,421; 2,344)	0,988
Síndrome metabólica	138	23	0,950 (0,403; 2,242)	0,908
MELD basal	133	21	1,118 (1,045; 1,197)	0,001
Child-Pugh B *	125	20	3,504 (0,811; 15,142)	0,093
Alfa-fetoproteína pré-tratamento	104	18	1,002 (0,995; 1,009)	0,602
Fibroscan (kPa) pré-tratamento	138	23	1,061 (1,033; 1,090)	< 0,001
APRI pré-tratamento	137	22	1,171 (1,029; 1,332)	0,017
FIB-4 pré-tratamento	137	22	1,112 (1,039; 1,191)	0,002
Variação relativa Fibroscan® v1-v3	138	23	1,014 (1,006; 1,022)	< 0,001

Legenda: * Em relação ao Child-Pugh A. Desc., descompensação; CHC, carcinoma hepatocelular; HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; IMC, índice de massa corporal; MELD, *model for end stage liver disease*.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Assim como descrito no item 5.0, o MELD por se tratar de um escore de gravidade da doença, não foi considerado para análise. A variação relativa entre V1-V3 foi definida como de maior interesse para a prática clínica.

Sendo assim, ficou determinada a variação relativa do Fibroscan® entre pré-tratamento e 6 meses pós-tratamento a ser utilizada para o estudo.

A tabela 25 mostra a estimativa do *hazard ratio* para diferentes faixas de variação de rigidez hepática entre pré-tratamento (Visita 1) e 6 meses pós-tratamento (Visita 3), quando já está confirmada a RVS.

Tabela 25 - Proporção de descompensação e/ou CHC em pacientes com MRH \geq 9,5KPa

Varição relativa Fibroscan® V1-V3	Estimativa HR	Relação com a descompensação
Diminuição da variação relativa		Menor descompensação
-60%	0.43	-57%
-50%	0.49	-51%
-40%	0.57	-43%
-30%	0.65	-35%
-20%	0.75	-25%
-10%	0.87	-13%
Aumento da variação relativa		Maior descompensação
+10%	1.15	+15%
+20%	1.33	+33%
+30%	1.53	+53%
+40%	1.76	+76%
+50%	2.03	+103%
+60%	2.34	+134%

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

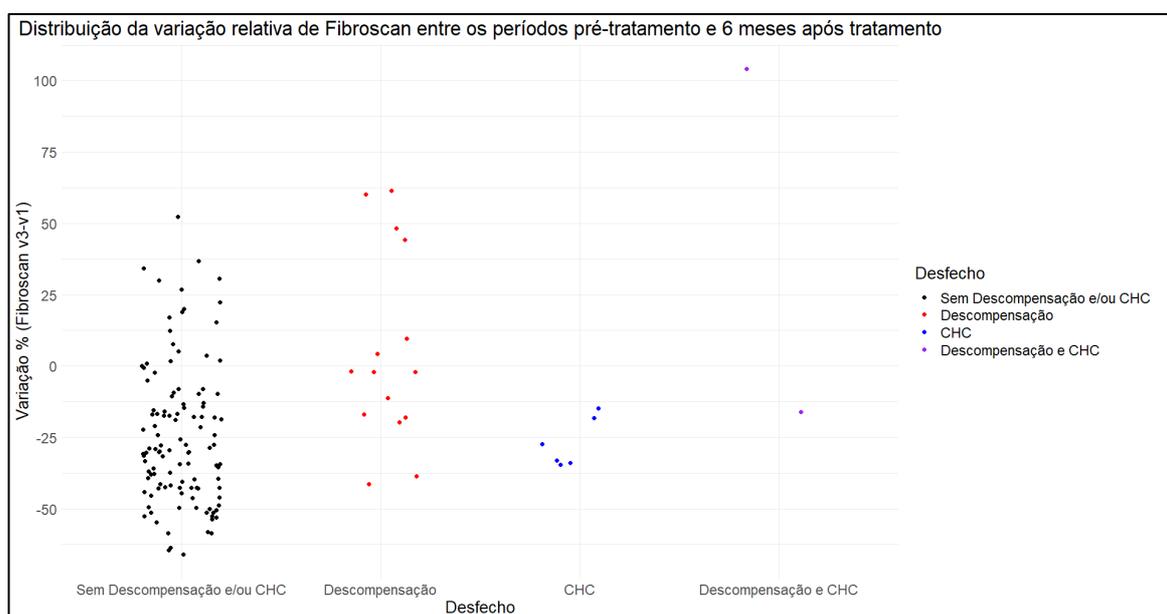
Como pode ser observado, para um paciente que tiver uma redução na rigidez hepática de -60% entre os dois períodos, haverá uma diminuição no *hazard* de descompensação e/ou CHC de -57%; para um paciente com redução da rigidez hepática de -50%, haverá uma diminuição de -51% no *hazard* de descompensação e/ou CHC, na redução da rigidez hepática de -20% haverá uma redução de -25% no *hazard* de descompensação e/ou CHC e a redução na rigidez hepática de -10%, haverá uma redução de -13% no *hazard* de descompensação e/ou CHC.

