

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS**

JULIANA BAPTISTA PIEDADE BARROCAS

**AVALIAÇÃO DO VALOR PROGNÓSTICO DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA
TRANSITÓRIA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA COM OU SEM
COINFEÇÃO PELO HIV PÓS-RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA**

Rio de Janeiro
2021

JULIANA BAPTISTA PIEDADE BARROCAS

**AVALIAÇÃO DO VALOR PROGNÓSTICO DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA
TRANSITÓRIA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA COM OU SEM
COINFEÇÃO PELO HIV PÓS-RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para obtenção do grau de Mestre.

ORIENTADOR: DR HUGO PERAZZO PEDROSO BARBOSA
COORIENTADORA: DRA FLAVIA FERREIRA FERNANDES

Rio de Janeiro
2021

JULIANA BAPTISTA PIEDADE BARROCAS

**AVALIAÇÃO DO VALOR PROGNÓSTICO DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA
TRANSITÓRIA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA COM OU SEM
COINFECÇÃO PELO HIV PÓS-RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr Hugo Perazzo Pedroso Barbosa
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas- FIOCRUZ

Coorientadora: Dra Flavia Ferreira Fernandes
Hospital Federal de Bonsucesso

Aprovada em: 26/03/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Estevão Portela Nunes
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS (INI)
(Presidente)

Prof^a. Dra. Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)

Prof^a. Dra. Renata de Mello Perez
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ)

Profa. Dra. Sandra Wagner Cardoso
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS (INI)
(Suplente)

Agradecimento

Ao meu orientador, Dr Hugo Perazzo, pelo grande ensinamento ao longo desses dois anos, por ter sido tão presente e paciente em cada etapa do processo, permitindo que eu me desafiasse a cada dia.

A minha co-orientadora, Dra Flavia Fernandes, que teve importantíssimo papel na minha formação como hepatologista, que muito me incentivou para que eu me tornasse uma mestranda e esteve ao meu lado em todas as suas fases.

Agradeço muito aos dois pela leveza desses dois últimos anos. Foram anos de trabalho árduo, mas em companhias ímpares, com ótima troca e muitos frutos. Minha admiração por vocês aumenta a cada dia.

Ao Dr Gustavo Pereira por ter me iniciado na pesquisa científica e me encorajado a entrar nesse meio, pelas oportunidades ao longo da minha formação e pelo apoio de sempre.

A Dra Renata Perez pela participação nos seminários, pelas sábias e experientes pontuações.

Ao meu marido José Eduardo pela parceria, compreensão e apoio em todas as etapas. Obrigada por dividir a sua tranquilidade comigo, me fazer vibrar a cada pequena conquista e por se fazer presente mesmo quando geograficamente tão distante.

Aos meus pais Martha e Marcos pelo apoio em cada nova empreitada.

À minha grande amiga e eterna parceira de residências, Lívia Guimarães, por estar sempre ao meu lado.

Às minhas companheiras de profissão Barbara Rodrigues, Fernanda Couto, Joyce Roma, Camila Barreto, Zulane Veiga, Emília Ahmed, Joana Duarte, Livia Victor, Caroline Baldin, Ludmilla Oliveira e Nathalia Galhardi pelas trocas no Hospital Federal Bonsucesso.

Aos parceiros da pós graduação Elio Castro, Alejandra Galeano, Karine Venegas e Elizabeth Araújo que dividiram novas experiências, muito me ensinaram e se tornaram verdadeiros amigos.

À Alessandra Moura, Cintia Inacio, Ursula Chaves e Ricardo Santos pelo suporte com os prontuários.

Aos pacientes do Instituto Nacional de Infectologia e do Hospital Federal de Bonsucesso, que permitiram a realização desse projeto.

PIEDADE, J. Rio de Janeiro, 2021. Avaliação do valor prognóstico da elastografia hepática transitória em pacientes com hepatite C crônica com ou sem coinfeção pelo HIV pós-resposta virológica sustentada. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Resumo

Introdução: A elastografia hepática transitória (EHT) é uma alternativa extensamente validada à biópsia hepática para estadiamento da fibrose hepática na hepatite C crônica. Nos últimos anos, o tratamento da hepatite C foi revolucionado pelo uso dos antivirais de ação direta (*direct-acting agents*, DAA). Estudos sugerem que pacientes com doença hepática avançada compensada (*compensated advanced chronic liver disease*, cACLD, definida por EHT ≥ 10 kPa) pré-tratamento permanecem sob risco de desenvolver complicações hepáticas mesmo após a resposta virológica sustentada (RVS). Recentemente a regressão significativa dos níveis de EHT em pacientes com hepatite C pós-RVS vem sendo descrita. O significado clínico desta regressão, assim como seu valor prognóstico ainda são temas controversos e precisam ser estudados.

Objetivos: Avaliar o valor prognóstico da redução da EHT em pacientes com hepatite C crônica após RVS e identificar os fatores de risco associados à incidência de desfechos clínicos graves após erradicação viral. **Métodos:** Estudo retrospectivo que incluiu adultos com hepatite C com EHT ≥ 10 kPa tratados em dois centros terciários do Rio de Janeiro entre Outubro/2015 e Novembro/2019. RVS foi definida por HCV-RNA indetectável pelo menos 12 semanas após final do tratamento. A coleta de dados foi realizada a fim de identificar complicações hepáticas (ascite, hemorragia digestiva varicosa, encefalopatia hepática e carcinoma hepatocelular) ou óbito durante acompanhamento. Curvas de Kaplan-Meier e modelos estatísticos tempo-dependentes (modelos de Cox) foram realizados para avaliação do valor prognóstico da EHT e identificação dos fatores associados com desfechos. **Resultados:** 1131 indivíduos foram tratados. Pacientes foram excluídos por falha terapêutica (n=26), óbito antes da avaliação de RVS (n=5), perda de seguimento (n=87), ausência de dados sobre RVS (n=26), descompensação hepática prévia (n=120), ausência de EHT pré-tratamento e pós-RVS (n=110) e EHT < 10 kPa pré-tratamento (n=301). O total de 456 pacientes [65% sexo feminino, 62 anos (IQR, 57-68), 5.5% coinfectados pelo HIV e 88.6% infectados pelo genótipo 1] foi incluído. Em um seguimento de 2,3 anos (IQR, 1,6-2,7), 28 pacientes desenvolveram 37 desfechos clínicos graves [taxa de incidência 29,0 (IC95%, 20,0-42,0) por 1000 pessoas-ano]. A incidência cumulativa de desfechos clínicos graves foi significativamente menor nos pacientes com regressão da EHT $\geq 20\%$ durante o seguimento pós RVS [3,4% (IC95%, 1,8-7,0) vs. 9,0% (5,5-14,5), p=0,010]. Na análise multivariada, sexo masculino [HR=3,00 (IC95%, 1,30-6,95), p=0,010], albumina sérica basal < 3,5mg/dL [HR=4,49 (IC 95%, 1,95-10,34), p<0,001] e critério de Baveno VI desfavorável pré-tratamento [HR=4,72 (IC95%, 1,32-16,83)] associaram-se de forma independente a um maior risco de desfechos clínicos graves em pacientes com cACLD. Neste modelo multivariado a redução da EHT $\geq 20\%$ após RVS apresentou uma tendência a reduzir o risco dos desfechos estudados [HR=0,45 (IC95%, 0,21-1,02), p=0,058]. **Conclusões:** Hipoalbuminemia e presença de critério de Baveno VI desfavorável pré-tratamento associaram-se a um maior risco de complicações hepáticas em pacientes com cACLD após RVS. A redução da EHT $\geq 20\%$ pós RVS parece estar associada com redução do risco de desenvolvimento de desfechos clínicos graves nesta população. O uso de parâmetros simples pré-

tratamento e a repetição da EHT pós RVS permitem a estratificação de pacientes após a erradicação viral.

Palavras-chave: hepatite C, hepatites virais, resposta virológica sustentada, antivirais de ação direta, elastografia hepática transitória, Baveno VI, cACLD

PIEDADE, J. Rio de Janeiro, 2021. Prognostic value of transient elastography in patients with chronic hepatitis C with or without HIV coinfection after sustained virological response. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Abstract

Background: The accuracy and the prognostic value of liver stiffness measurement (LSM) by transient elastography (TE) had been extensively validated in patients with HCV infection worldwide. Direct-acting antivirals (DAA) have changed the natural history of chronic hepatitis C in the last decade. These regimens are safe and highly effective [sustained virological response (SVR) > 90%] for HCV treatment. Patients with compensated advanced chronic liver disease (cACLD) before HCV treatment seem to remain at high risk to develop severe outcomes even after SVR. Several recent studies have reported a significant regression of LSM after SVR in patients with HCV treated by DAA. However, the prognostic value of LSM regression after SVR to predict mortality or liver-related complications (LRC) remains unclear. **Aims:** The primary aim of this study was to evaluate the prognostic value of LSM regression after SVR to predict severe outcomes. The secondary aim was to identify risk factors associated with LRC or death in HCV patients after SVR by DAA. **Methods:** This retrospective study analyzed data from adults with cACLD (LSM \geq 10kPa) treated in two tertiary centers of Rio de Janeiro from October/2015 to November/2019. SVR was defined as undetectable HCV RNA at 12 weeks after the end-of-treatment. Medical records were reviewed to identify LRC (ascites, hepatic encephalopathy, variceal bleeding or hepatocellular carcinoma) or death after SVR. Kaplan-Meier curves and time-to-event Cox proportional-hazard models were performed. **Results:** A total 1131 patients were treated by DAA regimens in both centers. Patients were excluded due to HCV treatment failure (n=26), death before SVR evaluation (n=5), lost the follow up (n=87), missing data for SVR (n=26), history of hepatic decompensation (n=120), unavailable TE exam before and after DAA treatment (n=110) and LSM < 10kPa before HCV treatment (n=301). A total of 456 patients [65% female, median age of 62 years (IQR,57-68), median ALT=80UI/L (IQR,54-132), 5,5% with HIV coinfection, 88,6% with Genotype 1 and 67,5% treated with sofosbuvir/daclatasvir] were included. During a follow-up of 2.3 years (IQR,1.6-2.7), 28 patients developed 37 outcomes [rate=29.0 (95%CI,20.0-42.0) per 1,000 person-years]. The cumulative incidence of outcomes was significantly lower in patients who regressed LSM \geq 20% [3.4% (95%CI,1.8-7.0) vs. 9.0% (5.5–14.5), p=0.028]. In a multivariate Cox-model [HR (95%CI)], male gender [HR=3.00 (1.30-6.95), p=0.010], baseline albumin < 3.5 mg/dL [HR=4.49 (1.95-10.34), p<0.001] and baseline unfavorable Baveno VI criteria (LSM \geq 20 kPa or platelet count < $150 \times 10^9/\text{mm}^3$) [HR=4.72 (1.32-16.83), p=0.017] were independently associated and LSM regression \geq 20% after SVR had a trend to reduce the risk of LRC or death [HR=0.45 (0.21-1.02), p=0.058]. **Conclusions:** In patients with cACLD, hypoalbuminemia and unfavorable Baveno VI criteria before HCV treatment were associated with an increased risk of severe clinical outcomes after SVR by DAA. Significant LSM regression post-SVR (> 20%) was associated with a decrease in the incidence of LRC or death. The use of simple parameters before DAA and repetition of LSM post-SVR can identify patients with different risks for severe outcome after HCV eradication.

Keywords: hepatitis C, viral hepatitis, sustained virological response, direct-acting antivirals, liver stiffness measurement, Baveno VI, cACLD

Lista de Quadros

- Quadro 1.** Estudos clínicos que avaliaram a eficácia do tratamento da hepatite C por antivirais de ação direta realizados no Brasil identificados por busca sistematizada nas bases PubMed, Embase, Scopus e LILACs (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde) no dia 05 de maio de 2019 10
- Quadro 2.** Estudos que avaliaram a evolução dos níveis de elastografia hepática transitória (EHT) em pacientes com VHC após resposta virológica sustentada (RVS) 12
- Quadro 3.** Características dos estudos que analisaram o valor prognóstico da regressão da elastografia hepática 47

Lista de Tabelas

Artigo

Table 1. Characteristics of patients included in the study before HCV treatment (at baseline).	33
Table 2. Incidence rate [per 1,000 person-years (95% confidence interval)] of liver related complications or death in patients with hepatitis C after sustained virological response by direct-acting agents	34
Table 3. Factors associated with incidence of liver related complications or death during follow-up after sustained virological response	35
Supplementary Table 1. Multivariate Cox models to predict incidence of liver related complications or death during follow-up after sustained virological response in patients with unfavourable Baveno VI status (LSM ≥ 20 kPa or platelet count $< 150 \times 10^9 / \text{mm}^3$)	36
Supplementary Table 2. Factors associated with incidence of clinical outcomes during follow-up after sustained virological response considering the liver stiffness measurement performed more distant from the end of HCV treatment [median time = 12.5 months (IQR, 10.3-14.9)]	37
Supplementary Table 3. Factors associated with incidence of liver related complications or death during follow-up after sustained virological response in patients with HCV mono-infection [n=431 patients and 27 outcomes]	38
Supplementary Table 4. Sensitivity analyses to identify factors associated with incidence of liver related complications or death during follow-up after sustained virological response in patients with HCV mono-infection considering only those patients with unfavorable Baveno VI criteria [n=236 patients and 24 outcomes] or all HCV-infected individuals and liver stiffness measurement (LSM) performed more distant from the end of HCV treatment [n=431 patients and 27 outcomes].	39

Lista de Figuras

Artigo

- Figure 1.** Study flowchart for inclusion of patients 40
- Figure 2.** Cumulative incidence of liver related complications or death 41-42
according to characteristics before HCV treatment (A) albumin levels (< 3.5 mg/dL vs. \geq 3.5 mg/dL) and (B) Baveno VI status (unfavorable vs favorable) [all log-rank tests]; SVR, sustained virological response
- Figure 3.** Cumulative incidence of liver related complications or death 43
according to regression of liver stiffness measurement (LSM) after sustained virological response (SVR) [all log-rank tests]

Lista de abreviações

2D-SWE	<i>Two-dimensional shear wave</i>
ALT	Alanina aminotransferase
APRI	<i>Aspartate-to-Platelet Ratio Index</i>
ARFI	<i>Acoustic radiation force impulse</i>
AST	Aspartato aminotransferase
cACLD	<i>Compensated advanced chronic liver disease</i> (doença hepática crônica avançada compensada)
CHC	Carcinoma hepatocelular
CSPH	<i>Clinically significant portal hypertension</i> (hipertensão portal clinicamente significativa)
DAAs	<i>Direct-acting agents</i> (antivirais de ação direta)
DPC	Distância pele-cápsula
EDA	Endoscopia digestiva alta
EHT	Elastografia hepática transitória
FIB-4	<i>Fibrosis-4 score</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HVPG	<i>Hepatic venous pressure gradient</i> (gradiente de pressão venosa hepática)
IC	Intervalo de confiança
IP	Inibidor de Protease
IQR	Intervalo interquartil
kPa	KiloPascal
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEG-IFN	Interferon Peguilado
pSWE	<i>Point shear wave</i>
RBV	Ribavirina
RVS	Resposta virológica sustentada
SUS	Sistema único de saúde
VEG	Varizes esofagogástricas
VHC	Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
Aspectos epidemiológicos da hepatite crônica C.....	2
Espectro clínico da cirrose hepática	3
Estadiamento da fibrose hepática e/ou diagnóstico de cirrose.....	4
Elastografia hepática transitória	5
Tratamento da hepatite C.....	8
Redução dos níveis de elastografia hepática pós-RVS	11
JUSTIFICATIVA.....	14
OBJETIVOS	15
Objetivo primário.....	15
Objetivo secundário	15
ARTIGO RELACIONADO COM DISSERTAÇÃO	16
DISCUSSÃO	44
CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS	53

INTRODUÇÃO

Recentemente, o Prêmio Nobel em Medicina foi entregue aos cientistas que descobriram o vírus da hepatite C (VHC). A descoberta do VHC em 1989 por Harvey Alter, Michael Houghton e Charles Rice elucidou parte das hepatites crônicas “não-A não-B”, permitiu o desenvolvimento de testes diagnósticos e terapias antivirais, hoje altamente eficazes (NobelPrize.org 2021). O VHC é um vírus RNA de fita única positiva pertencente à família *Flaviviridae*, único membro da família *Hepacivirus*, cujo genoma contém aproximadamente 9600 nucleotídeos. Devido à vasta taxa de variação genética, um esquema de classificação foi elaborado de forma que as sequências virais tenham genótipo e subtipo. Até o momento, existem oito genótipos e 86 subtipos descritos que se distribuem de forma diferente dependendo da região geográfica (Tsukiyama-Kohara and Kohara 2017). Segundo estudo multicêntrico brasileiro realizado por Portari-Filho et al, 74% das infecções pelo VHC são provocadas pelo genótipo 1; 21% pelo genótipo 3 e cerca de 3% pelo genótipo 2. Nesta amostra de 2000 indivíduos, o diagnóstico da hepatite C foi realizado mais frequentemente por exames de rotina (33%), doação de sangue (19%) e durante investigação de alteração de enzimas hepáticas (17%) (Portari-Filho, Alvares-da-Silva et al. 2019).

A transmissão do VHC pode ocorrer por via parenteral, vertical ou sexual. Segundo o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, 55,1% dos casos notificados não apresentam informação quanto à provável fonte ou mecanismo de infecção. Em 2019, verificou-se que o maior percentual de transmissão foi referente ao uso de drogas intravenosas (12,6%), seguido de transfusão de hemoderivados (10,8%) e relação sexual desprotegida (8,9%) (Ministério-da-Saúde 2019). São considerados grupos populacionais com maior risco de contaminação viral: usuários de drogas intravenosas, profissionais de saúde, profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homem (HSH), pacientes que tenham recebido hemocomponentes antes de 1993, renais crônicos em hemodiálise, pacientes com tatuagens ou *piercings*, pacientes submetidos a procedimentos invasivos cirúrgicos, estéticos e/ou odontológicos sem aderir às normas de controle de infecção e biossegurança. São ainda fatores de risco o compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal como lâmina de barbear, alicate de cutículas e outros (Westbrook and Dusheiko 2014). A transmissão materno-fetal ocorre em 6% das pacientes mono infectadas pelo VHC e 11% das coinfectadas VHC/HIV (Spearman, Dusheiko et al. 2019). A

transmissão sexual em casais heterossexuais monogâmicos é menor que 1% ao ano. Estão sob maior risco de transmissão sexual pessoas com múltiplos parceiros, indivíduos com outras doenças sexualmente transmitidas, coinfectados com HIV, usuários de drogas recreativas e/ou HSH (Shaheen and Idrees 2015).