A partir de +10% de aumento nos valores de fibrose entre os dois períodos, observa-se as estimativas de *hazard* maiores que o valor 1, ou seja, há aumento no

hazard de descompensação e/ou CHC. Por exemplo, paciente com aumento de +10% nos valores de Fibroscan® na RVS, em relação ao período pré-tratamento, tem um aumento de +15% no *hazard* de descompensação e/ou CHC, o que apresentar uma elevação de 20% entre o período a RVS e o pré-tratamento terá um aumento de +33% no *hazard* de descompensação e/ou CHC, com um aumento de +50% neste mesmo período, *hazard* de descompensação é de +103%%. O valor do *hazard* de descompensação e/ou CHC aumenta para +134% quando há uma elevação de +60% entre os períodos avaliados.

No gráfico abaixo (figura 9) visualiza-se a distribuição dos pacientes com fibrose avançada e cirrose de acordo com a variação relativa da MRH entre o pré-tratamento(V1) e 6 meses pós-tratamento (V3).

Figura 9 - Distribuição da variação relativa do Fibroscan®



Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Entre os 117 pacientes com fibrose avançada e cirrose que não apresentaram descompensação e/ou CHC, 98 (83,76%) apresentaram variação relativa entre V1-V3 negativa e 19 (16,24%) apresentou variação relativa positiva. Nos 23 pacientes

que tiveram descompensação e/ou CHC, 16(69,57%) apresentaram variação relativa negativa e 7 (30,43%) variação positiva.

Foi realizada também uma outra análise apenas com os pacientes do nosso estudo que apresentaram na visita 1 (pré-tratamento) a MRH $\geq 9,5$ KPa. Esta análise consistiu em ver nesta população quem estava inserido nos critérios de redução clinicamente significativa de Baveno VII. Os critérios foram: 1-) diminuição na MRH de $\geq 20\%$ nos valores da EHT entre a visita 1(pré-tratamento) e visita 3 (6 meses pós-tratamento) do estudo, associado a MRH < 20 KPa; 2-) qualquer queda nos valores de MRH entre visita 1 e 3 para MRH < 10 KPa.

Os achados foram que 60 (42,9%) pacientes não se enquadraram em nenhum dos dois referidos critérios. Dos 80 (57,1%) pacientes que preencheram os critérios acima citados 31(38,8%) se encontravam no critério 1 e 49 (61,2%) no critério 2.

Quando avaliamos em relação aos 23 pacientes que apresentara descompensação e/ou CHC que entraram na análise deste estudo, 19 (31,7%) pacientes estavam entre os 60 pacientes que não preencheram os critérios e 4 (5,0%) estavam entre os 80 pacientes que preencheram os critérios, conforme demonstra a tabela 26.

Tabela 26 - Proporção de descompensação/CHC entre os pacientes com e sem redução clinicamente significativa na rigidez hepática (visita 3), segundo os critérios de Baveno VII

Redução clinicamente significativa na rigidez hepática	Descompensação/CHC N (%)
Não	19/60 (31,7)
Sim	4/80 (5,0)

Legenda: CHC, carcinoma hepatocelular.

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

No presente estudo, a taxa de incidência de descompensação/CHC entre os pacientes foi de 9,8 casos por 1000 pacientes/mês e 1,3 casos por 1000 pacientes-mês para os pacientes sem (Baveno Out) e com redução (Baveno IN) clinicamente significativa na rigidez hepática na visita 3 (segundo os critérios de Baveno VII), respectivamente, ou, de 118 casos por 1000 pacientes-ano e 15,1 casos por 1000 pacientes-ano para os pacientes sem e com redução clinicamente significativa na rigidez hepática na visita 3, respectivamente demonstrados nas tabelas 27 e 28.

Tabela 27 - Densidade de incidência de descompensação/CHC no estudo (por 1000 pacientes-mês)

Densidade de incidência de descompensação/CHC				
Redução clinicamente significativa na rigidez hepática (Baveno VII)	N	Número de casos descompensação e/ou CHC	Pacientes-mês	Taxa de incidência/1000 pacientes-mês
Sim (Baveno In)	80	4	3172,40	1,3
Não (Baveno Out)	60	19	1932,02	9,8

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

Tabela 28 - Densidade de incidência de descompensação/CHC no estudo (por 1000 pacientes-ano)

Densidade de incidência de descompensação/CHC				
Redução clinicamente significativa na rigidez hepática (Baveno VII)	N	Número de casos de descompensação/CHC	Pacientes-ano	Taxa de incidência/1000 pacientes-ano
Sim (Baveno In)	80	4	264,36	15,1
No (Baveno Out)	60	19	161,00	118

Fonte: Desenvolvido pela autora; 2023.

5 DISCUSSÃO

Atualmente, com os DAAs, quase todos pacientes tratados para hepatite C atingem a RVS, porém, aqueles com fibrose avançada e cirrose devem permanecer em seguimento clínico para rastreamento de CHC. Isto tornou muito importante a avaliação do risco de descompensação e/ou CHC utilizando os testes não invasivos de avaliação de fibrose hepática. Neste estudo, utilizamos a variação relativa dos valores expressos em KPa pela EHT, entre dois pontos de maior interesse clínico para predizer risco de descompensação e/ou CHC, o pré-tratamento (visita 1) e 6 meses pós-tratamento (visita 3) quando já temos definida a RVS. Foi evidenciado que a variação relativa negativa (diminuição dos valores de MRH) favorece a menor ocorrência de descompensação hepática e/ou CHC e o aumento da mesma variação favorece a ocorrência de desfechos negativos. Com o mesmo objetivo de avaliar riscos, foi encontrado o ponto de corte $\geq 19\text{KPa}$ no 6 mês pós-tratamento como preditor de descompensação e/ou CHC.

O trabalho foi realizado com seguimento de 3 anos dos pacientes que atingiram RVS por 3 métodos não invasivos de avaliação dos graus de fibrose hepática, a elastografia transitória hepática por Fibroscan[®], APRI e FIB4. No período pré-tratamento da hepatite C, está consolidado que esses 3 métodos apresentam uma forte correlação entre si com acurácia $> 80\%$ na fibrose leve/moderada e $>98\%$ pacientes com cirrose⁶⁰ Porém, ainda não existem nestes métodos, definições dos novos pontos de corte a serem utilizados na continuidade do seguimento posterior a RVS. Atualmente, sabe-se que ao final de tratamento com DAA ocorre a restauração de mediadores inflamatórios gerando melhora hepática. Esta melhora é notada através da variação encontrada em valores de exames laboratoriais, como transaminases e plaquetas, e também nos métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática FIB4, APRI e EHT^{61,62}. No presente estudo, esta melhora inflamatória se apresentou nas variações estatisticamente significante encontradas nas transaminases e plaquetas.

Ao avaliar os resultados dos escores APRI e FIB4 deste estudo, essas variações referidas, podem ter influenciado diretamente na redução dos valores encontrados ao final do tratamento, uma vez que são métodos que contêm em suas fórmulas estes parâmetros laboratoriais. Esta redução também foi demonstrada no estudo de Hsu et al., que apresenta uma taxa equivalente de pacientes com cirrose em sua população, e evidenciou a redução do APRI de 1,19 (0,62-2,43) para 0,48 (0,31-0,58) e FIB4 de 2,88 (1,56-5,60) para 2,11 (1,37-3,76) no pré-tratamento e final de tratamento respectivamente⁶³. No presente estudo, houve redução significativa do APRI e do FIB4 entre o pré-tratamento e final de tratamento e não foi avaliado risco de ocorrência de CHC com estes métodos. Porém, o trabalho produzido por Lanou et al. avaliou o FIB4 ao longo do tempo, e evidenciou que pacientes tratados com DAA e escore FIB-4 $\geq 3,25$ inicial apresentaram queda no risco anual de CHC de 3,8% ano no primeiro ano após a RVS para 2,4%/ano no quarto ano de seguimento ($p=0,01$) e nos pacientes com FIB4 $< 3,25$ no mesmo período, este risco diminuiu de 1,4% no primeiro ano para 0,5% no 4º ano ($p=0,01$)⁶⁴.

A EHT por Fibroscan® ainda é o método mais utilizado em substituição a biópsia hepática e tem sido utilizada em inúmeros estudos para avaliar o risco de descompensação e/ou CHC na era dos DAAs. A EHT também evidenciou uma diminuição estatisticamente significativa da mediana expressa em KPa no período entre o pré-tratamento e final de tratamento, porém, diferente do APRI e FIB4, demonstrou continuidade nesta diminuição dos valores em KPa ao longo dos 3 anos do estudo. Como descrito na meta análise realizada por Singh et al., que avaliaram 24 estudos que utilizaram a EHT por Fibroscan® no seguimento pós RVS de tratamento de hepatite C, esta diminuição inicial é relacionada a melhora inflamatória imediata após o uso dos DAA e sua continuidade a longo prazo pode ser considerada consequência da melhora da fibrose hepática⁴². Esta continuidade de regressão da EHT também foi apresentada no trabalho de Knop et al. que, apesar de um número de participantes inferior e mais heterogêneo que o presente estudo, evidenciou no pré-tratamento [mediana (variação), 32,5 (9,1–75) KPa] e final de tratamento [mediana (intervalo), 21,3 (6,7–73,5) KPa; $p < 0,0001$], e melhora contínua entre final de tratamento e 3º ano [mediana (intervalo), 16 (4,1–75) KPa; $p = 0,006$]⁶⁵. A variação apresentada da EHT após a RVS pode não ocorrer de forma