Aspectos epidemiológicos da hepatite crônica C

A hepatite C crônica é um problema de saúde pública mundial (Spearman, Dusheiko et al. 2019). Acomete aproximadamente 70 milhões de pessoas no mundo, sendo 2,3 milhões coinfectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e provoca cerca de 400.000 mortes anualmente (Platt, Easterbrook et al. 2016, World-Health-Organization 2017) No Brasil, a hepatite C representa a principal causa de óbito por hepatites virais, sendo a hepatite C crônica responsável por mais de 50.000 óbitos entre 2000 e 2017 (Ministério-da-Saúde 2019). Atualmente, estima-se que 652 mil indivíduos vivam cronicamente infectados pelo VHC (Benzaken, Girade et al. 2019), uma das principais causas de transplante hepático em âmbito nacional (Goldberg, Ditah et al. 2017). Segundo estudo multicêntrico que coletou dados clínicos de 2000 indivíduos em 9 estados brasileiros, o diagnóstico da infecção pelo VHC ocorreu mais frequentemente em indivíduos do sexo masculino (55%) na sexta década de vida (média de idade de 58 ± 11 anos). No momento do diagnóstico da hepatite C, 29% dos indivíduos apresentava fibrose hepática mínima ou ausente (METAVIR F0/F1); 40% apresentavam fibrose significativa/avançada (METAVIR F2/F3) e 31% tinham cirrose hepática (METAVIR F4) (Portari-Filho, Alvares-da-Silva et al. 2019).

A hepatite C crônica é uma doença silenciosa que pode evoluir com progressão para fibrose hepática. Fatores ambientais e aqueles relacionados tanto com hospedeiro quanto com VHC podem influenciar na história natural da hepatite C (Carmona, Cordero et al. 2016). O espectro clínico desta doença pode variar desde ausência de fibrose hepática em indivíduos assintomáticos até presença de complicações da cirrose hepática. Geralmente a progressão da fibrose é um processo relativamente lento e a evolução para cirrose hepática ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes após 20-30 anos de infecção pelo VHC (Spearman, Dusheiko et al. 2019). Devido ao comportamento silencioso da hepatite C, frequentemente os indivíduos desconhecem o diagnóstico de infecção pelo VHC até a incidência da

primeira descompensação da doença hepática (Missiha, Ostrowski et al. 2008). Idade no momento da infecção, sexo masculino, consumo abusivo de álcool e presença de comorbidades, como, por exemplo a coinfeção pelo HIV, são fatores de risco para progressão da fibrose. A progressão da fibrose hepática ocorre de forma mais lenta em indivíduos infectados quando adultos jovens e mais rapidamente naqueles infectados com idade superior a 50 anos (Poynard, Bedossa et al. 1997). O consumo de álcool superior a 50g/dia pode aumentar em 34% ao ano a progressão da fibrose hepática e está associada com maior incidência de carcinoma hepatocelular (CHC) e mortalidade global. Obesidade, resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2, coinfeção pelo vírus da hepatite B, HIV, terapia imunossupressora e fatores genéticos são cofatores identificados que aumentam o risco de desenvolvimento de fibrose avançada/cirrose hepática (Westbrook and Dusheiko 2014). Em relação as características do VHC, tipo do genótipo e níveis de carga viral parecem não influenciar na progressão da fibrose hepática, porém o próprio VHC parece promover estresse oxidativo, esteatose e apoptose, resultando na ativação das células estreladas e progressão de fibrose (Feld and Liang 2006).

Espectro clínico da cirrose hepática

A cirrose hepática pode evoluir para doença descompensada e/ou complicações como CHC e hipertensão portal. Pode-se classificar a cirrose hepática em três subgrupos com taxas de complicações e mortalidade distintas: cirrose hepática compensada sem hipertensão portal clinicamente significativa (CSPH), compensada com CSPH e descompensada. A medida do gradiente de pressão venosa hepática (*hepatic venous pressure gradient*, HVPG) é considerado padrão ouro no diagnóstico de CSPH. O valor da HPV < 5 mmHg é considerado normal e CSPH pode ser definida por HPV ≥ 10 mmHg (D'Amico, Morabito et al. 2018). A medida do HVPG consiste em exame invasivo, pouco disponível na prática clínica, mais acessível no âmbito de projetos de pesquisa.

A incidência de complicações como hemorragia digestiva por varizes esofagogástricas, ascite, icterícia, encefalopatia hepática e/ou CHC caracterizam a presença de doença hepática descompensada. Segundo estudo de Ripoll *et al*, valores de HVPG ≥ 10 mmHg aumentam em quatro vezes o risco de descompensação clínica em um seguimento médio de quatro anos (Ripoll, Groszmann et al. 2007).

Estima-se que cerca de 40% dos pacientes apresentem varizes esofagogástricas no momento da identificação da cirrose (Kovalak, Lake et al. 2007). Além disso, cerca de 30% dos pacientes com varizes esofagogástricas apresentam episódio de hemorragia digestiva varicosa em 24 meses, caso nenhuma medida profilática seja implementada. Taxas de mortalidade em um episódio de sangramento podem ser de até 20%, apesar de todos os avanços terapêuticos disponíveis (North Italian Endoscopic Club 1988). O diagnóstico de ascite no indivíduo com cirrose hepática é marco importante de descompensação da doença e associa-se com alta taxa de mortalidade em 5 anos (em torno de 50%) (Zipprich, Garcia-Tsao et al. 2012). Encefalopatia hepática e icterícia ocorrem mais frequentemente na doença hepática avançada e indivíduos com estas complicações apresentam baixa taxa de sobrevida em 5 anos (em torno de 20%) (D'Amico, Morabito et al. 2018). O CHC ocorre em 2 a 8% dos pacientes por ano, sendo maior o risco em pacientes com CSPH, presença de varizes de esôfago, cirrose descompensada ou índice de massa corporal elevado (Ripoll, Groszmann et al. 2007). Comprometimento da função renal, ascite refratária, infecção e disfunção circulatória marcam doença descompensada avançada e se associam a pior sobrevida. As causas mais comuns de óbito em pacientes com cirrose hepática são falência hepática, sangramento, CHC, infecção, síndrome hepatorenal e ACLF (*acute on chronic liver failure*) (D'Amico, Morabito et al. 2018).

Estadiamento da fibrose hepática e/ou diagnóstico de cirrose

Historicamente, a biópsia hepática é considerada o padrão ouro para avaliação da fibrose hepática. Em geral, o estadiamento da fibrose hepática é realizado pela classificação de METAVIR em cinco estágios: F0, F1, F2, F3 e F4 (cirrose hepática). A biópsia hepática costumava ter papel importante no diagnóstico de fibrose avançada/cirrose hepática, na indicação terapêutica e no monitoramento a longo prazo de indivíduos com hepatite C crônica. Porém trata-se de um método invasivo, pouco aceito pelos pacientes e limitado por risco de erro-amstral, variabilidade inter-observador e complicações potencialmente graves (Rockey, Caldwell et al. 2009). O fragmento obtido representa 1/50.000 do parênquima hepático, que pode não ser representativo do estágio de fibrose devido a heterogeneidade da distribuição de fibrose hepática pelo parênquima. A variabilidade intra e inter-observador do estadiamento da fibrose hepática pode ocorrer em até 25% e 49% dos casos,

respectivamente (Mendes, Stucchi et al. 2018). A dor local é a complicação da biópsia hepática mais frequentemente observada. Outras complicações mais graves podem ocorrer raramente, como hemorragia, pneumotórax, hemotórax, lesão de vias biliares, infecção, hemobilia ou óbito (Rockey, Caldwell et al. 2009). Devido a suas limitações, o uso de biópsias seriadas é pouco aceito pelos pacientes e cada vez menos indicado rotineiramente na prática clínica.

Nas últimas duas décadas, diversos métodos não invasivos para estadiamento da fibrose e/ou diagnóstico de cirrose hepática vêm sendo descritos e validados na literatura. Estes métodos podem ser classificados como biomarcadores sorológicos ou elastografia hepática. Os biomarcadores sorológicos, como APRI (*Aspartate-to-Platelet Ratio Index*) e o FIB-4 (*Fibrosis-4 score*) são os mais utilizados na prática clínica por usar parâmetros simples (aminotransferases e contagem de plaquetas) que já fazem parte da rotina laboratorial do paciente portador de hepatite C crônica. Atualmente, diferentes técnicas de elastografia hepática estão disponíveis: elastografia hepática transitória (EHT) por Fibroscan, elastografia por ultrassonografia [*acoustic radiation force impulse (ARFI)* do tipo *point shear wave (pSWE)* e *two-dimensional shear wave (2D-SWE)*] e elastografia por ressonância nuclear magnética (Barr, Wilson et al. 2020).

Elastografia hepática transitória

A elastografia hepática transitória (EHT) por Fibroscan (EchoSens, Paris, França) é o método não invasivo mais validado mundialmente para estadiamento da fibrose. Trata-se de um método semelhante à uma ultrassonografia abdominal, rápido (menos de 5 minutos), indolor, isento de potenciais complicações e que pode ser realizado à beira do leito (Castera, Foucher et al. 2010). O princípio técnico do método baseia-se na medida da velocidade de propagação de ondas ultrassonográficas de baixa frequência, chamadas de ondas de cisalhamento, que está diretamente correlacionada à elasticidade hepática: quanto mais rígido for o tecido hepático, mais rápida será a velocidade de propagação das ondas de cisalhamento (LSM, "*liver stiffness measurement*") (Castera, Forns et al. 2008) A medida da elasticidade hepática, expressa em kiloPascal (kPa), correlaciona-se com o estágio de fibrose hepática em um volume 100 vezes maior do que a biópsia hepática (Lédinghen and Vergniol 2008). O exame de elastografia hepática deve ser realizado no paciente em

jejum (3h) posicionado em decúbito dorsal com abdução máxima do membro superior direito. A sonda do aparelho deve ser posicionada entre os espaços intercostais de forma perpendicular à pele sobre lobo direito do fígado (European Association for the Study of the Liver 2018). Condições como ausência de jejum, presença de elevação das aminotransferases, colestase extra-hepática e/ou congestão hepática podem acarretar a superestimação do estadiamento da fibrose hepática pela EHT (Perazzo, Veloso et al. 2015).

Estudos realizados em voluntários são descreveram valores de EHT maiores em homens quando comparados às mulheres ($5,8 \pm 1,5$ vs. $5,2 \pm 1,6$ kPa; $p=0,001$) e em indivíduos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 Kg/m² comparados àqueles com IMC < 30 Kg/m² ($6,3 \pm 1,9$ vs. $5,4 \pm 1,5$ kPa; $p<0,001$) (Roulot, Czernichow et al. 2008). Portanto, valores de elastografia hepática em torno de 5,5 kPa podem ser considerados como normais. Atualmente, três tipos de sondas do aparelho de EHT estão disponíveis: S (*small*), M (*medium*) e XL (*extra-large*). A sonda S é preconizada para exame em população pediátrica, enquanto M e XL para realização de exames de EHT em adultos. Existem diferenças técnicas entre as sondas M e XL incluindo frequência do pulso ultrassonográfico (3,5 MHz na sonda M vs 2,5 MHz na sonda XL), amplitude da vibração do pulso (2 vs 3 mm), diâmetro da ponta da sonda (9 vs 12 mm) e profundidade da medida a partir da pele (25-65 vs 35-75 mm). A distância entre a pele e a cápsula hepática (DPC) influencia na escolha da sonda para realização do exame. A maioria dos exames é realizada com a sonda M. Pacientes com DPC > 25 mm devem ter a sonda substituída pela XL. Na prática, $<8\%$ dos pacientes com IMC < 30 kg/m² apresentam DPC > 25 mm. Em contrapartida, pacientes com DPC > 25 mm apresentam em 50% dos casos IMC entre 35-40kg/m² (Dietrich, Bamber et al. 2017). A avaliação do IMC do paciente pode ser uma ferramenta na escolha da sonda a ser utilizada para realização da EHT.

A EHT apresenta boa acurácia para diagnóstico de cirrose hepática em indivíduos com hepatite C crônica. Diversos estudos descreveram áreas sobre a curva ROC superiores a 0,90 para diagnóstico de cirrose em indivíduos mono infectados pelo VHC (Castera, Vergniol et al. 2005, Ziol, Handra-Luca et al. 2005) e co infectados HIV/VHC (Vergara, Macias et al. 2007). A revisão sistemática / meta-análise realizada por Bota *et al* avaliou a acurácia da EHT em 13 estudos (n=1163 participantes) que utilizaram a biópsia hepática como referência. Este estudo descreveu sensibilidade de

89% (IC95% 80-94), especificidade de 97% (IC95% 82-91) e uma área sob a curva ROC de 0,93 (IC95% 0,91-0,95) para detecção de cirrose hepática pela EHT (Bota, Herkner et al. 2013). Além da excelente acurácia, valores de EHT podem ser utilizados para prever mortalidade global e/ou incidência de complicações hepáticas em indivíduos com hepatite C crônica. Vergniol *et al* descreveu o valor prognóstico da EHT em 1457 indivíduos mono infectados pelo VHC: a sobrevida global em 5 anos nesta população foi de 96% (IC95% 94-98%) nos indivíduos com EHT \leq 9.5 kPa; 77% (72-82%) naqueles com EHT $>$ 9.5 kPa; 57% (50-64%) se EHT $>$ 30kPa e 42% (29-55%) nos indivíduos com EHT $>$ 50 kPa (Vergniol, Foucher et al. 2011). Resultados similares foram observados em indivíduos com coinfeção HIV/VHC: a sobrevida sem complicações hepáticas foi menor nos indivíduos com EHT $>$ 9,5 kPa comparado com aqueles com EHT \leq 9.5 kPa (76% vs 85%; $p < 0,001$) (Fernandez-Montero, Barreiro et al. 2013).

Nas últimas décadas uma reunião de especialistas acontece periodicamente (a cada 5 anos) na cidade de Baveno (Itália) para discutir as recomendações baseadas em evidências científicas para prevenção e tratamento de complicações relacionadas com a cirrose hepática e a hipertensão portal. Em 2015 ocorreu a última reunião em que foram traçadas as diretrizes do consenso Baveno VI que incluíram novas abordagens como uso de métodos não invasivos para o rastreamento e vigilância da hipertensão portal em indivíduos com doenças hepáticas crônicas (de Franchis and Baveno 2015). O uso da EHT foi incluído para identificar os indivíduos com maior risco de desenvolver complicações graves, denominados portadores de doença hepática crônica avançada compensada (*compensated advanced chronic liver disease*, "cACLD"), com alto risco de desenvolver hipertensão portal. Seguindo essa diretriz internacional, considera-se que valores de EHT \geq 10kPa podem ser utilizados para identificar indivíduos com "cACLD". O consenso Baveno VI também recomenda que o uso de EHT associado à contagem sérica de plaquetas seja utilizado para evitar a realização de endoscopia digestiva alta (EDA) para rastreamento de varizes esofagogástricas (VEG): pacientes com níveis de EHT $<$ 20 kPa associados à contagem de plaquetas $>$ 150.000 / mm^3 (critério de Baveno VI favorável) não necessitariam de EDA pelo alto valor preditivo negativo e baixo risco de apresentarem VEG com potencial de sangramento ou que indiquem profilaxia primária. Por outro lado, indivíduos com EHT \geq 20 kPa ou com contagem de plaquetas $<$ 150.000 / mm^3

(critério de Baveno VI desfavorável) apresentam alto risco de apresentar hipertensão portal clinicamente significativa e devem ser submetidos à EDA para rastreamento de VEG. Esta recomendação baseada em consenso de especialistas foi posteriormente validada por estudos observacionais de coorte onde a taxa de VEG de alto risco (grande calibre, sinal da cor vermelha e localização no fundo gástrico) não detectadas utilizando essa estratégia foi de 0,3%(Perazzo, Fernandes et al. 2015).

Tratamento da hepatite C

A terapia antiviral visa a erradicar a infecção pelo VHC; prevenir o desenvolvimento da fibrose/cirrose e as descompensações da cirrose; reduzir a mortalidade; melhorar a qualidade de vida; reduzir o estigma e a taxa de transmissão(European Association for the Study of the Liver 2018).

Historicamente, o tratamento da hepatite C era realizado com terapias baseadas em Interferon. Inicialmente Interferon alfa-2b era a única droga disponível para o tratamento da hepatite C, administrada por via subcutânea 3 vezes por semana, com taxa de erradicação viral, conhecida como resposta virológica sustentada (RVS) entre 15 e 20%. Em 1998, o uso da terapia combinada de Interferon alfa-2b e Ribavirina (RBV) por 24 ou 48 semanas apresentava melhores taxas de RVS (30-40%) e menores taxas de recidiva. Porém, este regime terapêutico cursava com alta incidência de efeitos adversos como anemia grave com necessidade de hemotransfusão, neutropenia e plaquetopenia (McHutchison, Gordon et al. 1998). A adição da molécula de polietilenoglicol ao Interferon produziu uma molécula biologicamente ativa com maior meia-vida e melhor farmacocinética, o Interferon peguilado (PEG-IFN). Uso do PEG-IFN permitiu uma posologia mais conveniente, injeção subcutânea uma vez por semana em vez de 3 vezes por semana com Interferon não-peguilado. A terapia combinada de PEG-IFN e RBV resultou em maiores taxas de RVS (40-50% para o genótipo 1 e 70-80% para os genótipos 2 e 3) (Manns, McHutchison et al. 2001).