igualitária entre todos os pacientes avaliados. Foi encontrado no presente estudo, variações positivas, negativas e ausência de variações entre os grupos estipulados com base nos valores em KPa grupo A, B e C, ao longo dos 3 anos de seguimento. Assim como no presente estudo houve esta variação no trabalho apresentado por Sporea et al. que avaliou uma corte de 211 pacientes, com valores médios da EHT de $26,4 \pm 11,7$ KPa versus $23,5 \pm 13,3$ KPa ($p=0,01$) e cerca de 59,2% dos pacientes apresentaram queda superior a 10% dos valores em KPa, 24,1% permaneceram com valores estáveis e 16,4% aumentaram os valores obtidos entre pré-tratamento e final de tratamento com DAA⁶⁶. Também no trabalho de Piecha et al., que avaliou 346 pacientes pré-tratamento e final de tratamento, 77% apresentaram redução maior de 10%, 14% redução de até 10% e 10% apresentaram uma elevação em KPa maior que 10%. Esta variação nas repostas apresentadas pelos pacientes com RVS pós-tratamento corrobora com a observação de que pós-tratamento há diminuição do risco de descompensação e/ou CHC, mas não sua eliminação⁶⁷.

O Consenso de Baveno VII, que é intitulado “cuidados personalizados da Hipertensão portal” utiliza a EHT como um método importante na avaliação dos fatores de risco para a ocorrência de descompensação e/ ou CHC. Definiram critérios de redução significativa da EHT como monitoramento destes desfechos negativos⁴¹. Quando utilizados estes critérios em nosso estudo, pudemos evidenciar que entre os pacientes que apresentaram desfechos negativos, a maioria (82,6%) não se enquadraram nos critérios de bom prognóstico de Baveno. Dos pacientes que não apresentaram desfechos negativos, 57,1% preencheram os referidos critérios. Desta forma, este estudo de vida real mostra a validade dos critérios de bom prognóstico de Baveno.

A determinação de um ponto através da EHT para associação com os desfechos negativos também tem sido foco de interesse após a RVS com os DAAs. Em nosso estudo, o valor da MRH ≥ 19 KPa na 3 visita (6 mês pós-tratamento) mostrou maior relação com os desfechos negativos resultando em HR 14,5; IC 95%, 6,32; 36,71; $P < 0,001$. Este achado foi compatível com o evidenciado em outros trabalhos, como por exemplo o de Vutien et al., que em uma grande corte de

veteranos, a MRH >20KPa no período pós-tratamento foi independentemente associada aos desfechos negativos⁶⁸.

Na época do tratamento da hepatite com esquemas baseados em Interferon, estudos comprovaram que os pacientes portadores de fibrose avançada que alcançaram RVS, apresentaram uma incidência menor de desenvolvimento de insuficiência hepática e CHC do que os pacientes não tratados⁶⁹⁻⁷². Atualmente, com os DAA, vários estudos estão evidenciando que há também melhora na ocorrência de descompensação e/ou CHC. Trabalhos como o de Kanwal et al., mostrou que os pacientes tratados com DAA e com RVS apresentaram redução de 76% de risco de CHC em relação aos que não atingiram RVS ao longo do tempo. Os pacientes com cirrose foram os principais desenvolvedores de CHC⁴⁷. Mendizabal et al. concluíram que atingir RVS reduz o risco de descompensação hepática (HR 0,3; IC95%,0,1-0,8; P=0,016) e de CHC de *novo* (HR 0,2; IC95%, 0,1-0,8; P=0,02)⁴⁸. Mathur et al. encontraram um aumento de casos de CHC em não cirróticos (OR 1,35, IC 95% 1,08-1,69, p:0,009) e diminuição nos casos em cirróticos (OR 0,92, IC95% 0,86-0,98, P0,012) nos pacientes tratados com DAA, resultando em um aumento na taxa de ressecção de CHC e diminuição na taxa de transplante hepático⁷³. Com isso, as diretrizes de recomendação de seguimento dos pacientes com RVS pós DAA tem recomendado que os pacientes que apresentam classificação compatível com F0, F1 e F2 nos métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática possam deixar de serem seguidos na RVS. Em relação aos pacientes com classificação compatível a F3 e F4 há uma certa divergência nas diretrizes internacionais. A Diretriz Europeia recomenda que os pacientes F3 e F4 sigam em vigilância com realização de ultrassonografia abdominal a cada 6 meses pós RVS e a diretriz Americana recomenda seguimento apenas dos pacientes com cirrose ou F4^{74,75}.