Em 2010 foram aprovados os inibidores de protease (IP) de primeira geração para o Genótipo 1: Boceprevir (Kwo, Lawitz et al. 2010) e Telaprevir (Jacobson, McHutchison et al. 2011). A associação de um IP à terapia combinada PEG-IFN e RBV implicou no aumento na taxa de RVS de 40-50% para 60-70%. Porém, uso de

PEG-IFN/RBV/Boceprevir ou Telaprevir provocava maior incidência de efeitos adversos comparado com PEG-IFN/RBV e conseqüentemente maior taxa de interrupção do tratamento. A taxa de disgeusia e anemia descrita foi maior durante uso de PEG-IFN/RBV com Boceprevir (Kwo, Lawitz et al. 2010). A incidência de efeitos gastrointestinais, prurido, *rash* e anemia era significativamente maior nos indivíduos tratados com PEG-IFN/RBV associado com Telaprevir quando comparado ao grupo PEG-IFN/RBV (Jacobson, McHutchison et al. 2011).

De uma forma geral, as terapias baseadas em Interferon resultavam em efeitos adversos em mais de 60% dos pacientes, incluindo *flu-like syndrome*, manifestações hematológicas, endócrinas e psiquiátricas e apresentavam baixas taxas de RVS mesmo após 72 semanas de tratamento. A indicação do tratamento baseava-se em precisa discriminação do grau de fibrose. Pacientes com ausência de fibrose ou fibrose portal sem septos (METAVIR F<2) eram orientados a aguardar novas terapêuticas, mais seguras, devido ao baixo risco de progressão para cirrose (Mendes, Stucchi et al. 2018).

Nos últimos anos, o manejo da infecção pelo VHC foi revolucionado por esquemas orais livres de Interferon (*all-oral interferon-free regimens*). A combinação de drogas conhecidas como antivirais de ação direta (*direct-acting agents*, DAAs) alcança taxas de RVS superiores a 90%, com baixa incidência de efeitos adversos (Falade-Nwulia, Suarez-Cuervo et al. 2017, Ferreira, Tonin et al. 2017). RVS caracteriza-se por exame de HCV RNA por método de PCR indetectável pelo menos 12 semanas após o término do esquema antiviral (European Association for the Study of the Liver 2018). Uma revisão sistemática / meta-análise realizada pelo nosso grupo de pesquisa identificou 11 estudos que avaliaram a eficácia de DAAs para tratamento da hepatite C no Brasil (Quadro 1) (Castro Filho, Piedade et al. 2020). Considerando análise per-protocolo, a taxa global de RVS por DAAs foi de 96% (IC95% 94-97) em 8 estudos realizados no Brasil [n=2.968 indivíduos tratados].

Quadro 1. Estudos clínicos que avaliaram a eficácia do tratamento da hepatite C por antivirais de ação direta realizados no Brasil identificados por busca sistematizada nas bases PubMed, Embase, Scopus e LILACs (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde) no dia 05 de maio de 2019

Estudo	Esquemas antivirais	Duração	N	GT1 n (%)	GT3 n (%)	Cirrose n (%)	HIV n (%)	Taxa RVS [IC95%]
Sette-Jr <i>et al</i> 2017	SOF/RBV, SOF/DCV±RBV, SOF/SIM, SOF/LDV, OBV/PTV/r/DSV±RBV	12 ou 24 semanas	219	166 (76)	43 (20)	96 (44)	0 (0)	95% [91-97]
Cheinquer <i>et al</i> 2017	SOF/RBV, SOF/DCV±RBV, SOF/SIM, SOF/LDV, OBV/PTV/r/DSV±RBV	12 ou 24 semanas	1523	1162 (76)	316 (21)	720 (47)	50 (3)	95% [94-96]
Diaz <i>et al</i> 2018	SOF/DCV±RBV	12 semanas	251	106 (42)	67 (27)	106 (42)	85 (34)	96% [93-98]
Ferreira <i>et al</i> 2018	SOF/RBV, SOF/DCV±RBV, SOF/SIM, SOF/LDV	12 ou 24 semanas	255	180 (71)	72 (28)	99 (39)	10 (4)	91% [87-94]
Holzmann <i>et al</i> 2018	SOF/RBV, SOF/DCV±RBV, SOF/SIM	12 ou 24 semanas	1002	606 (61)	336 (34)	550 (55)	70 (7)	93% [92-95]
Miotto <i>et al</i> 2018	SOF/RBV, SOF/DCV±RBV, SOF/SIM	12 ou 24 semanas	527	405 (77)	109 (21)	272 (52)	0 (0)	96% [94-97]
Molina <i>et al</i> 2018	SOF/DCV±RBV, SOF/SIM	indisponível	116	80 (69)	22 (19)	13 (11)	0 (0)	96% [88-99]
Pessoa <i>et al</i> 2018	OBV/PTV/r/DSV ±RBV	12 ou 24 semanas	222	222 (100)	0 (0)	133 (60)	0 (0)	96% [93-98]
Costa <i>et al</i> 2019	SOF/DCV±RBV	12 ou 24 semanas	132	112 (85)	20 (15)	95 (72)	25 (19)	95% [90-98]
Fernandes <i>et al</i> 2019	SOF/RBV, SOF/DCV±RBV, SOF/SIM, OBV/PTV/r/DSV	12 ou 24 semanas	671	600 (89)	51 (8)	427 (64)	53 (8)	98% [96-99]
Pott-Junior <i>et al</i> 2019	SOF/DCV, SOF/SIM	12 semanas	127	127 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	97% [92-99]

Abreviações: DCV, daclatasvir; DSV, dasabuvir; GT, genótipo; HIV, vírus da imunodeficiência humana; IC, intervalo de confiança; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PTV/r, paritavir/ritonavir; RBV, ribavirina; RVS, resposta virológica sustentada; SIM, simeprevir; SOF, sofosbuvir

Adaptado de: Castro Filho EC, Piedade J, Castro R, Luz PM, Fernandes F, Grinsztejn B, Veloso VG, Pereira GH, Perazzo H. Effectiveness of direct-acting agents for chronic hepatitis C treatment in South America: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2020 Dec;27(12):1396-1407.

A segurança do uso de DAAs para tratamento da hepatite C permitiu a extensão do tratamento aos indivíduos com cirrose hepática descompensada e aqueles em lista de transplante hepático. Belli *et al* demonstraram uma melhora da função hepática significativa após erradicação viral com DAAs com uma taxa de retirada de lista de transplante de 1 a cada 5 pacientes (Belli, Berenguer *et al.* 2016). Pacientes com MELD \geq 18-20 por sua vez se beneficiam de transplante hepático seguido de tratamento antiviral devido à baixa probabilidade de recuperação de função hepática e consequente saída de lista de transplante. Exceção se faz para os pacientes cuja expectativa de transplante exceda 6 meses (European Association for the Study of the Liver 2018)

Atualmente, os esquemas por DAAs são recomendados para toda infecção aguda ou crônica por VHC em adultos, exceto se baixa expectativa de vida (Ghany, Morgan *et al.* 2020). DAAs estão disponíveis para tratamento da hepatite C pelo

Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2015 de acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções (BRASIL 2018). Inicialmente as drogas foram disponibilizadas somente para os pacientes com fibrose avançada (METAVIR \geq F3) ou fibrose significativa documentada nos últimos três anos (METAVIR \geq F2), aqueles com comorbidades como HIV, doença renal crônica ou presença de manifestações extra-hepáticas. Em 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elaborou um documento com objetivo de estabelecer estratégias globais capazes de eliminar as hepatites virais até 2030, reduzindo os casos novos em 90% e a taxa de mortalidade em 65%. A incorporação dos DAAs no SUS é uma das linhas de ação, visando a alcançar a meta em nível nacional. Em 2017, houve expansão para os demais pacientes portadores de fibrose significativa (METAVIR \geq F2). A partir de 2018, o Ministério da Saúde recomendou acesso universal aos DAAs independente do estadiamento da fibrose hepática (Benzaken, Girade et al. 2019). Apesar da atual recomendação, a determinação do estadiamento da fibrose pré-tratamento é essencial para estratificação dos pacientes e acompanhamento longitudinal dos portadores de fibrose avançada/cirrose hepática após RVS. Pacientes com doença hepática avançada, mesmo que compensada, apresentam maior risco de desenvolver complicações relacionadas à doença de base como ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva varicosa e CHC, apesar da erradicação viral, e seu acompanhamento clínico não deve ser descontinuado (de Franchis and Baveno 2015, European Association for the Study of the Liver 2018, Ghany, Morgan et al. 2020)

Redução dos níveis de elastografia hepática pós-RVS

Apesar da EHT apresentar excelente correlação com a quantificação da fibrose hepática em indivíduos com infecção pelo VHC, o desempenho diagnóstico deste método para estadiamento da fibrose após erradicação do VHC ainda permanece desconhecido. Estudo retrospectivo realizado pelo nosso grupo de pesquisa que analisou dados de 671 pessoas com hepatite crônica C tratados com DAAs evidenciou que até 30% dos pacientes com elastografia hepática sugestiva de cirrose hepática pré-tratamento (\geq 12,5 kPa) não seriam mais classificados como cirróticos após RVS (Fernandes, Piedade et al. 2019). A regressão dos níveis de EHT pós-RVS vem sendo descrita por diversos estudos (Quadro 2). Porém, ainda não está claro se a redução

dos níveis de elastografia hepática quantificados pela EHT representa regressão da fibrose/cirrose hepática ou traduz somente um artefato do método relacionado com a redução da atividade necroinflamatória após erradicação do VHC (Pietsch, Deterding et al. 2018).

Quadro 2. Estudos que avaliaram a evolução dos níveis de elastografia hepática transitória (EHT) em pacientes com VHC após resposta virológica sustentada (RVS)

Estudo	n	População	Principais resultados
Mandorfer <i>et al</i> 2016	57	VHC com HVPG \geq 6mmHg	Redução mediana de 18,9% (IQR, -41,2, - 7,4) entre EHT basal e pós tratamento
Bachofner <i>et al</i> 2017	392	HIV/VHC, todos os estágios de fibrose	Redução mediana da EHT basal de 12,65 kPa (IQR, 9,45-19,2kPa) para 8,55kPa (IQR, 5,93-15,25) após 18 meses do fim do tratamento, resultando em uma redução 32,4% estatisticamente significativa ($p < 0,001$)
Sporea <i>et al</i> 2017	225	VHC com cirrose hepática compensada, todos genótipo 1b	Redução média da EHT basal de $26,4 \pm 11,7$ kPa para $23,5 \pm 13,3$ kPa após o tratamento, resultando em uma redução $\geq 10\%$ em 59,2% dos pacientes ($p = 0,01$) Redução significativa da mediana da EHT pós RVS:
Kobayashi <i>et al</i> 2018	57	VHC, todos os estágios de fibrose, genótipos 1b/2	Basal = 8,3 (IQR, 5,0-14,8)kPa vs. fim do tratamento = 7,4 (4,6-14,7)kPa, $p = 0,04$ Fim do tratamento vs. RVS24 = 5,5 (4,1-11,8)kPa, $p = 0,01$ RVS24 vs. RVS48 = 5,4 (4,0-13,4) kPa, $p = 0,05$
Pietsch <i>et al</i> 2018	143	VHC, todos os estágios de fibrose	Redução significativa da EHT pós-RVS ($p < 0,001$): pré-tratamento=13,1 (IQR, 3,1-75) kPa; 24 sem pós-RVS=9,3 (IQR, 2,9-69,1) kPa; 96 sem pós-RVS=7,9 (IQR, 2,4-59,3) kPa, $p < 0,0001$
Pons <i>et al</i> 2019	579	VHC com cACLD (EHT \geq 10 kPa) e sem descompensação prévia da doença hepática	Redução média da EHT basal de 20,2 kPa (DP 10,4kPa) para 13,9kPa (DP 9,2 kPa) após 1 ano de seguimento, resultando em uma redução média de 28,9%
Corma Gomez <i>et al</i> 2019	640	HIV/VHC com EHT basal $> 9,5$ kPa	Redução mediana da EHT de 4,6 (IQR 1,5-9,3) kPa em 32 (IQR, 23-37) meses
Fernandes <i>et al</i> 2019	400	HIV/VHC, todos os estágios de fibrose	Redução $\geq 30\%$ da EHT após RVS [mediana de tempo=10 (IQR, 4-13) meses] em 42% dos pacientes
Kronfli <i>et al</i> 2020	553	HIV/VHC, todos os estágios de fibrose	Redução média de 1,5kPa (IC95%, 0,5-2,6) entre 6 e 18 meses após o fim do tratamento em pacientes F2-F4 Fatores associados à progressão da EHT: ausência de RVS ($p = 0,002$) e diabetes ($p = 0,05$).
Pontual <i>et al</i> 2020	406	HIV \pm VHC, todos os estágios de fibrose	- Regressão da EHT pós RVS nos indivíduos sem diabetes (-0,047kPa/mês) - Ausência de regressão da EHT nos pacientes diabéticos a despeito da RVS

Abreviações: cACLD, *compensated advanced chronic liver disease* (doença hepática crônica avançada compensada); EHT, elastografia hepática transitória; HIV, vírus da imunodeficiência adquirida; HVPG, *Hepatic venous pressure gradient* (gradiente

de pressão venosa hepática); IC, intervalo de confiança; IQR, intervalo interquartil; kPa, kiloPascal; RVS, resposta virológica sustentada; VHC, vírus da hepatite C

A realização de biópsias hepáticas pré-tratamento e pós-RVS (dupla avaliação histológica) seria a melhor forma de avaliar o impacto da erradicação do VHC na regressão da fibrose hepática. Porém, a biópsia hepática é um exame invasivo, pouco aceito pelos pacientes e limitado pelo potencial erro-amstral. Além disso, poderia ser antiético realizar biópsia hepática em pacientes curados da hepatite C sem outros sinais/sintomas de doença hepática para avaliar a evolução da fibrose hepática. Na prática clínica atual e de acordo com as diretrizes internacionais, o estadiamento da fibrose hepática na hepatite C tem sido realizado por métodos não invasivos como alternativa à biópsia hepática (European Association for the Study of the Liver 2018, Ghany, Morgan et al. 2020). O resultado da EHT pós-RVS (isolado ou em comparação com níveis pré-tratamento) pode fornecer informações importantes para acompanhamento a longo prazo dos indivíduos curados da hepatite C. Porém, dados relacionados ao valor prognóstico da EHT pós-RVS e ao significado clínico da redução dos níveis de elastografia após erradicação do VHC ainda são escassos. Poucos estudos internacionais vêm descrevendo a incidência de complicações relacionadas com doença hepática pós-RVS.

JUSTIFICATIVA

A hepatite C é um problema de saúde pública mundial. Estima-se que cerca de 652.000 pessoas estejam vivendo cronicamente infectadas pelo VHC no Brasil. A hepatite crônica C é uma doença silenciosa que pode evoluir para cirrose hepática descompensada e suas complicações. As principais complicações relacionadas com cirrose hepática são carcinoma hepatocelular (CHC) e aquelas associadas com desenvolvimento de hipertensão portal como ascite, encefalopatia hepática e varizes esofagogástricas. A biópsia hepática e HPVG são considerados exames de referência para detecção de cirrose hepática e hipertensão portal, respectivamente. Porém, estes são exames invasivos, apresentam limitações, são pouco aceitos pelos pacientes e estão disponíveis apenas em centros terciários. A EHT é um exame não-invasivo, rápido (menos que 10 minutos) que pode ser considerado uma alternativa à biópsia hepática em pacientes com VHC ± HIV. Além da excelente acurácia da EHT para diagnóstico de fibrose avançada/cirrose hepática, o valor prognóstico deste método para predição de complicações relacionadas com a doença hepática também foi extensamente validado. Mais recentemente, diversos estudos vêm validando o desempenho diagnóstico da EHT em associação com contagem de plaquetas para predição de presença de varizes esofagogástricas que necessitem de tratamento (critério de Baveno VI).

Nos últimos anos, o tratamento da hepatite C foi revolucionado pelo uso de esquemas seguros e altamente eficazes (taxas de RVS aproximada de 95%) conhecidos como antivirais de ação direta (*direct-acting agents*, DAAs). A erradicação do VHC melhora qualidade de vida, reduz risco de transmissão (tratamento como prevenção) e aumenta sobrevida. Porém, pacientes com fibrose hepática avançada/cirrose ainda apresentam risco de desenvolver complicações relacionadas à doença hepática após RVS. Diversos estudos vêm descrevendo regressão significativa dos níveis de EHT em pacientes com hepatite C pós-RVS. Porém, ainda não está claro se a redução dos níveis de EHT representa regressão da fibrose/cirrose hepática ou traduz um artefato relacionado com a redução da atividade necroinflamatória após erradicação do VHC. Além disso, o valor prognóstico da EHT pós-RVS (especialmente comparado com níveis pré-tratamento) e o significado clínico da redução dos níveis de EHT após erradicação do VHC ainda precisam ser estudados/validados.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Avaliar o valor prognóstico da redução da elastografia hepática transitória em pacientes com hepatite crônica C após resposta virológica sustentada por antivirais de ação direta

Objetivo secundário

Identificar os fatores de risco associados à incidência de desfechos clínicos graves (complicações relacionadas com doença hepática e/ou mortalidade) após resposta virológica sustentada por antivirais de ação direta

ARTIGO RELACIONADO COM DISSERTAÇÃO

Liver stiffness regression after sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the risk of outcomes

Dados da submissão

Revista indexada: Scientific Reports (5-year impact factor: 4.576)

Submission ID: b49ecec1-c0dd-4795-871f-08666db42d14

Data da submissão original: 20/10/2020

Data da submissão de resposta aos revisores: 10/01/2021

Status atual: *under review*

SPRINGER NATURE
Editorial System

Hugo Perazzo

Your submissions

Track your submissions

Liver stiffness regression after sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the risk of outcomes **1 Reviewer report received 30 Jan 21**

Corresponding Author: Hugo Perazzo
Scientific Reports
b49ecec1-c0dd-4795-871f-08666db42d14 | v.2.1

Don't forget, if you have manuscripts with other systems, such as eJournalPress or Editorial Manager, you will only be able to see those manuscripts there. Still have a question? [Contact us](#)

SPRINGER NATURE
© 2021 Springer Nature.