No presente estudo, foram testadas a predição de cada variável do período basal (sexo, idade, hábitos de vida, DM, HAS e outros) sobre o desfecho descompensação e/ou CHC dependente do tempo. A variação relativa do Fibroscan[®] foi o melhor preditor de desfechos negativos e/ou CHC nesta amostra. A variação relativa da rigidez hepática ocorrida entre as visitas V1 (pré-tratamento) e V3 (6 meses pós-tratamento), evidenciou um HR 1,03; IC95%, 1,003; 1,021;

P=0,014. Esse achado, permitiu fazer uma estratificação do HR onde pacientes com variação negativa de -40% obtiveram uma redução de -41% de *hazard* de apresentar descompensação e/ou CHC. Quando esta redução é de apenas -10%, o *hazard* de descompensação e/ou CHC é de apenas -12%. Quando esta mesma variação relativa se torna positiva (aumento da rigidez hepática avaliada pelo Fibroscan®), evidencia-se que quanto maior a positividade maior será o *hazard* de desfechos negativos, assim, o paciente que apresentou uma elevação de +50% o *hazard* de descompensação e/ou CHC é de +92%. Quando há um aumento de +10% na variação do LSM entre V1 e V3 teve +12% de aumento no *hazard* de desfechos negativos. O estudo de Ravaioli et al. também fez análise da correlação entre a variação dos valores da elastografia e a ocorrência de CHC. Foram acompanhados 135 pacientes por um período de 15 meses e como resultado encontrou redução significativa da elastografia tanto nos pacientes que desenvolveram CHC quanto nos que não desenvolveram. Porém, a redução foi significativamente menor nos pacientes que desenvolveram CHC (-18,0% vs -28,9% p=0,005)⁷⁶. Porém, no presente estudo realizou-se uma estratificação mais ampla dos *hazards* que os pacientes podem apresentar com as variações apresentadas pela elastografia.

Ao avaliar a variação relativa dos 142 pacientes com MRH $\geq 9,5$ KPa, também foi possível estratificar mostrando os riscos de descompensação dos pacientes. Foi avaliado que uma variação relativa negativa entre o pré-tratamento e 6 meses após o tratamento de -20% apresenta – 25% de risco de descompensação do que aquele paciente que não apresentou esta mesma variação. Quando a variação é de +20% há um risco de descompensação de +33%, diferentemente do estudo de Semmler et al., que também abordou a variação da MRH em pacientes com fibrose avançada e cirrose. Ao abordar a hepatite C em 369 pacientes com RVS, encontrou (HR, 2,16, IC 95%, 1,76-2,62; P<0,01) com aumento de 20% na variação média da MRH em 180 dias. Sendo que, no geral dos pacientes com hepatite C, evidenciou um aumento de 20% na dinâmica da MRH está associado a um aumento de 50% no risco de descompensação e uma diminuição de 20% com 50% na diminuição do risco de descompensação⁷⁷. Nosso estudo apresenta um valor inicial de análise com MRH $\geq 9,5$ KPa e o estudo realizado por Semmler et al. inicia com MRH ≥ 10 KPa.

Este fato pode ajudar a explicar as diferenças encontradas sendo o risco de descompensação neste presente trabalho um pouco mais baixo, 33% vs 50% quando aumento de +20%⁷⁷.

O presente estudo apresentou algumas limitações, como o número de pacientes incluídos, que resultou em um pequeno número de desfechos negativos para serem analisados. A ocorrência da pandemia de Covid 19 atrasou a realização do Fibroscan[®] de terceiro ano de seguimento de alguns pacientes, estendendo o tempo de avaliação dos mesmos. Por outro lado, trata-se de um estudo prospectivo, que fez avaliação sistemática por elastografia hepática por um período superior a 3 anos, realizada por um mesmo operador experiente, eliminando a variabilidade das aquisições que podem ocorrer entre diferentes operadores.

Desta forma, o presente estudo demonstra que nos pacientes portadores de hepatite C, a realização do exame de elastografia hepática pré-tratamento e 6 meses pós-tratamento pode fornecer informações prognósticas relevantes. Nos pacientes inicialmente com fibrose avançada e cirrose (valores da MRH $\geq 9,5$ KPa), geralmente se recomenda a continuidade de monitorização de descompensação hepática e CHC, e o presente estudo confirma a importância desta estratégia. Além disto, mostra que a variação relativa destas 2 medidas de EHT está relacionada à ocorrência destes desfechos.