About Springer Nature
Springer Nature

Help and support
Cookie Settings

Give Feedback

Versão revisada submetida à Scientific Reports em 10/01/2021

TITLE PAGE

Liver stiffness regression after sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the risk of outcomes

Authors

Juliana Piedade^{1,2}; Gustavo Pereira^{2,3}; Livia Guimarães²; Joana Duarte²; Livia Victor²; Caroline Baldin²; Cintia Inacio¹; Ricardo Santos¹; Úrsula Chaves¹; Estevão P Nunes¹; Beatriz Grinsztejn¹; Valdilea G Veloso¹, Flavia Fernandes²; Hugo Perazzo^{1*}

Institutional affiliations

¹ Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI), Rio de Janeiro, Brazil

² Bonsucesso Federal Hospital, Hepatology Department, Rio de Janeiro, Brazil

³ Estacio de Sa University, School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil

* hugo.perazzo@ini.fiocruz.br / perazzohugo@gmail.com

ABSTRACT

The role of liver stiffness measurement (LSM) after sustained virological response (SVR) in HCV patients treated by direct-acting antivirals (DAAs) remains unclear. We aimed to evaluate LSM regression value after SVR and to identify risk factors associated with liver related complications (LRC) or death. This retrospective study analyzed patients with LSM ≥ 10 kPa with LSM by transient elastography pre-DAAs and post-SVR. Patients with previous hepatic decompensation were excluded. Medical records were reviewed to identify primary outcomes. Kaplan-Meier curves and time-to-event Cox proportional-hazard models were performed. 456 patients [65% female, 62 years (IQR,57-68)] were included. During a follow-up of 2.3 years (IQR,1.6-2.7), 28 patients developed 37 outcomes [rate=29.0 (95%CI,20.0-42.0) per 1,000 person-years]. The cumulative incidence of outcomes was significantly lower in patients who regressed LSM $\geq 20\%$ [3.4% (95%CI,1.8-7.0) vs. 9.0% (5.5–14.5), $p=0.028$]. In a multivariate Cox-model [HR(95%CI)], male gender [HR=3.00 (1.30-6.95), $p=0.010$], baseline albumin < 3.5 mg/dL [HR=4.49 (1.95-10.34), $p<0.001$] and baseline unfavorable Baveno VI [HR=4.72 (1.32-16.83), $p=0.017$] were independently associated and LSM regression $\geq 20\%$ after SVR had a trend to reduce the risk of LRC or death [HR=0.45 (0.21-1.02), $p=0.058$]. The use of simple parameters before DAAs and repetition of LSM post-SVR can identify patients with different risks for severe outcome after HCV eradication.

Keywords: hepatitis C, viral hepatitis, liver fibrosis, liver stiffness measurement, transient elastography, elastography, liver-related complications, interferon-free therapy, HCV clearance, Baveno VI

INTRODUCTION

Direct-acting antivirals (DAA) have changed the natural history of chronic hepatitis C in the last decade.(1) These regimens are safe and highly effective, leading to rates of sustained virological response (SVR) higher than 90%.(2, 3)Therefore, international guidelines were updated to recommend DAA treatment to all individuals with chronic hepatitis C.(4, 5) A recent large cohort study demonstrated that treatment with DAAs is associated with reduced risk for mortality and hepatocellular carcinoma (HCC), reinforcing the long-term impact of SVR.(6) However, the burden of liver-related events in patients with hepatitis C virus (HCV) that have successfully cleared the virus persists, particularly in individuals with cirrhosis previous to treatment.(7)

Historically, liver biopsy remains the reference for liver fibrosis staging and detection of cirrhosis. However, this invasive method has been challenged by several limitations and performing a liver biopsy in SVR patients without abnormal liver tests might not be justified. Liver stiffness measurement (LSM) by transient elastography (TE) is the most validated non-invasive method to assess liver fibrosis in patients with ongoing HCV infection as an alternative to liver biopsy.(8) LSM by TE can be used to predict severe outcomes in chronic hepatitis C: patients with LSM \geq 9.5 kPa (advanced fibrosis/cirrhosis) had significantly lower overall survival compared to those in the lower range.(9) Additionally, combining LSM values with platelet count in HCV-infected patients was extensively validated to identify high-risk esophageal varices.(10)

Despite the broad validation of the diagnostic and prognostic value of LSM in patients with HCV, the correct interpretation of LSM in patients after SVR remains unclear. Several recent studies have reported a significant regression of LSM after SVR in patients with HCV treated by DAAs.(11, 12) However, it is still controversial whether the decrease of LSM after HCV eradication is related to suppression of viral necro-inflammatory activity rather than regression of liver fibrosis. Moreover, the extent of the long-term clinical impact of LSM reduction after SVR in patients with HCV treated by DAAs remains unclear because most trials had short follow-up periods and such severe outcomes are rare. Establishing an accurate longitudinal non-invasive strategy which could be used to predict severe outcomes after SVR would be clinically and epidemiologically important. The primary aim of this study was to evaluate the prognostic value of LSM regression after SVR by DAAs. The secondary aim was to identify risk factors associated with liver related complications (LRC) or death in patients with HCV after SVR.

METHODS

Population and study design

This retrospective observational study was conducted at two tertiary centers for management of patients with viral hepatitis in Rio de Janeiro, Brazil. All adult patients with chronic hepatitis C treated by DAAs between October 2015 and November 2019 were eligible. The exclusion criteria were: (1) HCV treatment failure, loss of follow-up or missing data of SVR; (2) presence of hepatitis B coinfection, liver transplantation or hepatic decompensation (ascites, hepatic encephalopathy, variceal bleeding or HCC) before HCV treatment, (3) non-available LSM before or after DAA and (4) LSM < 10 kPa before HCV treatment. SVR was defined as undetectable HCV RNA at 12 weeks following the conclusion of treatment. LSM was assessed by TE by experimented operators using FIBROSCAN (Echosens, Paris, France). HCC screening and esophageal varices surveillance were performed according to the current international guidelines.(4, 5, 13) This study was conducted according to the good clinical practice guidelines and the Declaration of Helsinki and was approved with waiver of informed consent by the Ethical Committees from the Federal Hospital of Bonsucesso (IRB number 51736815.3.3001.5253) and the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas (IRB number 51736815.3.0000.5262).

Data collection

Demographic, clinical and biological data were collected by trained investigators using an electronic case-report form at Research Electronic Data Capture (REDCap, <https://projectredcap.org/>). Clinical features included comorbidities, data of HCV history/treatment and liver stiffness by TE before and after DAA therapy. Laboratory parameters (including liver enzymes, albumin, creatinine, fasting glucose and platelet count) performed at least three months before or after each LSM were collected. All medical records from included patients were reviewed by trained investigators to identify the prospective incidence of the following primary outcomes after SVR: LRC (ascites, hepatic encephalopathy, variceal bleeding, or HCC), liver transplantation or death.

Liver stiffness measurement

TE examinations were performed before and after HCV treatment in patients with a 3-h fasting by experienced operators. Liver fibrosis staging by TE was

considered as reliable for analysis if the following criteria had been met: (1) at least 10 valid measurements; (2) an interquartile range (IQR) lower than 30% of the median of LSM and (3) a success rate of more than 60%. TE examination obtained closest to the date of start and the end of DAA treatment was considered for LSM before treatment and after SVR, respectively. Patients with LSM \geq 10 kPa before HCV treatment were classified as compensated advanced chronic liver disease (c-ACLD). Additionally, those patients with LSM \geq 20 kPa or platelet count $<$ $150 \times 10^9/\text{mm}^3$ before HCV treatment were considered as having an unfavorable Baveno VI status.(13)

Statistical analysis

Continuous variables were reported as median (interquartile range, IQR) and discrete variables were reported as absolute (n) and relative frequency (%). The duration of follow-up was calculated from the end of treatment to the date of clinical outcome or last visit at one of the two centers until November 30, 2019. If several LRC occurred during the follow-up, the first one was considered for the analysis. The incidence rates of the primary outcomes (per 1,000 person-years) were calculated. The relative risk of incidence of outcomes was evaluated according to surrogate markers of liver dysfunction/fibrosis before HCV treatment and LSM regression post-SVR. A receiver operator characteristic (ROC) curve analysis was performed and the optimal threshold of LSM regression (%) to predict LRC or death was identified using the point nearest to the upper left corner of the ROC curve.(14) Kaplan–Meier curves were plotted and the log-rank test was calculated for univariate analysis. We used the time to event Cox proportional-hazard model to identify factors associated with LRC or death (hazard-ratio, HR) after checking that the main variables verified the proportional-hazard assumption using the Schoenfeld residuals. Variables found to be associated (p value \leq 0.10) with LRC or death in the univariate analysis were entered into the multivariate Cox models adjusted for age and gender.(15) The variable Baveno VI status (favorable vs. unfavorable) replaced the variables LSM and platelet count at baseline in the models due to collinearity. The analysis was performed using STATA package, version 15, 2017 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Significance level was determined when $p \leq$ 0.05 assuming two-tailed tests.

RESULTS

A total of 1,131 patients with chronic hepatitis C were treated by DAA in two tertiary centers of Rio de Janeiro (Brazil) from October 2015 to November 2019. One hundred forty-four patients were excluded due to treatment failure (n=26), death before SVR evaluation (n=5), loss of follow-up after SVR (n=87) or missing SVR data (n=26). Furthermore, 120 patients were excluded because of cirrhosis decompensation previously to DAA therapy and 110 patients due to the absence of paired LSM evaluations, before and after HCV treatment. A total of 301 patients were excluded due to LSM < 10 kPa (absence of c-ACLD) before HCV treatment. Figure 1 is a flow chart that summarizes the study enrollment. A total of 456 patients [65% female, median age of 62 years (IQR 57-68), median ALT levels of 80 UI/L (IQR, 54-132), 5.5% with HIV coinfection, 88.6% infected by genotype (GT) 1 and 67.5% treated by sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DCV)] were included in the study. Additionally, a total of 250 patients [55% (95%CI 51-60)] had an unfavorable Baveno VI status before HCV treatment. Table 1 summarizes demographic and clinical characteristics of patients included in the study. An 17.0% decrease in LSM from before HCV treatment to after SVR was the optimal threshold of LSM regression to predict the incidence of LRC or death defined as the point nearest to the upper left corner of the ROC curve. This threshold yielded (95%CI) an AUROC of 0.60 (0.51-0.69) as well as sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of 32% (16-52), 88% (85-91), 15% (7-27) and 95% (93-97), respectively.

Follow-up and incidence of clinical outcomes

Baseline LSM was performed in a median of 13.7 months (IQR, 7.6-24.7) before the start of HCV treatment by DAA and LSM post-SVR in a median of 4.8 months (IQR, 3.4-9.8) after the conclusion of treatment. During a median follow-up of 2.3 years (IQR, 1.6-2.7) after SVR, 28 patients developed a total of 37 primary outcomes (LRC or death): HCC [n=10 (27%)], hepatic encephalopathy [n=9 (24%)], ascites [n=9 (24%)], variceal bleeding [n=5 (14%)] or death [n=4 (11%)]. No patient underwent liver transplantation. The overall rate of incidence of clinical outcomes was 29.0 (95%CI 20.0-42.0) per 1,000 person-years. Surrogate markers of liver dysfunction (albumin levels and platelet count) and/or liver fibrosis (LSM) before HCV treatment and LSM regression post-SVR were evaluated to stratify the risk of primary outcomes (LRC or death). Considering the baseline assessment before HCV treatment, the relative risk

[RR (95%CI)] of incidence of outcomes was significantly higher in patients with serum albumin levels < 3.5 mg/dL [vs. albumin \geq 3.5 mg/dL; RR=4.51 (2.06-9.89), $p<0.001$] and those individuals with unfavorable Baveno VI status [vs. favorable; RR=6.58 (1.99-21.78), $p<0.001$]. On the other hand, the risk of incidence of outcomes was significantly lower in those patients who had at least 20% regression of LSM post-SVR [19.3 per 1,000 person-years (95%CI 10.7-34.9)] compared with those without [43.0 per 1,000 person-years (95%CI 26.7-69.1)] [RR=0.45 (0.21-0.96), $p=0.034$] (Table 2). Patients with serum albumin level lower than 3.5 mg/dL before treatment had a higher cumulative incidence of clinical outcomes (95%CI) at 2 years compared with those with albumin \geq 3.5 mg/dL [17.8% (10.5-29.3) vs 3.6% (2.0-6.7), log-rank $p<0.001$] (Figure 2A). Additionally, patients with unfavorable Baveno VI status at baseline had significantly higher incidence of LRC or death compared with those with favorable Baveno VI status [9.6% (6.3-14.4) vs 1.1% (0.3-4.2), log-rank $p<0.001$] (Figure 2B). In contrast, those patients who obtained a regression of at least 20% of LSM post-SVR had significantly lower cumulative incidence of clinical outcomes at 2-year follow-up compared with those without LSM regression [3.4% (1.8-7.0) vs. 9.0% (5.5–14.5), $p=0.028$] (Figure 3).

Factors associated with primary outcomes

The presence of male gender, higher baseline AST levels [per 10 UI/L], higher LSM values, baseline serum albumin < 3.5 mg/dL, baseline platelet count < 150 x 10⁹/mm³, presence of baseline unfavorable Baveno VI status and regression of LSM post-SVR were associated ($p\leq 0.10$) with the incidence of outcomes in the univariate Cox proportional-hazard analysis (Table 3). Those variables were inserted in the multivariate Cox proportional-hazard models adjusted for age and gender. The variables LSM and platelet count before HCV treatment were replaced by the variable “Baveno VI status” in the multivariate models due to strong collinearity. The following factors were independently associated with the incidence of LRC or death after SVR in HCV treated with DAAs [HR (95%CI)]: male gender [vs female, HR=3.00 (1.30-6.95), $p=0.010$], baseline serum albumin < 3.5 mg/dL [vs \geq 3.5 mg/dL, HR=4.49 (1.95-10.34), $p<0.001$] and baseline unfavorable Baveno VI [vs favorable, HR=4.72 (1.32-16.83), $p=0.017$] (Table 3). In this multivariate model LSM regression of at least 20% after SVR had a trend to reduce the risk of LRC or death [HR=0.45 (95%CI 0.21-1.02), $p=0.058$]. Additionally, LSM regression post-SVR of at least 20% significantly reduced the risk of

LRC or death in multivariate Cox models adjusted for age-and-gender [HR=0.43 (0.20-0.92), p=0.029] and those adjusted for age, gender and baseline albumin level [HR=0.44 (0.20-0.99), p=0.049]. We observed similar results in a sensitivity analysis considering only patients with unfavorable Baveno VI status before HCV treatment (n=250 and incidence of primary outcomes in 25 patients): low albumin level was independently associated with an increased risk [HR=5.56 (95%CI 2.22-13.97)] and LSM regression after SVR with a decreased risk of LRC or death [HR=0.31 (95%CI 0.12-0.80)] (Supplementary Table 1). Moreover, we repeated the analysis considering the LSM more distantly performed from the end of the HCV treatment [median time = 12.5 months (IQR, 10.3-14.9)] to evaluate the impact of LSM regression on incidence of LRC or death. LSM post-SVR remained stable, since the median value (IQR) for the first and the last LSM post-SVR were 12.4 kPa (8.5-19.9) and 12.0 kPa (7.9-19.2), respectively. Male gender [vs female, HR=2.96 (95%CI 1.29-6.82), p=0.011], baseline serum albumin < 3.5 mg/dL [vs ≥ 3.5 mg/dL, HR=4.33 (1.89-9.94), p=0.001], baseline unfavorable Baveno VI [vs favorable, HR=4.72 (1.32-16.8), p=0.017] and at least 20% of LSM regression post-SVR [vs < 20% LSM regression, HR=0.38 (0.17-0.86), p=0.021] were independently associated with the incidence of clinical outcomes after SVR in HCV treated with DAAs in this multivariate analysis (Supplementary Table 2). We observed similar results when repeating those analyses and sub-analyses in the HCV mono-infected cohort [n=431 patients and incidence of primary outcomes in 27 patients] (Supplementary Tables 3 and 4). Regarding the evolution of laboratory parameters, persistent elevation of AST levels after SVR increased the risk of outcomes [HR=10.8 (95%CI 1.30-89.76), p=0.028] and patients with low albumin levels or low platelet count pre-treatment remained at high risk for development of clinical outcomes even if they recovered these parameters after SVR [albumin: HR=3.64 (95%CI 1.43-9.28) and platelet count: HR=3.67 (95%CI 0.92-14.68)].

DISCUSSION

The current study highlighted that albumin levels lower than 3.5 mg/dL and/or presence of unfavorable Baveno VI status (LSM ≥ 20 kPa or platelet count < 150 x10⁹/mm³) before HCV treatment were associated with an increased risk of LRC or death after SVR adjusted for confounding factors in patients with c-ACLD. Additionally, the regression of at least 20% of LSM after SVR was associated with a significant decrease in incidence of LRC or death in patients with c-ACLD treated by DAAs. Our

study findings have implications for optimizing management of patients with HCV after SVR. Patients with abnormal liver function tests, low platelet count and/or LSM ≥ 20 kPa before HCV treatment remain at high risk for development of severe outcomes even after SVR. On the other hand, the regression of LSM $\geq 20\%$ during follow-up after HCV eradication seems to be a significant protective factor. The threshold of 20% for LSM regression after SVR compared to before treatment was chosen as the rounded point nearest to the upper left corner of the ROC curve for LSM decrease to predict LRC or death.

Large sample size studies, such as the ERCHIVES (n=12,467) and ANRS CO22 Hepather (n=9,895) cohorts, confirmed that interferon-free HCV treatment significantly decreases all-cause mortality.(6, 16) However, the evaluation of the impact of LSM regression after SVR compared with LSM before HCV treatment was not feasible in both studies. Early regression in LSM after SVR might be related to changes in hepatic inflammation rather than fibrosis. However, a large Canadian cohort of HIV-HCV coinfecting study that prospectively examined long-term changes in LSM before and after SVR due to DAAs suggested that LSM following SVR likely reflects true reversal of fibrosis.(17)

We acknowledge that the prognostic value of post-SVR LSM remains controversial. Pons et al reported that albumin level at baseline and regression of LSM after SVR during follow-up were independently associated with the risk of HCC in 572 patients with LSM ≥ 10 kPa before treatment during a median follow-up of 2.9 years.(18) In addition, the regression of LSM at SVR compared to 30-days before the start of HCV treatment was related to lower incidence of LRC in the 640 patients from the HEPAVIR Spanish cohort during a median follow-up of 31 months.(19) However, this study exclusively included HIV-HCV coinfecting patients with LSM ≥ 9.5 kPa and the authors did not exclude those patients with prior hepatic decompensation. Semmler et al reported that LSM determined after HCV-eradication and its combination with von Willebrand factor antigen and platelet count) could predict post-SVR hepatic decompensation in patients with c-ACLD.(20) On the other hand, regression of LSM post-SVR were not associated with an increased risk of hepatic decompensation.(21) However, this study included patients with previous hepatic decompensation and the impact of LSM regression after SVR was evaluated using a lower threshold compared to our study ($\geq 20\%$).

Hepatic venous pressure gradient (HVPG) remains the most robust predictor of clinical decompensation in patients with cirrhosis(22). However, HVPG measurement is an invasive method not available worldwide. The role of LSM regression after SVR remains unclear. Despite a markedly decrease in LSM after SVR, this regression seems not to be correlated with HVPG changes in patients with HCV-related cirrhosis and clinically significant portal hypertension before HCV treatment.(23) On the other hand, Mandorfer et al have shown that SVR by DAAs ameliorated portal hypertension and the relative change in LSM (per %; HR=0.972; 95%CI: 0.945-0.999; p=0.044) was a predictor of a HVPG decrease $\geq 10\%$.(24) Additionally, Thabut et al analyzed data from 891 patients with HCV with biopsy-proven cirrhosis from the French ANRS CirVir cohort.(25) The authors reported that unfavorable Baveno VI status at baseline was associated with a significantly lower 5-year overall survival compared to those with favorable Baveno VI at baseline. Moreover, progression of portal hypertension in patients who had HCV suppression at inclusion or during follow-up was more frequent in patients with unfavorable Baveno VI status compared to those with favorable Baveno VI. Our findings reinforced the relationship between the presence of portal hypertension before HCV treatment and clinical outcomes post-SVR: unfavorable Baveno VI status before HCV treatment was associated with a worst prognosis leading to an increased risk of clinical outcomes after SVR [adjusted HR=4.72 (1.32-16.83)] in a multivariate model adjusted for confounding factors. In the current study, similar results were observed when considering the LSM performed most distantly from the end of treatment [median of 12.5 months (IQR, 10.3-14.9)] instead of the closest TE examination [median of 4.8 months (IQR, 3.4-9.8)] following HCV treatment (Supplementary Table 2).

The main limitation of this study remains the lack of paired liver biopsy to assess the relationship of histological regression of liver fibrosis and lower incidence of clinical outcomes after SVR. However, the accuracy of TE to stage liver fibrosis was extensively validated(26) and international guidelines have been recommending liver fibrosis staging using LSM by TE in HCV-infected patients.(27) Additionally, the performance of liver biopsy in SVR patients should be reserved in cases of known or suspected mixed etiologies (e.g. metabolic syndrome, alcoholism or autoimmunity) and for patients who persist with elevated aminotransferases after SVR. We acknowledge that the retrospective study design might be considered a limitation. However, we performed an analysis of a large real-life cohort of patients with HCV

treated by DAAs whose medical records for identification of outcomes were reviewed by two trained investigators (JP and CI). We are aware of the relative short follow-up (median time of 2.3 years) in the current analysis. However, in July 2015, first generations of DAAs became available in Brazil and were made available free of charge by the Public Health System (SUS, Sistema Único de Saúde), but only for patients with advanced liver fibrosis/cirrhosis. Universal access to DAAs was implemented by the Brazilian Ministry of Health in mid-2017. Nevertheless, our median follow-up time was similar to previous studies and our study identified 37 outcomes after SVR in 28 patients with c-ACLD (LSM \geq 10 kPa) before HCV treatment. Other potential criticisms might be the absence of sensitivity analyses for factors associated with all-cause mortality or liver neoplasm and the fact that TE examinations before and after SVR were not performed in pre-determined time-points by the same operator. The performance of stratified analyses considering all outcomes or sensitivity time-dependent analyses for single events separately were not feasible due to the relatively small number of clinical outcomes during follow-up. The limited number of events might be explained by the exclusion of patients with previous hepatic decompensation and the relatively short follow-up period. We acknowledge that the 14 months median time from baseline LSM to initiation of DAAs was longer than desirable. The HCV care pathway in Brazil remains difficult to navigate due to the need of multiples visits before accessing DAA regimens. This complex process can lead to a relatively long time from liver fibrosis assessment by LSM to start of HCV treatment. However, a period of approximately 1 year is a relative short time within the natural history of chronic hepatitis C in which significant changes in liver fibrosis might take decades to occur. Additionally, we are aware of the lack of spleen stiffness measurement before and after HCV treatment, the absence of evaluation of portal hypertension progression/regression after SVR and the odds of interobserver variability in liver fibrosis staging using LSM by TE in patients with chronic hepatitis C.(28)

The major strength of our study relies on the large sample size of a real-world cohort of patients with HCV treated by DAAs with reliable paired LSM by TE before HCV treatment and after SVR. To the best of our knowledge, this is the first study which evaluated the impact of LSM regression in the incidence of severe clinical outcomes after HCV eradication in Latin America. Additionally, we included patients with c-ACLD before HCV treatment but without previous hepatic decompensation and the analysis of paired TE examinations were performed considering the same probe

to avoid issues related to technical differences between M and XL probes. We acknowledge that TE is not recommended by the current guidelines to monitor fibrosis changes after SVR because the cutoffs and the interval for identifying cirrhosis regression are yet to be defined.(29) However, this study suggested that the comparison of LSM performed after SVR [at median times of 4.8 and 12.5 months after end of treatment] with that performed before HCV treatment may provide important information regarding the risk of severe outcomes in the following years following SVR.

In conclusion, the findings of this study showed that low albumin and unfavorable Baveno VI status ($\text{LSM} \geq 20 \text{ kPa}$ or platelet count $< 150 \times 10^9/\text{mm}^3$) before HCV treatment were associated with an increased risk of clinical outcome during follow-up of patients with c-ACLD. Additionally, our results also suggested a significant decrease in the incidence of LRC or death associated with regression of LSM after SVR in this population. Non-invasive methods are low-cost alternative for monitoring patients with advanced fibrosis/cirrhosis. The use of simple parameters before HCV treatment and repetition of LSM post-SVR can help to identify patients with different risks of developing severe outcome after HCV eradication.

REFERENCES

1. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, Poropat G, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD012143.
2. Pecoraro V, Banzi R, Cariani E, Chester J, Villa E, D'Amico R, Bertele V, et al. New Direct-Acting Antivirals for the Treatment of Patients With Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:522-538.
3. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017;166:637-648.
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.
5. Ghany MG, Morgan TR, Panel A-IHCG. 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;71:686-721.
6. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, De Ledinghen V, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *The Lancet* 2019;393:1453-1464.
7. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, Sterling RK, 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;157:1264-1278 e1264.
8. Erman A, Sathya A, Nam A, Bielecki JM, Feld JJ, Thein HH, Wong WWL, et al. Estimating chronic hepatitis C prognosis using transient elastography-based liver stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2018;25:502-513.
9. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, Couzigou P, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970-1979, 1979 e1971-1973.
10. Stafylidou M, Paschos P, Katsoula A, Malandris K, Ioakim K, Bekiari E, Haidich AB, et al. Performance of Baveno VI and Expanded Baveno VI Criteria for Excluding

High-Risk Varices in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1744-1755 e1711.

11. Fernandes FF, Piedade J, Guimaraes L, Nunes EP, Chaves U, Goldenzon RV, Cardoso SW, et al. Effectiveness of direct-acting agents for hepatitis C and liver stiffness changing after sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:2187-2195.

12. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. 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;16:27-38 e24.

13. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.

14. Kamarudin AN, Cox T, Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: current methods and applications. *BMC Med Res Methodol* 2017;17:53.

15. Flynn R. Survival analysis. *J Clin Nurs* 2012;21:2789-2797.

16. Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re V, 3rd, Simon T, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* 2018;67:2244-2253.

17. Kronfli N, Young J, Wang S, Cox J, Walmsley S, Hull M, Cooper C, et al. Liver Fibrosis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Hepatitis C Virus (HCV) Coinfection Before and After Sustained Virologic Response: What Is the Best Noninvasive Marker for Monitoring Regression? *Clinical Infectious Diseases* 2020.

18. Pons M, Rodriguez-Tajes S, Esteban JI, Marino Z, Vargas V, Lens S, Buti M, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol* 2020;72:472-480.

19. Corma-Gómez A, Macías J, Téllez F, Freyre-Carrillo C, Morano L, Rivero-Juárez A, Ríos MJ, et al. Liver Stiffness at the Time of Sustained Virological Response Predicts the Clinical Outcome in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus With Advanced Fibrosis Treated With Direct-acting Antivirals. *Clinical Infectious Diseases* 2019.

20. Semmler G, Binter T, Kozbial K, Schwabl P, Hametner-Schreil S, Zanetto A, Gavasso S, et al. Non-invasive risk stratification after HCV-eradication in patients with advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2020.
21. Dajti E, Ravaioli F, Colecchia A, Marasco G, Bacchi Reggiani ML, Colli A, Alemanni LV, et al. Spleen Stiffness Measurements Predict the Risk of Hepatic Decompensation After Direct-Acting Antivirals in HCV Cirrhotic Patients. *Ultraschall Med* 2020.
22. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-488.
23. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, E LL, Martinez J, Fortea JI, Ibanez-Samaniego L, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2020;73:1415-1424.
24. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Freissmuth C, Schwarzer R, Stern R, Chromy D, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol* 2016;65:692-699.
25. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, Marcellin P, et al. Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. *Gastroenterology* 2019;156:997-1009 e1005.
26. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic M. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 2013;33:1138-1147.
27. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-264.
28. Perazzo H, Fernandes FF, Gomes A, Terra C, Perez RM, Figueiredo FA. Interobserver variability in transient elastography analysis of patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2015;35:1533-1539.
29. Ferraioli G. Review of Liver Elastography Guidelines. *J Ultrasound Med* 2019;38:9-14.

Authors' contributions

JP: data collection, drafting, interpretation of data and critical revision of the manuscript; GP : study concept and design; analysis and interpretation of data and critical revision of the manuscript; LG, JD, LV, CB: interpretation of data and critical revision of the manuscript; CI, RS, UC: data collection; EPN, BG, VGV: interpretation of data and critical revision of the manuscript; FF: study concept and design; study supervision, interpretation of data and critical revision of the manuscript; HP: study concept and design; study supervision; interpretation of data; statistical analysis; critical revision of the manuscript.

Conflict of Interest Disclosure

The authors have nothing to disclosure

Funding statement

This work was supported by funding from INI-FIOCRUZ [Programa de Incentivo à Jovens Pesquisadores for HP grant number INI-003-FIO-19-2-5] and from Estacio de Sa University (UNESA) [Programa Pesquisa e Produtividade for GP]. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved with waiver of informed consent by the Ethical Committees from the Federal Hospital of Bonsucesso (IRB number 51736815.3.3001.5253) and the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas (IRB number 51736815.3.0000.5262).

Table 1. Characteristics of patients included in the study before HCV treatment (at baseline)

Clinical and demographics characteristics	All (n=456)
Male gender ^a	159 (34.9)
Age, years ^b	62 [57-68]
Type-2 diabetes ^a	157 (34.4)
Hypertension ^a	275 (60.3)
Dyslipidemia ^a	45 (9.9)
HIV infection ^a	25 (5.5)
HCV history	
HCV genotype ^a	
	Genotype-1 404 (88.6)
	Genotype-2 4 (0.9)
	Genotype-3 44 (9.6)
	Genotype-4 2 (0.4)
Previous HCV treatment ^a	
	No previous treatment (naive patients) 319 (70.0)
	PEG-IFN/RBV 114 (25.0)
	PEG-IFN/RBV plus Boceprevir or Telaprevir 21 (4.6)
HCV treatment regimen ^a	
	Sofosbuvir/Daclatasvir ± RBV 308 (67.5)
	Sofosbuvir/Simeprevir ± RBV 99 (21.7)
	Ombitasvir, veruprevir/ritonavir, dasabuvir ± RBV 39 (8.6)
	Other regimens 10 (2.2)
HCV treatment during 12 weeks	405 (89.5)
Laboratory tests	
ALT, UI/L ^b	80 [54-132]
AST, UI/L ^b	67 [44-104]
Total bilirubin, mg/dL ^b	0.7 [0.5-1.0]
Albumin, mg/dL ^b	3.8 [3.6-4.1]
INR ^b	1.1 [1.0-1.2]
Fasting glucose, mg/dL ^b	99 [88-117]
Creatinine, mg/dL ^b	0.8 [0.7-1.0]
Platelet count, 10⁹/mm³ ^b	160 [120-209]
Severity of liver disease	
Child Pugh A ^a	442 (97.0)
MELD score ^b	8 [7-9]
Liver Fibrosis by transient elastography	
Liver stiffness measurement (LSM), kPa ^b	15.4 [11.9-23.9]
IQR/LSM ratio, % ^b	15 [10-20]
LSM ≥ 20 kPa ^a	166 (36.4)

Data expressed as ^a n (%) or ^b median [IQR]. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; INR, international normalized ratio; PEG-IFN, pegylated interferon; RBV, ribavirin. Missing data (n): type-2 diabetes (2), hypertension (2), dyslipidemia (9), HCV genotype (1), previous HCV treatment (1), duration of HCV treatment (1), ALT (19), AST (15), total bilirubin (35), albumin (60), INR (68), fasting glucose (34), creatinine (32), platelet count (4).

Table 2. Incidence rate [per 1,000 person-years (95% confidence interval)] of liver related complications or death in patients with hepatitis C after sustained virological response by direct-acting agents

	n (%)	LRC or death (n)	Rate per 1,000 PY [95%CI]	Relative Risk [95%CI]	p value
Overall	456 (100)	28	29.0 [20.0-42.0]		
According to baseline albumin levels [§]					
Serum albumin ≥ 3.5 mg/dL	322 (81)	12	17.8 [10.1-31.3]	Reference	
Serum albumin < 3.5 mg/dL	74 (19)	13	80.3 [46.7-138.4]	4.51 [2.06-9.89]	< 0.001
According to baseline platelet count [†]					
Platelet count ≥ 150 x 10⁹/mm³	259 (57)	6	11.1 [5.0-24.6]	Reference	
Platelet count < 150 x 10⁹/mm³	193 (43)	22	52.9 [34.8-80.3]	4.77 [1.94-11.77]	< 0.001
According to baseline Baveno VI status					
Favorable	206 (45)	3	7.1 [2.3-22.0]	Reference	
Unfavorable	250 (55)	25	46.7 [31.5-69.0]	6.58 [1.99-21.78]	< 0.001
According to LSM reduction during follow-up					
LSM decrease < 20% after SVR	192 (42)	17	43.0 [26.7-69.1]	Reference	
LSM decrease ≥ 20% after SVR	264 (58)	11	19.3 [10.7-34.9]	0.45 [0.21-0.96]	0.034

[§] n=396 patients and 25 clinical outcomes; [†] n=452 patients and 28 clinical outcomes. Baveno VI status was defined as unfavorable if LSM ≥ 20 kPa or platelet count < 150 x 10⁹/mm³. LRC, liver-related complications (ascites, hepatic encephalopathy, variceal bleeding or hepatocellular carcinoma).

Table 3. Factors associated with incidence of liver related complications or death during follow-up after sustained virological response

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR [95% CI]	p value	HR [95% CI]	p value
Male gender (vs female)	2.28 [1.08-4.79]	0.030	3.00 [1.30-6.95]	0.010
Age (per 10 years)	1.01 [0.94-1.09]	0.841	1.00 [0.99-1.01]	0.704
Type-2 diabetes (yes vs no)	0.98 [0.88-1.09]	0.761		
Hypertension (yes vs no)	0.96 [0.74-1.26]	0.778		
Dyslipidemia (yes vs no)	1.00 [0.98-1.02]	0.779		
HIV infection (yes vs no)	0.51 [0.07-3.77]	0.511		
HCV genotype-1 (vs other)	0.54 [0.20-1.41]	0.208		
Experimented patients (vs naive)	1.55 [0.73-3.29]	0.250		
SOF/DCV regimen (vs others)	2.10 [0.80-5.53]	0.132		
ALT (per 10 UI/L)	1.01 [0.97-1.07]	0.666		
AST (per 10 UI/L)	1.05 [0.99-1.11]	0.100	0.97 [0.90-1.05]	0.519
Albumin level < 3.5 mg/dL (vs ≥ 3.5 mg/dL)	4.44 [2.02-9.75]	< 0.001	4.49 [1.95-10.34]	< 0.001
Platelet count < 150 x 10⁹/ mm³ (vs ≥ 150 x 10⁹/ mm³)	4.71 [1.91-11.63]	0.001		
LSM before HCV treatment (per kPa)	1.04 [1.01-1.06]	0.001		
Baveno VI status (unfavorable vs favorable)	6.48 [1.95-21.5]	0.002	4.72 [1.32-16.83]	0.017
Regression of LSM ≥ 20% after SVR (vs < 20%)	0.44 [0.20-0.93]	0.033	0.45 [0.21-1.02]	0.058

A time-dependent Cox model was used for the analysis. Variables found to be associated (p value ≤ 0.10) with LRC or death in the univariate analysis were entered into the multivariate Cox models adjusted for age and gender. The variable Baveno VI status (favorable vs. unfavorable) replaced the variables LSM and platelet count at baseline in the models due to collinearity. Baveno VI status was defined as unfavorable if LSM ≥ 20 kPa or platelet count < 150 x 10⁹/ mm³. Liver-related complications were ascites, hepatic encephalopathy, variceal bleeding or hepatocellular carcinoma. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval; DCV, daclatasvir; HR, hazard ratio; LSM, liver stiffness measurement; SOF, sofosbuvir; SVR, sustained virological response.