6 CONCLUSÃO

Em relação aos nossos resultados obtidos:

Nos pacientes portadores de hepatite C com elastografia hepática pré-tratamento apresentando valores de MRH $\geq 9,5$ KPa, a variação relativa da elastografia hepática entre o pré-tratamento e 6 meses pós-tratamento pode evidenciar as possibilidades de desenvolvimento de descompensação hepática e/ou CHC.

Os critérios de Baveno VII para melhora clinicamente significativa são aplicáveis na vida real e podem ajudar na observação dos pacientes que podem desenvolver descompensação hepática e/ou CHC.

O valor de 19 KPa na elastografia hepática realizada no 6 mês pós-tratamento da hepatite C, com a RVS confirmada, está relacionado com um risco 14,5 vezes maior de desenvolvimento de descompensação hepática e/ou CHC.

A Elastografia hepática por Fibroscan[®] mostrou diminuição na MRH ao longo dos 3 anos de seguimento enquanto que o APRI e o FIB4 evidenciaram redução apenas entre pré e final de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Fonseca JCF. Hepatites virais. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(3):322-30.
2. Reuben A. Landmarks in hepatology: the thin red line. *Hepatology*. 2002;36(3):770-3.
3. 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.
4. Choo QL, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(6):2451-5.
5. Houghton M, et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis development and control of viral disease. *Hepatology*. 1991;14(2):381-8.
6. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:113–42.
7. Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V, André P. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends Microbiol*. 2011;19(2):95–103.
8. MacDonald M, Crofts N, Kaldor J. Transmission of hepatitis C virus: rates, routes, and cofactors. *Epidemiol Rev*. 1996;18(2):137-48.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-19):1-39.
10. World Health Organization. Hepatitis C: key facts [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [update 2021 July 27; cited 2022 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.

11. WeStbrook RH, DuSheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(Suppl 1):S58-68.
12. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(5):396–415.
13. Kondili LA, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on hepatitis B and C elimination: An EASL survey. *JHEP Rep.* 2022;4(9):100531.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 (nº especial – Julho).
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 (nº especial - Julho).
16. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(3):151-66.
17. Anthony PP, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol.* 1978;31(5):395-414.
18. Garcia-Tsao G, et al. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51(4):1445-9.
19. Di-Bisceglie AM, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1989;321(22):1506-10.
20. Dusheiko GM. Summary: antiviral treatment of hepatitis C virus. *Antiviral Res.* 1996;29(1):77-82.

21. Craxi A, Licata A. Clinical trial results of peginterferons in combination with ribavirin. *Semin Liver Dis.* 2003;23 (Suppl 1):35-46.
22. Zoratti MJ, et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a systematic literature review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;18:100237.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C Julho - Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS- CONITEC-01. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 87 p.
24. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(7):482-96.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de tratamento e diretrizes terapêuticas (PCDT): atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST). Brasília; Ministério da Saúde; 2015. 119 p.
26. Sebastiani G, Alberti A. Non-invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol.* 2006;12(23):3682-94.
27. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996;24(2):298-93.
28. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994;20(1):15-20.
29. Rustagi T, Newton E, Kar P. Percutaneous liver biopsy. *Trop Gastroenterol.* 2010;31(3):199-212.

30. Baranova A, et al. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:91.
31. 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(3):726-36.
32. 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.
33. Sterling RK, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-25.
34. Vallet-Pichard A, et al. FIB4: an inexpressive and accurate marker of fibrosis in HCV infection-comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007;46(1):32-6.
35. Castera L. Use of elastometry (FibroScan) for the non-invasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31(5):524-30.
36. Vergniol J, Ledinghen V. Transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32(Suppl 1):58-67.
37. Foucher J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut.* 2006;55(3):403-8.
38. Bamber J, et al. EFSUMB Guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part1: basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013;34(2):169-84.
39. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1293-1302.

40. Bureau C, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(12):1261-8.
41. Franchis R, et al. Beveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-74.
42. Singh S, et al. Magnitude and kinetics of decrease in liver stiffness after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):27-38.e4.
43. Bachofner JA, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet *ratio* index. *Liver Int.* 2017;37(3):369-76.
44. Sadeghi A, et al. Changes in liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after successful direct-acting antiviral therapy. *Int J Clin Pract.* 2021;75(6):e14145.
45. Cheng CH, et al. Direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C improves liver fibrosis, assessed by histological examination and laboratory markers. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(5):1259-68.
46. European Association for the Study of the Liver, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659-89.
47. Kanwal F, et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology.* 2017;153(4):996-1005.e1.
48. Mendizabal M, et al. Disease progression in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(11):2554-63.e3.