Supplementary Table 1. Multivariate Cox models to predict incidence of liver related complications or death during follow-up after sustained virological response in patients with unfavourable Baveno VI status (LSM \geq 20 kPa or platelet count $<$ $150 \times 10^9/\text{mm}^3$)

	Model A		Model B	
	HR [95% CI]	p value	HR [95% CI]	p value
Male gender (vs female)	2.59 [1.16-5.78]	0.021	3.16 [1.27-7.89]	0.014
Age (per 10 years)	1.02 [0.98-1.06]	0.389	1.00 [0.96-1.05]	0.940
AST (per 10 UI/L)			0.98 [0.90-1.06]	0.558
Albumin level $<$ 3.5 mg/dL (vs \geq 3.5 mg/dL)			5.56 [2.22-13.97]	$<$ 0.001
Regression of LSM \geq 20% after SVR (vs $<$ 20%)	0.37 [0.16-0.88]	0.025	0.31 [0.12-0.80]	0.016

A time-dependent multivariate Cox models adjusted for age and gender (Model A) and adjusted for variables found to be associated (p value \leq 0.10) with LRC or death in the univariate analysis (Model B). Liver-related complications were ascites, hepatic encephalopathy, variceal bleeding or hepatocellular carcinoma. AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LSM, liver stiffness measurement; SVR, sustained virological response

Supplementary Table 2. Factors associated with incidence of clinical outcomes during follow-up after sustained virological response considering the liver stiffness measurement performed more distant from the end of HCV treatment [median time = 12.5 months (IQR, 10.3-14.9)]

	Multivariate analysis	
	HR [95% CI]	p value
Male gender (vs female)	2.96 [1.29-6.82]	0.011
Age (per 10 years)	1.00 [0.99-1.01]	0.615
AST (per 10 UI/L)	0.98 [0.91-1.05]	0.581
Albumin level < 3.5 mg/dL (vs ≥ 3.5 mg/dL)	4.33 [1.89-9.93]	0.001
Baveno VI status (unfavorable vs favorable)	4.72 [1.32-16.80]	0.017
Regression of LSM ≥ 20% after SVR (vs < 20%)	0.38 [0.17-0.86]	0.021

A time-dependent Cox model was used for the analysis adjusted age, gender and all variables found to be associated (p value ≤ 0.10) with LRC or death in the univariate analysis were entered into the multivariate Cox models. The variable Baveno VI status (favorable vs. unfavorable) replaced the variables LSM and platelet count at baseline in the models due to collinearity. Baveno VI status was defined as unfavorable if LSM ≥ 20 kPa or platelet count $< 150 \times 10^9 / \text{mm}^3$. Liver-related complications were ascites, hepatic encephalopathy, variceal bleeding or hepatocellular carcinoma. AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LSM, liver stiffness measurement; SVR, sustained virological response.

Supplementary Table 3. Factors associated with incidence of liver related complications or death during follow-up after sustained virological response in patients with HCV mono-infection [n=431 patients and 27 outcomes]

	<u>Univariate analysis</u>		<u>Multivariate analysis</u>	
	HR [95% CI]	p value	HR [95% CI]	p value
Male gender (vs female)	2.24 [1.05-4.76]	0.037	2.92 [1.29-6.65]	0.010
Age (per 10 years)	1.01 [0.94-1.08]	0.832	1.00 [0.99-1.01]	0.740
Type-2 diabetes (yes vs no)	0.98 [0.88-1.09]	0.757		
Hypertension (yes vs no)	0.90 [0.42-1.93]	0.787		
Dyslipidemia (yes vs no)	1.00 [0.98-1.02]	0.810		
HCV genotype-1 (vs other)	0.53 [0.20-1.39]	0.196		
Experimented patients (vs naive)	1.48 [0.69-3.20]	0.317		
SOF/DCV regimen (vs others)	2.23 [0.84-5.90]	0.106		
ALT (per 10 UI/L)	1.01 [0.96-1.07]	0.668		
AST (per 10 UI/L)	1.04 [0.99-1.10]	0.148		
Albumin level < 3.5 mg/dL (vs ≥ 3.5 mg/dL)	4.49 [2.04-9.86]	< 0.001	4.29 [1.88-9.81]	0.001
Baveno VI status (unfavorable vs favorable)	6.20 [1.87-20.60]	0.003	4.00 [1.17-13.66]	0.027
Regression of LSM ≥ 20% after SVR (vs < 20%)	0.48 [0.22-1.03]	0.060	0.48 [0.21-1.08]	0.077

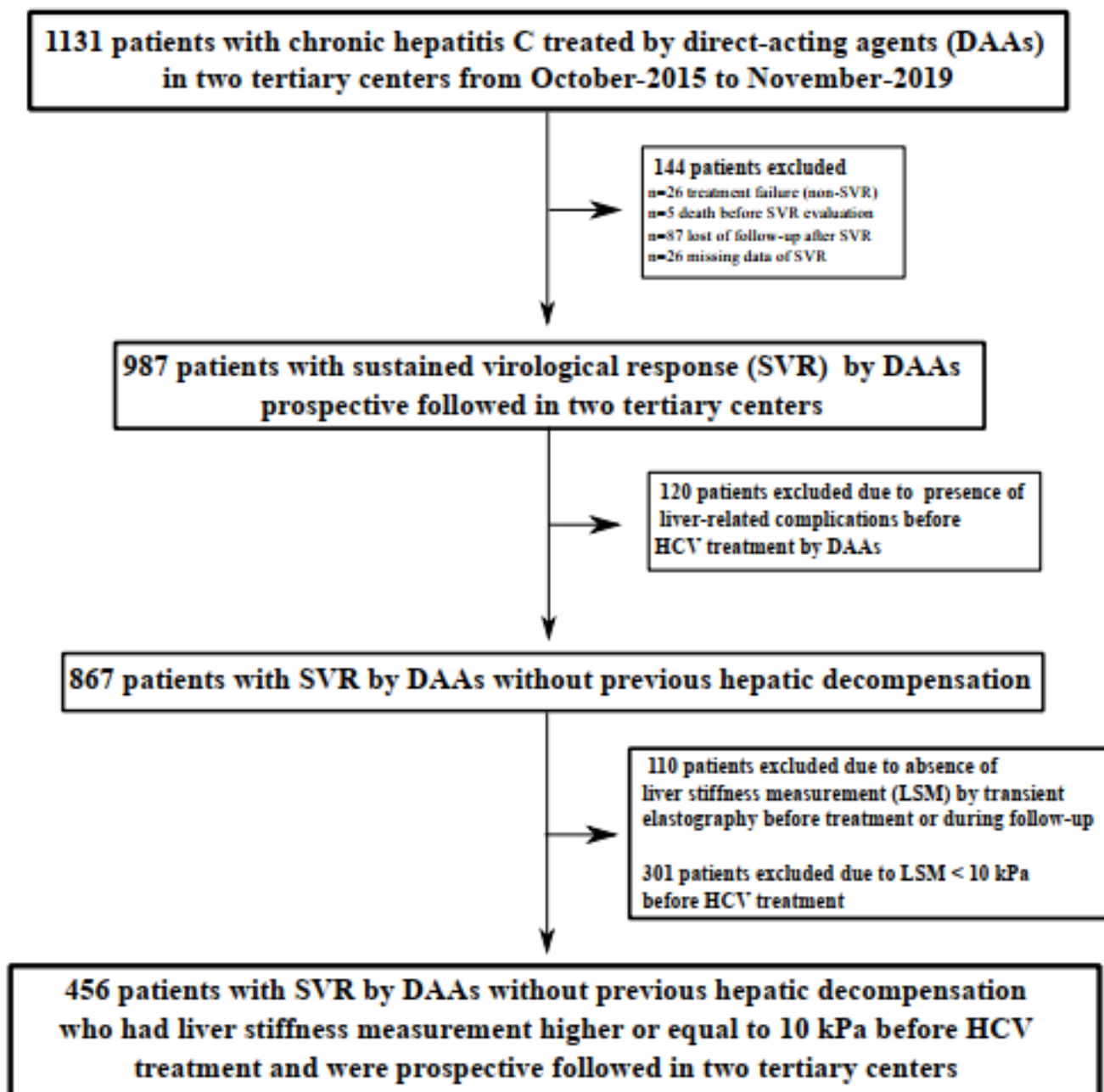
A time-dependent Cox model was used for the analysis. Variables found to be associated (p value ≤ 0.10) with LRC or death in the univariate analysis were entered into the multivariate Cox models adjusted for age and gender. Baveno VI status was defined as unfavorable if LSM ≥ 20 kPa or platelet count < 150 × 10⁹/mm³. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LSM, liver stiffness measurement; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir

Supplementary Table 4. Sensitivity analyses to identify factors associated with incidence of liver related complications or death during follow-up after sustained virological response in patients with HCV mono-infection considering only those patients with unfavorable Baveno VI criteria [n=236 patients and 24 outcomes] or all HCV-infected individuals and liver stiffness measurement (LSM) performed more distant from the end of HCV treatment [n=431 patients and 27 outcomes].

	HCV mono-infected patients with unfavorable Baveno VI criteria & LSM post-SVR closest to the end-of-treatment [n=236 patients and 24 outcomes]				All HCV mono-infected patients & LSM post-SVR more distant to the end-of-treatment [n=431 patients and 27 outcomes]			
	Univariate analysis		Multivariate analysis		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR [95% CI]	p value	HR [95% CI]	p value	HR [95% CI]	p value	HR [95% CI]	p value
Male gender (vs female)	2.16 [0.97-4.81]	0.059	3.01 [1.23-7.34]	0.015	2.24 [1.05-4.76]	0.037	2.91 [1.28-6.60]	0.011
Age (per 10 years)	1.26 [0.81-1.95]	0.302	1.00 [0.95-1.05]	0.998	1.01 [0.94-1.08]	0.832	1.00 [0.99-1.01]	0.650
Type-2 diabetes (yes vs no)	0.98 [0.89-1.09]	0.769			0.98 [0.88-1.09]	0.757		
Hypertension (yes vs no)	0.96 [0.79-1.18]	0.720			0.90 [0.42-1.93]	0.787		
Dyslipidemia (yes vs no)	1.00 [0.98-1.02]	1.000			1.00 [0.98-1.02]	0.810		
HCV genotype-1 (vs other)	0.56 [0.19-1.64]	0.294			0.53 [0.20-1.39]	0.196		
Experimented patients (vs naive)	1.29 [0.57-2.90]	0.541			1.48 [0.69-3.20]	0.317		
SOF/DCV regimen (vs others)	2.56 [0.76-8.57]	0.129			2.23 [0.84-5.90]	0.106		
ALT (per 10 UI/L)	0.99 [0.94-1.05]	0.794			1.01 [0.96-1.07]	0.668		
AST (per 10 UI/L)	1.01 [0.95-1.08]	0.717			1.04 [0.99-1.10]	0.148		
Albumin level < 3.5 mg/dL (vs ≥ 3.5 mg/dL)	3.90 [1.67-9.14]	0.002	5.19 [2.11-12.79]	< 0.001	4.49 [2.04-9.86]	< 0.001	4.17 [1.83-9.47]	0.001
Baveno VI status (unfavorable vs favorable)	NA	NA			6.20 [1.87-20.60]	0.003	4.06 [1.19-13.90]	0.026
Regression of LSM ≥ 20% after SVR (vs < 20%)	0.42 [0.18-0.97]	0.043	0.33 [0.13-0.84]	0.021	0.36 [0.16-0.78]	0.010	0.39 [0.17-0.89]	0.025

A time-dependent Cox model was used for the analyses. Variables found to be associated (p value ≤ 0.10) with liver-related complications or death in the univariate analysis were entered into the multivariate Cox models adjusted for age and gender. Baveno VI status was defined as unfavorable if LSM ≥ 20 kPa or platelet count < 150 × 10⁹ mm³. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LSM, liver stiffness measurement; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir

Figure 1. Study flowchart for inclusion of patients



Abbreviations: DAAs, direct-acting agents; HCV, hepatitis C virus; LSM, liver stiffness measurement; SVR, sustained virological response

Figure 2. Cumulative incidence of liver related complications or death according to characteristics before HCV treatment

(A) albumin levels (< 3.5 mg/dL vs. \geq 3.5 mg/dL)

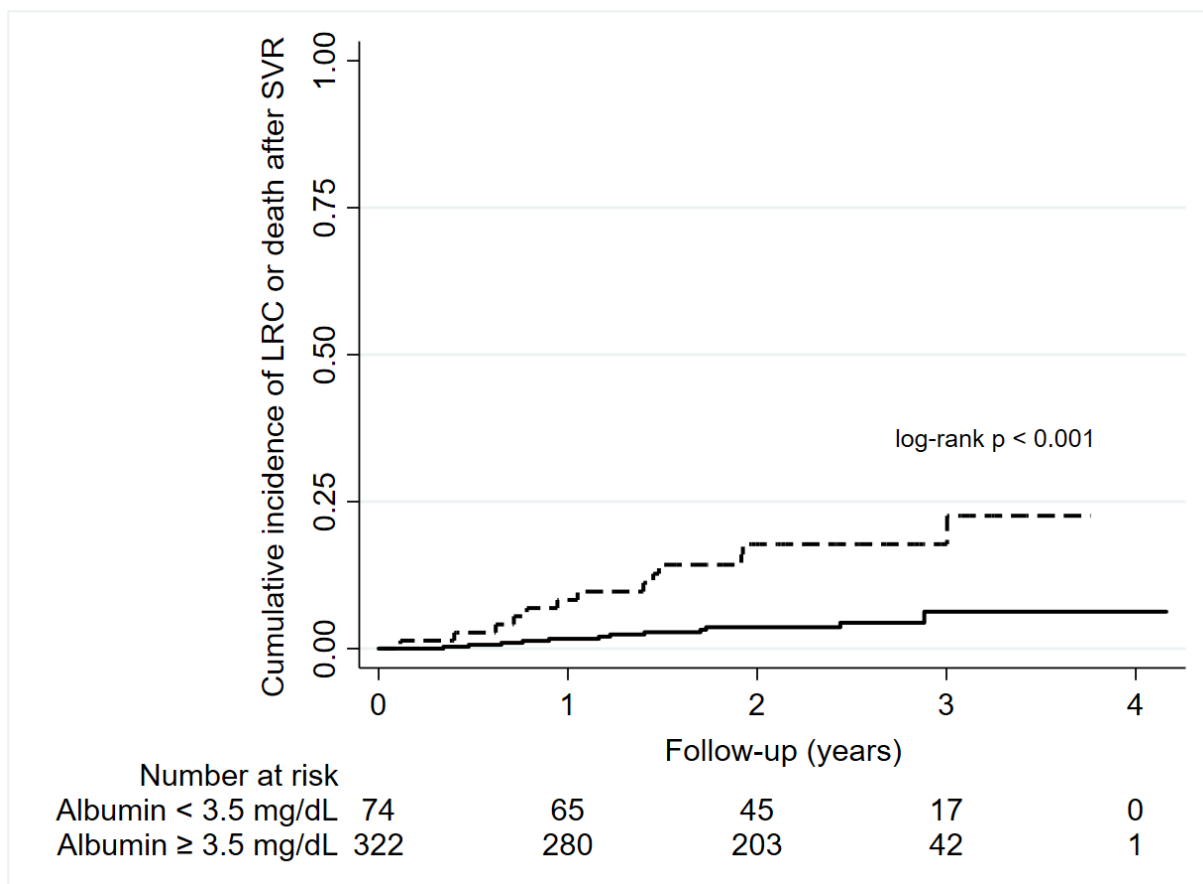


Figure 2. Cumulative incidence of liver related complications or death according to characteristics before HCV treatment

(B) Baveno VI status (unfavorable vs favorable) [all log-rank tests]; SVR, sustained virological response.

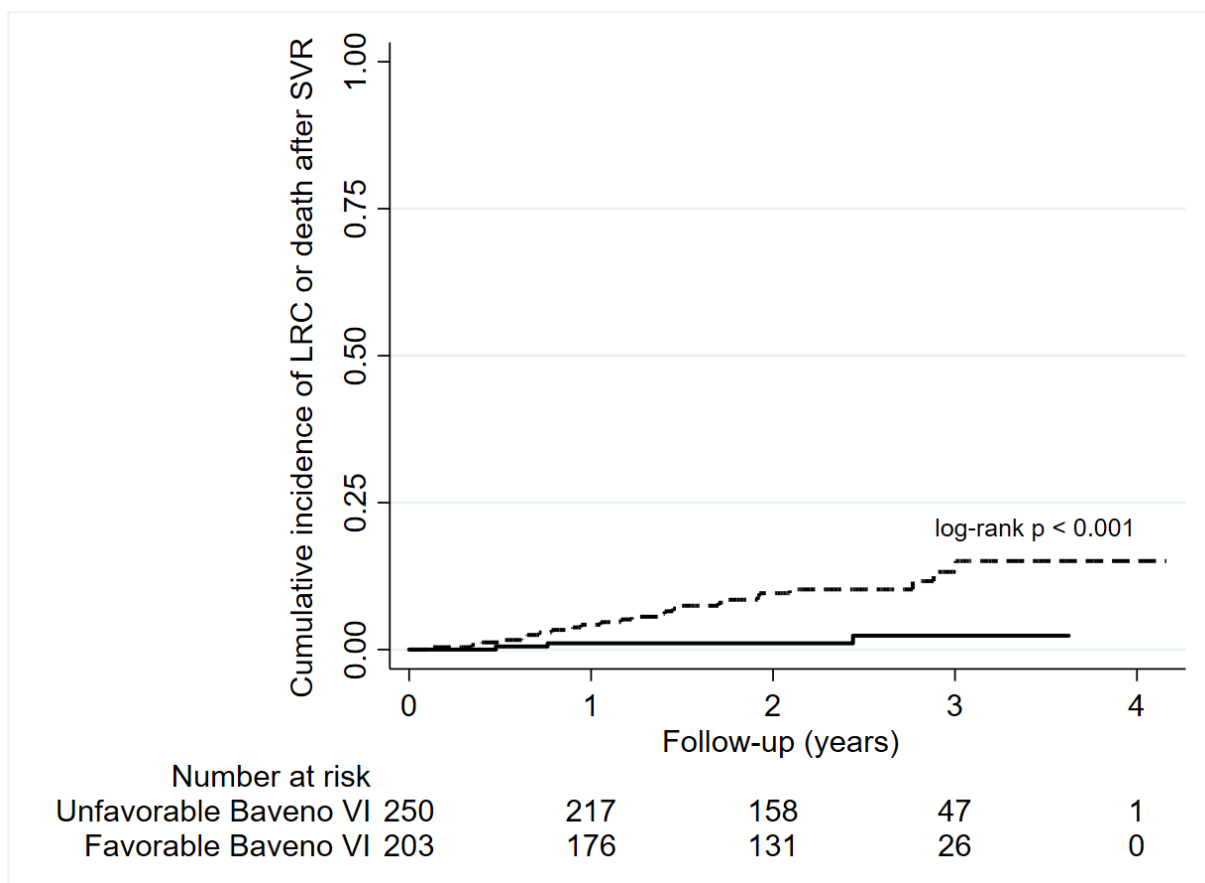
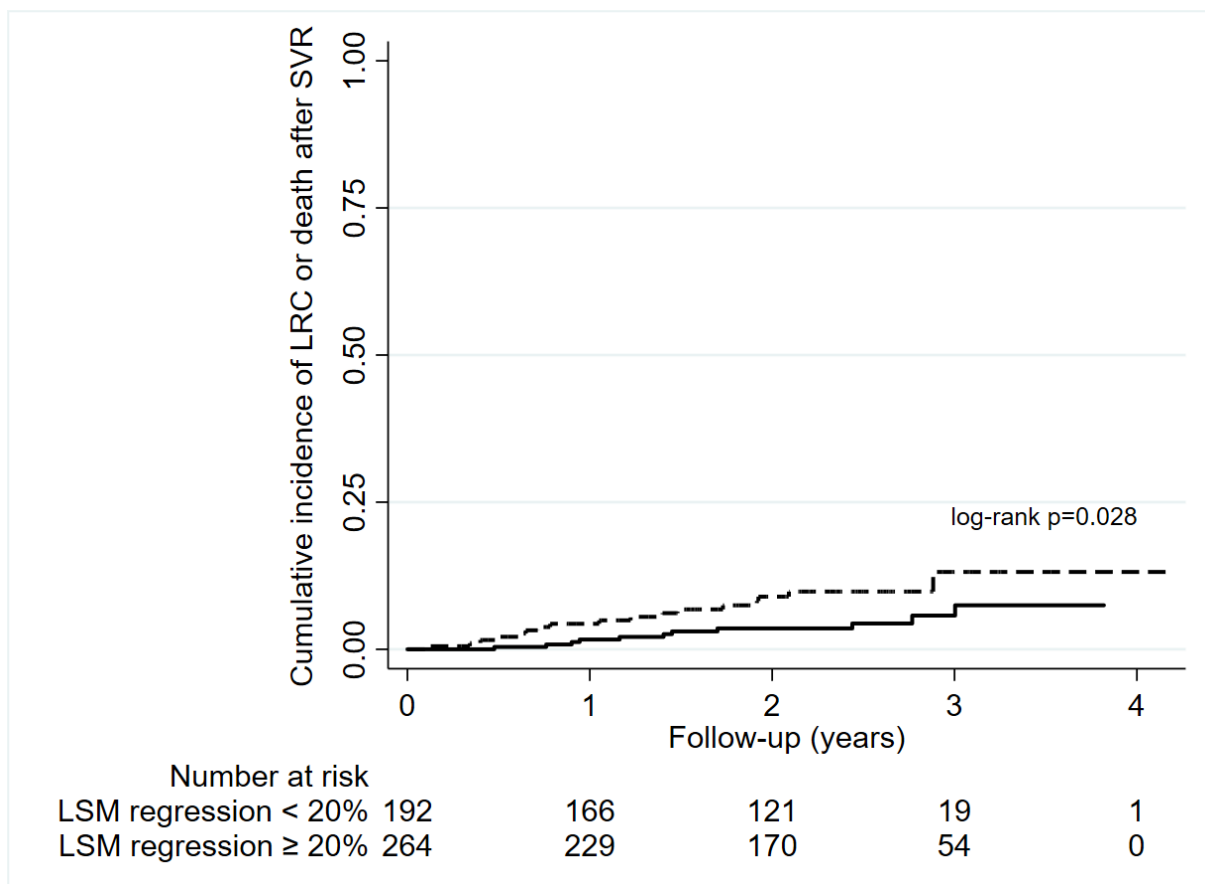


Figure 3. Cumulative incidence of liver related complications or death according to regression of liver stiffness measurement (LSM) after sustained virological response (SVR) [all log-rank tests]



DISCUSSÃO

Nos últimos anos, diversos estudos vêm descrevendo a alta efetividade da terapia “*interferon-free*” para tratamento da hepatite C (Falade-Nwulia, Suarez-Cuervo et al. 2017). Já está bem estabelecido na literatura que a erradicação do VHC se associa com redução no risco de desenvolvimento de complicações hepáticas (especialmente carcinoma hepatocelular), menor necessidade de transplante hepático e menor mortalidade por causas hepáticas (Carrat, Fontaine et al. 2019). Estudos internacionais reportaram uma redução significativa dos níveis de EHT pós-RVS (Corma-Gómez, Macías et al. 2019, Pons, Rodriguez-Tajes et al. 2020). Estes resultados foram validados em dois estudos brasileiros. Em estudo realizado pelo nosso grupo, que avaliou evolução dos níveis de EHT pré-tratamento e pós-RVS em 400 pacientes com VHC tratados por DAAs, a ausência de diabetes do tipo 2 e a contagem de plaquetas $>150.000/\text{mm}^3$ foram descritos como fatores independentes associados à redução da EHT pós RVS(Fernandes, Piedade et al. 2019). No estudo de Pontual *et al*, a presença de diabetes também estava associada com ausência da redução dos níveis de EHT pós-RVS(Pontual, Nabuco et al. 2020). Porém, ainda não está bem esclarecido se a redução da EHT corresponde à regressão da fibrose hepática ou está associada com redução da atividade necroinflamatória hepática após eliminação do VHC. Além disso, o significado clínico da redução da EHT pós-RVS ainda precisa ser definido. Este estudo identificou fatores de risco associados com a incidência de desfechos clínicos graves (complicações hepáticas e óbito) em uma coorte de pacientes com hepatite C, fibrose hepática avançada sem descompensação hepática prévia e RVS pós-tratamento com DAAs. Sexo masculino, a presença de hipoalbuminemia ($< 3,5 \text{ mg/dL}$) e critério de Baveno VI desfavorável (EHT $\geq 20 \text{ kPa}$ ou contagem de plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$) pré-tratamento foram fatores independentemente associados com maior risco de desfechos clínicos nesta amostra. No modelo de Cox multivariado, a regressão dos níveis de EHT pós-RVS ($> 20\%$) apresentou uma tendência ($p=0,058$) como fator protetor no desenvolvimento de desfechos clínicos pós-RVS.

Nossa amostra ($n=1131$) foi composta por indivíduos com hepatite C acompanhados em dois centros terciários do Rio de Janeiro (Brasil). Excluímos pacientes com falha terapêutica ao DAA, perda de acompanhamento, aqueles com histórico prévio de descompensação hepática e sem dupla avaliação da fibrose por EHT (pré-tratamento e pós RVS). Optamos por realizar a análise em uma amostra de

pacientes com VHC-RVS sem histórico de complicações para evitar o impacto da descompensação hepática prévia nos resultados encontrados. A presença de descompensação hepática prévia está fortemente associada com a incidência de complicações hepáticas e/ou mortalidade pós RVS (Hallager, Ladelund et al. 2017, Corma-Gómez, Macías et al. 2019). O presente estudo incluiu apenas os indivíduos com cACLD (definida por EHT \geq 10 kPa). Óbito e complicações hepáticas clássicas como hemorragia digestiva varicosa, ascite, encefalopatia hepática e carcinoma hepatocelular foram considerados desfechos clínicos.

Estudos realizados em coortes internacionais robustas, como ERCHIVES (n=12467) e ANRS CO22 Hepather (n=9895), demonstraram que a erradicação do VHC por DAAs foi associada a maior sobrevida global e menor incidência de CHC (Li, Ren et al. 2018, Carrat, Fontaine et al. 2019). ERCHIVES consiste em uma coorte norte americana grande e bem estabelecida de veteranos com anti-HCV positivo entre 2002 e 2016. Após a exclusão dos coinfectados HIV/VHC e VHB/VHC, além dos pacientes portadores de CHC pré-tratamento, os indivíduos incluídos foram divididos em três grupos: tratados com Interferon, com DAAs e não tratados. Os pacientes com cirrose hepática não tratados apresentaram uma significativa maior taxa de incidência de CHC quando comparados com o grupo RVS (erradicação do VHC), independente do esquema utilizado (p=0,03). Já a coorte ANRS CO22 Hepather engloba 32 centros de referência franceses e após ajustes de variáveis como sexo, idade, IMC, diabetes, hipertensão e grau de fibrose, associou a exposição dos DAAs à maior sobrevida global e menor incidência de CHC. Apesar de reforçarem o benefício do tratamento da hepatite C, estes estudos não avaliaram o valor prognóstico da regressão da EHT após RVS.

No presente estudo, a regressão dos níveis de EHT pós-RVS (\geq 20% comparada com níveis pré-tratamento) apresentou uma tendência de associação com menor incidência de desfechos clínicos pós-RVS. A EHT realizada mais próxima ao final do tratamento foi utilizada nesta análise primária. Apesar da ausência de significância estatística no modelo de Cox ajustados para todos os fatores de confundimento, a regressão dos níveis de EHT pós-RVS associou-se significativamente com menor incidência de desfechos clínicos em modelos de Cox ajustados para idade, sexo e albumina plasmática pré-tratamento. Além disso, a regressão da EHT pós-RVS foi fator independentemente associado com menor

incidência de desfechos clínicos quando consideramos a EHT realizada mais distante do final do tratamento e na sub-análise incluindo apenas os pacientes com hipertensão portal clinicamente significativa, definida por presença critério de Baveno VI desfavorável pré-tratamento.

Apesar dos resultados do nosso estudo indicando que a regressão da EHT pós-RVS está associada com melhor prognóstico, o valor prognóstico da regressão da EHT pós-RVS na incidência de complicações hepáticas e/ou mortalidade ainda é controverso. Pons *et al* avaliaram a incidência de complicações pós-RVS em 572 pacientes com EHT basal ≥ 10 kPa, durante o seguimento mediano de 2,8 anos. Trinta e dois pacientes (5,6%) desenvolveram desfechos clínicos, secundários à hipertensão portal (taxa de incidência 0,34/100 pessoas-ano) ou carcinoma hepatocelular (taxa de incidência 1,5/ 100 pessoas-ano). Estes autores reportaram que o valor sérico da albumina basal e a ausência da regressão da EHT foram independentemente associados com a incidência de CHC. Observamos resultados similares aos descritos por Pons *et al*. Porém, no nosso estudo não foi possível realizar a análise dos fatores associados com neoplasia hepática devido ao número relativamente pequeno de CHC (n=10).

Uma análise realizada em uma coorte multicêntrica espanhola incluindo 640 pacientes coinfetados HIV/VHC, com fibrose avançada (EHT $\geq 9,5$ kPa) reportou o valor prognóstico dos níveis de EHT 30 dias antes do início do tratamento e no dia da RVS. Foram considerados desfechos clínicos, descompensação hepática, CHC, necessidade de transplante hepático e mortalidade pós RVS. Nenhum dos pacientes com EHT < 14 kPa no momento da RVS evoluiu com complicações hepáticas ou necessitou de transplante hepático em um seguimento de 31 meses. Esta coorte, porém, incluiu pacientes exclusivamente coinfetados HIV/VHC e não excluiu os pacientes com descompensação hepática prévia (Corma-Gómez, Macías et al. 2019).

Por outro lado, Semmler *et al* reportaram que regressão da EHT pós-RVS não se associou com menor incidência de complicações hepáticas. Porém, este estudo não excluiu indivíduos com descompensação hepática prévia e avaliou o valor prognóstico da EHT por ponto de corte diferente do nosso estudo (regressão EHT $\geq 10\%$) (Semmler, Binter et al. 2020).

Quadro 3. Características dos estudos que analisaram o valor prognóstico da regressão da elastografia hepática

Estudo, ano	País	n	População incluída	Tempo de seguimento	Delta T EHT pós tratamento	Desfechos avaliados	Taxa de incidência dos desfechos clínicos	Principais resultados
Pons <i>et al</i> , 2019	Espanha	572	VHC com EHT \geq 10 kPa sem descompensação hepática prévia	2,8 (IQR, 0,3-3,8) anos	Um ano após o término do tratamento	HDA varicosa, SHR, EH, CHC e óbito (relacionado ou não à doença hepática)	32 pacientes (5,6%) desenvolveram desfecho clínico, 25 deles (4,4%) CHC = 1,5/100 pessoas-ano	- EHT \geq 20kPa ou 10-20kPa + albumina < 4,4g/dL = alta incidência de CHC (\geq 1,9/100 pessoas-ano) - EHT <10kPa ou 10-20kPa + albumina \geq 4,4g/dL = baixa incidência de CHC (<1,0/100 pessoas-ano)
Corma Gomez <i>et al</i> , 2019	Espanha	640	HIV/VHC com EHT \geq 9,5 kPa	31,6 (IQR, 22,7-36,6) meses	No dia da RVS	HDA, EH, PBE, SHR, ACLF, CHC, Tx hepático	1,2 (IC95% 0,7-1,9) / 100 pessoas-ano	- Probabilidade de desfecho clínico em 2 anos conforme EHT RVS <ul style="list-style-type: none">EHT <14kPa: 0EHT 14-21kPa: 2,5%EHT 21,1-40kPa: 7,2%EHT >40kPa: 16,2%
Semmler <i>et al</i> , 2020	Austria Itália	276	VHC com EHT \geq 10 kPa, HVPG \geq 6 mmHg ou fibrose avançada/cirrose hepática em BH	36,6 meses	12,1 semanas após o término do tratamento	HDA, ascite, EH, CHC, Tx hepático e óbito	0,96/100 pessoas-ano (descompensação hepática) 1,10/100 pessoas-ano (CHC)	- Pacientes com EHT pós tratamento < 12,4kPa apresentaram prevalência de hipertensão portal clinicamente significativa <10% e nenhuma descompensação hepática.
Piedade <i>et al</i> , 2021	Brasil	456	HIV \pm VHC com EHT \geq 10 kPa sem descompensação hepática prévia	2,3 (IQR, 1,6-2,7) anos	4,8 (IQR, 3,4-9,8) meses após o término do tratamento	HDA varicosa, ascite, EH, CHC e óbito	29,0 (IC95% 20,0-42,0) desfechos clínicos por 1000 pessoas-ano	- Regressão da EHT (\geq 20% comparada com níveis pré-tratamento) apresentou uma tendência de associação com menor incidência de desfechos clínicos pós-RVS.

Abreviações: ACLF: *acute on chronic liver failure*; BH: biópsia hepática; CHC: carcinoma hepatocelular; EH: encefalopatia hepática; EHT: elastografia hepática transitória; HDA: hemorragia digestiva alta varicosa; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HVPG: *Hepatic venous pressure gradient*; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; kPa: kiloPascal; PBE: peritonite bacteriana espontânea; RVS: resposta virológica sustentada; SHR: síndrome hepatorenal; Tx: transplante; VHC: vírus da hepatite C

Recentemente, Mandorfer *et al*, descreveram maior acurácia no valor do HVPG pós tratamento quando comparado com o HVPG basal na predição de descompensação hepática em pacientes VHC que alcançaram a RVS. Pacientes com HVPG pós RVS ≤ 9 mmHg (ausência de CSPH) não desenvolveriam complicações, enquanto os pacientes com HVPG pós tratamento ≥ 16 mmHg estariam sob maior risco de descompensação hepática no futuro(Mandorfer, Kozbial et al. 2020). Apesar do HVPG ser considerado o principal preditor de descompensação clínica em pacientes com cirrose (Ripoll, Groszmann et al. 2007), sua técnica invasiva, baixa disponibilidade e baixa aceitação por parte dos pacientes torna seu uso limitado na prática clínica.

Nas últimas décadas uma reunião de especialistas acontece periodicamente na cidade de Baveno (Itália) para discutir as recomendações baseadas em evidências científicas para diagnóstico, prevenção e tratamento de complicações relacionadas com a cirrose hepática e presença de hipertensão portal. Em 2015 ocorreu a última reunião em que foram traçadas as diretrizes do consenso Baveno VI que incluíram novas abordagens como uso de métodos não invasivos para o rastreamento e vigilância da hipertensão portal. Uso da EHT permitiu a identificação não-invasiva e precoce da presença de CSPH como alternativa à HVPG em pacientes com doença hepática crônica. Segundo essa diretriz internacional, indivíduos com EHT ≥ 20 kPa e contagem de plaquetas $<150.000/\text{mm}^3$ (critério de Baveno VI favorável) apresentam baixo risco de ter VEG com necessidade de tratamento (de Franchis and Baveno 2015). A acurácia do critério de Baveno VI para identificação de VEG de alto risco como marcador de hipertensão portal foi extensamente validada (Stafylidou, Paschos et al. 2019). Porém, o papel da utilização deste critério combinando EHT e contagem de plaquetas na predição de desfechos graves pós-RVS ainda precisa ser esclarecido.

Thabut *et al* analisaram dados de 891 pacientes com cirrose comprovada por biópsia hepática incluídos na coorte francesa ANRS CirVir para avaliar valor prognóstico do critério de Baveno VI na progressão da hipertensão portal em pacientes com RVS (Thabut, Bureau et al. 2019). Estes autores demonstraram que os pacientes com critério de Baveno VI desfavorável pré-tratamento apresentavam maior progressão da hipertensão portal e pior sobrevida quando comparados com os pacientes com critério de Baveno VI favorável. Tais resultados estão em consonância com os encontrados pelo nosso grupo. A presença da hipertensão portal pré-

tratamento foi relacionada a maior incidência de desfechos clínicos pós RVS. Após análise multivariada ajustada pelos fatores de confundimento, a presença de critério de Baveno VI pré-tratamento desfavorável associou-se a maior incidência de desfechos clínicos pós RVS.