49. Crabb DW, et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;71(1):306-33.
50. Sociedade Brasileira de Hipertensão, et al. Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(Suppl 1):1-28.
51. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
52. Kamath PS, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
53. Moore KP, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258-66.
54. Lirio RA. Management of upper gastrointestinal bleeding in children: variceal and nonvariceal. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2016;26(1):63-73.
55. Bajaj JS. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2019;15(8):434-6.
56. Rahimi RS, Rockey DC. Hepatic encephalopathy: how to test and treat. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(3):265-71.
57. IBM Corporation. IBM-SPSS Statistics – 28th version [software]. New York: IBM Corporation; c2023.
58. Chambers J, et al. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing [software]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2015 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.R-project.org/>.
59. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd edition. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

60. Ragazzo TG, et al. Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(9):516-25.
61. Saraiva GN, et al. Restoring inflammatory mediator balance after sofosbuvir-induced viral clearance in patients with chronic hepatitis C. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:8578051.
62. Laursen TL, et al. Time-dependent improvement of liver inflammation, fibrosis and metabolic liver function after successful direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2020;27(1):28-35.
63. Hsu WF, et al. Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):63.
64. Ioannou GN, et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. *Gastroenterology*. 2019;157(5):1264-78.e4.
65. Knop V, et al. Non-invasive assessment of fibrosis regression and portal hypertension in patients with advanced chronic hepatitis C virus (HCV)-associated liver disease and sustained virologic response (SVR): 3 years follow-up of a prospective longitudinal study. *J Viral Hepat*. 2021;28(11):1604-13.
66. Sporea I, et al. Dynamics of liver stiffness values by means of transient elastography in patients with HCV liver cirrhosis undergoing interferon free treatment. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2017;26(2):145-50.
67. Piecha F, et al. Evolution of liver stiffness and post-treatment surveillance by liver elastography for HCV patients in the DAA era. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(7):840-8.

68. Vutien P, et al. Fibroscan liver stiffness after anti-viral treatment for hepatitis C is independently associated with adverse outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(11-12):1717-27.
69. Aleman S, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2013;57(2):230-6.
70. van der Meer AJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012;308(24):2584-93.
71. Bruno S, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology.* 2007;45(3):579-87.
72. Cardoso AC, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol.* 2010;52(5):652-7.
73. Mathur K, et al. Changing trends of cirrhotic and noncirrhotic hepatocellular carcinoma in the era of directly-acting antiviral agents. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021;12(11):e00420.
74. Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686-721.
75. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659-89.
76. Ravaioli F, et al. Hepatocellular carcinoma risk assessment by the measurement of liver stiffness variations in HCV cirrhotics treated with direct acting antivirals. *Dig Liver Dis.* 2018;50(6):573-9.

77. Semmler G, et al. Dynamics in liver stiffness measurements predict outcomes in advanced chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2023;165(4):1041-52.

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Estudo prospectivo, observacional, de acompanhamento de fibrose hepática pelo teste de elastografia em indivíduos infectados cronicamente pelo HCV submetidos a tratamento com antivirais de ação direta e correlação entre este teste e a resposta virológica durante e após 3 anos da finalização do tratamento

PESQUISADOR: Dr. Mário Guimarães Pessoa

CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM: 54114

UNIDADE DO HCFMUSP: DIVISÃO DE GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Convidamos o (a) senhor (a) para participar de projeto de pesquisa com objetivo de avaliar a evolução da elasticidade hepática em relação a cinética viral durante o tratamento e no seguimento após tratamento da Hepatite C com as novas medicações (DAA).

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

A rotina de atendimento no Ambulatório Hepatologia continuará a mesma, através de consultas médicas e exames feitos na rotina habitual para acompanhamento e tratamento da hepatite C. A indicação da biópsia hepática também seguirá a mesma naqueles pacientes que necessitem previamente ao tratamento. Pedimos a permissão para utilização dessas informações no estudo em questão, através do armazenamento dos resultados dos exames, porém mantendo em sigilo a identificação do paciente. Além dos exames habituais, outros exames de caráter experimental serão solicitados. Você fará o exame de imagem (Fibroscan) que consiste em um exame semelhante a uma ultrassonografia e dura cerca 10-15 minutos. O objetivo deste estudo é avaliar a longo prazo os benefícios do tratamento medicamentoso da Hepatite C no tecido hepático.

DESCONFORTOS E RISCOS

O exame do Fibroscan gera um discreto desconforto devido ao posicionamento e a emissão de um pulso de pequena intensidade.

BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE

Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que após a negatização do vírus da Hepatite c, os parâmetros da elastografia hepática melhorem, possibilitando em alguns pacientes até a não realização de seguimento após um tempo. Somente no final do estudo poderemos concluir se esse benefício realmente vai existir. Não haverá nenhum custo extra para o(a) senhor(a) pela sua participação nessa pesquisa. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se houver qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

As informações médicas geradas por esta pesquisa farão parte do seu prontuário hospitalar. Aquelas informações que não constarem no seu prontuário serão mantidas no arquivo dos pesquisadores e identificadas apenas por um número. Os resultados desse estudo poderão ser publicados em uma

revista ou livro texto da área médica com a finalidade de ensino. Os autores se comprometem a usar os dados apenas com os propósitos desta pesquisa.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O(a) senhor(a) poderá solicitar mais informações a respeito do estudo a qualquer momento. Em qualquer etapa do estudo, o senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa. O principal investigador é a Prof. Dr. Mário Guimarães Pessoa, que pode ser encontrada no endereço no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, telefone (s) (11) 2661-7830/2661-3340. Se o senhor(a) 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, telefone (11) 2661-6442 ramais 16,17,18 ou (11) 2261-7585, ou pelo e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br. O(a) senhor(a) será informado sobre novas descobertas que possam influenciar a continuidade da sua participação na pesquisa.

RECUSA OU ABANDONO DO ESTUDO

O(a) senhor(a) está livre a recusar-se a participar, retirar o seu consentimento informado ou abandonar o referido projeto, a qualquer momento, sem prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Eu, _____, fui suficiente informado(a) a respeito do estudo “Avaliação das lesões hepáticas em indivíduos infectados cronicamente pelo HCV e correlação entre teste de elastografia e a cinética viral durante o tratamento do HCV com DAA no ambulatório de Hepatite C do Hospital das Clínicas da FMUSP”, de forma clara e detalhada, conforme especificados no termo de consentimento livre e esclarecido. Recebi informações específicas sobre os procedimentos aos quais serei submetido(a), seus desconfortos e riscos, bem como da utilização de material biológico para estudo.

Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa durante o andamento da mesma.

Eu discuti as informações acima com o pesquisador responsável Taisa Grotta Ragazzo ou pessoa (s) por ele delegada(s). _____ sobre minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante/representante legal

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

Data / /

São Paulo, _____ de _____ de 201__.

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO 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 Nº: SEXO : .M F

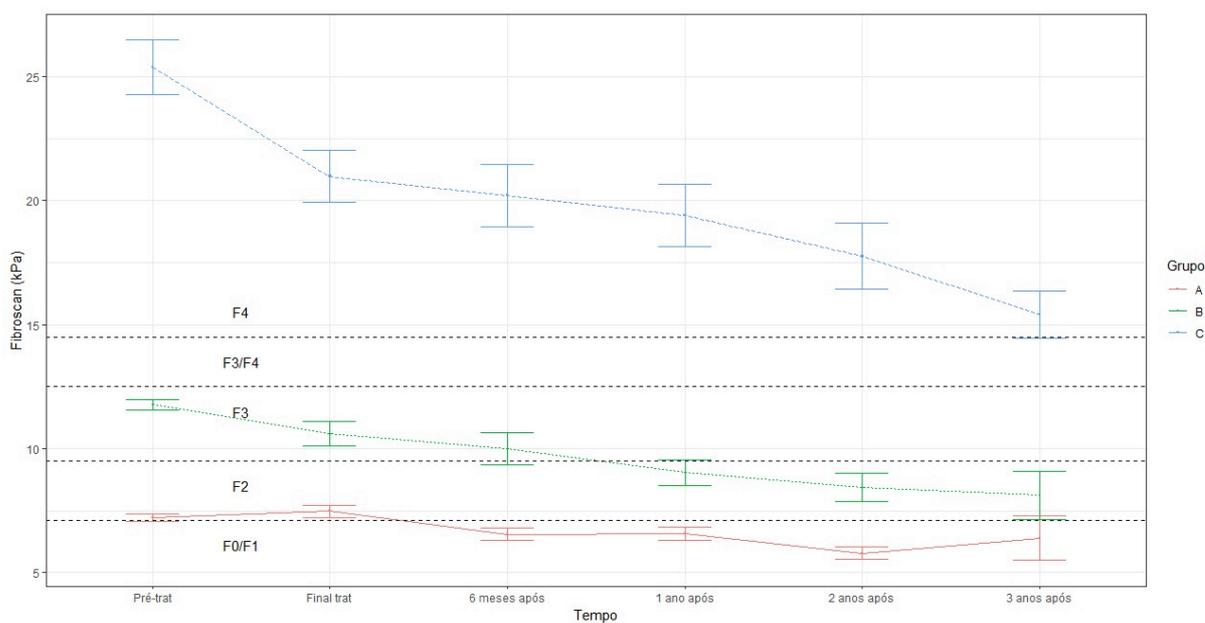
DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

ANEXO B- Gráfico da Medida de Rigidez Hepática Média ao longo dos 3 anos de estudo



ANEXO C - Gráfico Comparativo da Medida de Rigidez Hepática entre pacientes com e sem Descompensação Hepática