Nosso estudo apresenta algumas limitações que devem ser comentadas. A principal consiste na ausência de biópsia hepática pareada para avaliação da regressão da fibrose hepática pós RVS com os DAAs e sua relação com a menor incidência de desfechos clínicos. Porém, a realização de método invasivo como a biópsia hepática é pouco aceita pelos pacientes e limitada pelo risco de erro-amostral. Além disso, poderia ser antiético realizar biópsia hepática em pacientes curados da hepatite C sem outros sinais/sintomas de doença hepática para avaliar a evolução da fibrose hepática. O uso da EHT é, no entanto, extensamente validado na avaliação de fibrose hepática na população com VHC e recomendado pelas diretrizes nacionais e internacionais (Cardoso, Villela-Nogueira et al. 2021). O desenho retrospectivo do estudo é outro ponto importante a ser considerado na análise crítica deste estudo, visto que inviabilizou a realização das elastografias com intervalos predeterminados e por um único operador. Estamos cientes que nossos resultados podem ser influenciados pela inclusão de exames de EHT realizados por diferentes operadores devido à variabilidade inter-observador própria do método no estadiamento da fibrose (Perazzo, Fernandes et al. 2015). Porém, consideramos na análise os exames realizados por operadores experientes (> 100 exames) e realizados com a mesma sonda pré-tratamento e pós-RVS. Por se tratar de uma coorte de vida real, as elastografias foram solicitadas conforme preferência do médico assistente. Além disso, concordamos que a mediana de tempo entre a realização da EHT e o início dos DAAs (14 meses) ocorreu em um tempo maior do que o desejável podendo ser explicado pela dificuldade de acesso ao exame de EHT pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Porém, acreditamos que este fato possa ser minimizado pela relativa lenta progressão da fibrose em pacientes com hepatite C. Quanto ao tempo de seguimento, apesar de relativamente curto (mediana de 2,3 anos), não houve diferença significativa em relação aos demais estudos publicados na literatura. Apesar do curto tempo de seguimento, 28 pacientes com cACLD (EHT \geq 10kPa) pré-tratamento desenvolveram 37 desfechos clínicos após RVS. A exclusão dos pacientes com descompensação hepática prévia e o tempo de seguimento relativamente curto

podem justificar a baixa incidência de desfechos clínicos pós RVS na nossa amostra. A realização da análise do valor prognóstico da regressão da EHT na predição de incidência de CHC não foi possível devido ao número pequeno de cada desfecho clínico individual. Por fim, a ausência de elastografia esplênica pré-tratamento e pós RVS pode ser considerada uma crítica. Segundo Dajti & Ravaioli *et al* as variações evolutivas dos níveis de elastografia esplênica estariam mais associadas ao risco de descompensação hepática pós RVS quando comparadas com elastografia hepática. Porém, por se tratar de uma coorte de vida real, exames de elastografia esplênica não estavam disponíveis nesta amostra (Dajti, Ravaioli et al. 2020).

Entre os pontos fortes/positivos desse estudo, podemos citar o grande número de pacientes incluídos na análise, a consideração apenas de complicações hepáticas relevantes e a revisão dos prontuários por profissional treinado/capacitado na identificação de descompensação hepática. Foram incluídos grande número de indivíduos com VHC-RVS por DAAs que apresentavam EHT pareadas antes do tratamento e após a RVS. Essa coorte de vida real é o primeiro estudo no Brasil que avaliou o impacto da redução da elastografia hepática na incidência de desfechos clínicos. Consideramos hemorragia digestiva varicosa, ascite, encefalopatia hepática e CHC como complicações hepáticas. Outras complicações que poderiam ser controversas, como lesão renal aguda e colangiocarcinoma, foram descartadas. Casos de elevação de níveis plasmáticos de creatinina pós-tratamento da hepatite C poderiam refletir mais frequentemente toxicidade renal medicamentosa do que complicação relacionada com doença hepática. Além disso, colangiocarcinoma pode ocorrer em pacientes sem fibrose avançada/cirrose hepática e não estar associado com presença de doença hepática crônica.

O uso de parâmetros simples pré-tratamento e a repetição da EHT pós RVS podem permitir a estratificação de pacientes com diferentes riscos após a erradicação do VHC. Indivíduos com cACLD (EHT \geq 10 kPa) que apresentem alto risco de incidência de desfechos clínicos, definidos por presença de hipoalbuminemia, EHT \geq 20 kPa ou plaquetopenia pré-tratamento e/ou aqueles sem regressão significativa ($>$ 20%) da EHT após erradicação do VHC, devem permanecer em acompanhamento médico com especialista mesmo após RVS. Estudos longitudinais de grandes coortes de pacientes com hepatite C tratados por DAAs são necessários para validação da interrupção do acompanhamento médico (alta ambulatorial) nos indivíduos com baixo

risco de complicações graves pós-RVS. A possibilidade de alta ambulatorial com segurança de pacientes VHC-RVS pode auxiliar na redução da sobrecarga do atendimento de centros terciários do SUS permitindo a abertura de vagas para tratamento de novos pacientes com hepatite C crônica.

CONCLUSÃO

Pacientes com fibrose avançada/cirrose hepática permanecem sob risco de descompensação hepática mesmo após RVS. A presença de albumina sérica basal $<3,5\text{mg/dL}$ e de critério de Baveno VI desfavorável pré-tratamento associaram-se a um maior risco de incidência de desfechos clínicos pós-RVS em pacientes com cACLD. A EHT pode ser uma alternativa para o monitoramento de indivíduos com hepatite C após RVS. A redução da EHT $\geq 20\%$ pós RVS apresentou uma tendência a menor incidência de desfechos clínicos comparada com indivíduos com regressão da EHT $< 20\%$.

REFERÊNCIAS

- Barr, R. G., S. R. Wilson, D. Rubens, G. Garcia-Tsao and G. Ferraioli (2020). "Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement." Radiology **296**(2): 263-274.
- Belli, L. S., M. Berenguer, P. A. Cortesi, M. Strazzabosco, S. R. Rockenschaub, S. Martini, C. Morelli, F. Donato, R. Volpes, G. P. Pageaux, A. Coilly, S. Faggioli, G. Amadeo, G. Perricone, C. Vinaixa, G. Berlakovich, R. Facchetti, W. Polak, P. Muiesan, C. Duvoux, L. European and A. Intestine (2016). "Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study." J Hepatol **65**(3): 524-531.
- Benzaken, A. S., R. Girade, E. Catapan, G. F. M. Pereira, E. C. d. Almeida, S. Vivaldini, N. Fernandes, H. Razavi, J. Schmelzer, M. L. Ferraz, P. R. A. Ferreira, M. G. Pessoa, A. Martinelli, F. J. D. Souto, N. Walsh and M. C. Mendes-Correa (2019). "Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach." Brazilian Journal of Infectious Diseases **23**(3): 182-190.
- Bota, S., H. Herkner, I. Sporea, P. Salzl, R. Sirli, A. M. Neghina and M. Peck-Radosavljevic (2013). "Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis." Liver Int **33**(8): 1138-1147.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. (2018). "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções."
- Cardoso, A. C., C. Villela-Nogueira, C. Figueiredo-Mendes, H. Leão Filho, R. Pinto Silva, C. Tovo, H. Perazzo, A. C. Matteoni, R. Carvalho-Filho and P. Bittencourt (2021). "Brazilian Society of Hepatology and Brazilian College of Radiology Practice Guidance for the use of elastography in liver diseases." Ann Hepatol 2021 In Press, Journal Pre-proof.
- Carmona, I., P. Cordero, J. Ampuero, A. Rojas and M. Romero-Gomez (2016). "Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection." Clin Microbiol Infect **22**(10): 839-845.
- Carrat, F., H. Fontaine, C. Dorival, M. Simony, A. Diallo, C. Hezode, V. De Ledinghen, D. Larrey, G. Haour, J.-P. Bronowicki, F. Zoulim, T. Asselah, P. Marcellin, D. Thabut, V. Leroy, A. Tran, F. Habersetzer, D. Samuel, D. Guyader, O. Chazouilleres, P. Mathurin, S. Metivier, L. Alric, G. Riachi, J. Gournay, A. Abergel, P. Cales, N. Ganne, V. Loustaud-Ratti, L. D'Alteroche, X. Causse, C. Geist, A. Minello, I. Rosa, M. Gelu-Simeon, I. Portal, F. Raffi, M. Bourliere and S. Pol (2019). "Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study." The Lancet **393**(10179): 1453-1464.
- Castera, L., X. Forns and A. Alberti (2008). "Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography." J Hepatol **48**(5): 835-847.

Castera, L., J. Foucher, P. H. Bernard, F. Carvalho, D. Allaix, W. Merrouche, P. Couzigou and V. de Ledinghen (2010). "Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations." Hepatology **51**(3): 828-835.

Castera, L., J. Vergniol, J. Foucher, B. Le Bail, E. Chanteloup, M. Haaser, M. Darriet, P. Couzigou and V. De Ledinghen (2005). "Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C." Gastroenterology **128**(2): 343-350.

Castro Filho, E. C., J. Piedade, R. Castro, P. M. Luz, F. Fernandes, B. Grinsztejn, V. G. Veloso, G. H. Pereira and H. Perazzo (2020). "Effectiveness of direct-acting agents for chronic hepatitis C treatment in South America: A systematic review and meta-analysis." J Viral Hepat **27**(12): 1396-1407.

Corma-Gómez, A., J. Macías, F. Téllez, C. Freyre-Carrillo, L. Morano, A. Rivero-Juárez, M. J. Ríos, J. C. Alados, F. J. Vera-Méndez, N. Merchante, R. Palacios, R. Granados, D. Merino, I. De Los Santos, J. A. Pineda, o. b. o. RIS-HEP13 and G. s. groups (2019). "Liver Stiffness at the Time of Sustained Virological Response Predicts the Clinical Outcome in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus With Advanced Fibrosis Treated With Direct-acting Antivirals." Clinical Infectious Diseases.

D'Amico, G., A. Morabito, M. D'Amico, L. Pasta, G. Malizia, P. Rebora and M. G. Valsecchi (2018). "Clinical states of cirrhosis and competing risks." J Hepatol **68**(3): 563-576.

Dajti, E., F. Ravaioli, A. Colecchia, G. Marasco, M. L. Bacchi Reggiani, A. Colli, L. V. Alemanni, M. Tame, P. Andreone, S. Brillanti, F. Azzaroli, G. Mazzella and D. Festi (2020). "Spleen Stiffness Measurements Predict the Risk of Hepatic Decompensation After Direct-Acting Antivirals in HCV Cirrhotic Patients." Ultraschall Med.

de Franchis, R. and V. I. F. Baveno (2015). "Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension." J Hepatol **63**(3): 743-752.

Dietrich, C. F., J. Bamber, A. Berzigotti, S. Bota, V. Cantisani, L. Castera, D. Cosgrove, G. Ferraioli, M. Friedrich-Rust, O. H. Gilja, R. S. Goertz, T. Karlas, R. de Knegt, V. de Ledinghen, F. Piscaglia, B. Procopet, A. Saftoiu, P. S. Sidhu, I. Sporea and M. Thiele (2017). "EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version)." Ultraschall Med **38**(4): e16-e47.

European Association for the Study of the Liver (2018). "EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018." J Hepatol **69**(2): 461-511.

Falade-Nwulia, O., C. Suarez-Cuervo, D. R. Nelson, M. W. Fried, J. B. Segal and M. S. Sulkowski (2017). "Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review." Ann Intern Med **166**(9): 637-648.

Feld, J. J. and T. J. Liang (2006). "Hepatitis C -- identifying patients with progressive liver injury." Hepatology **43**(2 Suppl 1): S194-206.

Fernandes, F. F., J. Piedade, L. Guimaraes, E. P. Nunes, U. Chaves, R. V. Goldenzon, S. W. Cardoso, J. Duarte, B. Grinsztejn, V. G. Veloso, G. Pereira and H. Perazzo (2019). "Effectiveness of direct-acting agents for hepatitis C and liver stiffness changing after sustained virological response." J Gastroenterol Hepatol **34**(12): 2187-2195.

Fernandez-Montero, J. V., P. Barreiro, E. Vispo, P. Labarga, C. Sanchez-Parra and V. Soriano (2013). "Liver stiffness predicts liver-related complications and mortality in HIV patients with chronic hepatitis C on antiretroviral therapy." AIDS **27**(7): 1129-1134.
Ferreira, V. L., F. S. Tonin, N. A. Assis Jarek, Y. Ramires and R. Pontarolo (2017). "Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials." Clin Drug Investig **37**(7): 635-646.

Ghany, M. G., T. R. Morgan and A.-I. H. C. G. Panel (2020). "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 **71**(2): 686-721.

Goldberg, D., I. C. Ditah, K. Saeian, M. Lalehzari, A. Aronsohn, E. C. Gorospe and M. Charlton (2017). "Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation." Gastroenterology **152**(5): 1090-1099 e1091.

Hallager, S., S. Ladelund, P. B. Christensen, M. Kjaer, B. Thorup Roege, K. E. Gronbaek, E. Belard, T. S. Barfod, L. G. Madsen, J. Gerstoft, B. Tarp, H. B. Krarup and N. Weis (2017). "Liver-related morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis with and without sustained virologic response." Clin Epidemiol **9**: 501-516.

Jacobson, I., J. McHutchison, G. Dusheiko, A. Di Bisceglie, K. Reddy, N. Bzowej, P. Marcellin, A. Muir, P. Ferenci, R. Flisiak, J. George, M. Rizzetto, D. Shouval, R. Sola, R. Terg, E. Yoshida, N. Adda, L. Bengtsson, A. Sankoh, T. Kieffer, S. George, R. Kauffman, S. Zeuzem and A. S. Team. (2011). "Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection." The New England Journal of Medicine **364**: 2405-2416.

Kovalak, M., J. Lake, N. Mattek, G. Eisen, D. Lieberman and A. Zaman (2007). "Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database." Gastrointest Endosc **65**(1): 82-88.

Kwo, P. Y., E. J. Lawitz, J. McCone, E. R. Schiff, J. M. Vierling, D. Pound, M. N. Davis, J. S. Galati, S. C. Gordon, N. Ravendhran, L. Rossaro, F. H. Anderson, I. M. Jacobson, R. Rubin, K. Koury, L. D. Pedicone, C. A. Brass, E. Chaudhri and J. K. Albrecht (2010). "Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial." The Lancet **376**(9742): 705-716.

Lédinghen, V. d. and J. Vergniol (2008). "Transient elastography (FibroScan)." Gastroentérol Clin Bio **32**: 58-67.

Li, D. K., Y. Ren, D. S. Fierer, S. Rutledge, O. S. Shaikh, V. Lo Re, 3rd, T. Simon, A. B. Abou-Samra, R. T. Chung and A. A. Butt (2018). "The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study." Hepatology **67**(6): 2244-2253.

Mandorfer, M., K. Kozbial, P. Schwabl, D. Chromy, G. Semmler, A. F. Stattermayer, M. Pinter, V. Hernandez-Gea, M. Fritzer-Szekeres, P. Steindl-Munda, M. Trauner, M. Peck-Radosavljevic, J. C. Garcia-Pagan, P. Ferenci and T. Reiberger (2020). "Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Predict Hepatic Decompensation in Patients Who Achieved Sustained Virologic Response to Interferon-Free Therapy." Hepatology **71**(3): 1023-1036.

Manns, M. P., J. G. McHutchison, S. C. Gordon, V. K. Rustgi, M. Shiffman, R. Reindollar, Z. D. Goodman, K. Koury, M.-H. Ling and J. K. Albrecht (2001). "Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial." The Lancet **358**(9286): 958-965.

McHutchison, J. G., S. C. Gordon and E. R. Schiff, et al. (1998). "Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C." N Engl J Med **339**: 1485–1492.

Mendes, L. C., R. S. Stucchi and A. G. Vigani (2018). "Diagnosis and staging of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison and critical overview of current strategies." Hepat Med **10**: 13-22.

Ministério-da-Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde (2019). "Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais 2019." **50**.

Missiha, S. B., M. Ostrowski and E. J. Heathcote (2008). "Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors." Gastroenterology **134**(6): 1699-1714.

NobelPrize.org (2021). " The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2021. Wed. 10 Feb 2021. <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/summary/>>."

North Italian Endoscopic Club (1988). "Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. ." The New England Journal of Medicine **319**: 983-989.

Perazzo, H., F. F. Fernandes, E. C. Castro Filho and R. M. Perez (2015). "Points to be considered when using transient elastography for diagnosis of portal hypertension according to the Baveno's VI consensus." J Hepatol **63**(4): 1048-1049.

Perazzo, H., F. F. Fernandes, A. Gomes, C. Terra, R. M. Perez and F. A. Figueiredo (2015). "Interobserver variability in transient elastography analysis of patients with chronic hepatitis C." Liver Int **35**(5): 1533-1539.

Perazzo, H., V. G. Veloso, B. Grinsztejn, C. Hyde and R. Castro (2015). "Factors That Could Impact on Liver Fibrosis Staging by Transient Elastography." Int J Hepatol **2015**: 624596.

Pietsch, V., K. Deterding, D. Attia, K. I. Ringe, B. Heidrich, M. Cornberg, M. Gebel, M. P. Manns, H. Wedemeyer and A. Potthoff (2018). "Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-acting antivirals." United European Gastroenterol J **6**(8): 1188-1198.

Platt, L., P. Easterbrook, E. Gower, B. McDonald, K. Sabin, C. McGowan, I. Yanny, H. Razavi and P. Vickerman (2016). "Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis." The Lancet Infectious Diseases **16**(7): 797-808.

Pons, M., S. Rodriguez-Tajes, J. I. Esteban, Z. Marino, V. Vargas, S. Lens, M. Buti, S. Augustin, X. Forns, B. Minguez and J. Genesca (2020). "Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals." J Hepatol **72**(3): 472-480.

Pontual, D. M., L. C. Nabuco, R. R. Luiz, A. C. Cardoso, R. M. Perez and C. A. Villela-Nogueira (2020). "Diabetes impacts liver stiffness in chronic hepatitis C patients with and without virological cure: a longitudinal study."

Portari-Filho, L. H., M. R. Alvares-da-Silva, A. Gonzalez, A. P. Ferreira, C. A. Villela-Nogueira, M. C. Mendes-Correa, J. M. Lima, E. P. Lopes, C. E. Brandao, C. Ivantes, A. Lyra, A. Lindenberg and M. L. Ferraz (2019). "How are HCV-infected patients being identified in Brazil: a multicenter study." Braz J Infect Dis **23**(1): 34-39.

Poynard, T., P. Bedossa and P. Opolon (1997). "Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C." The Lancet **349**(9055): 825-832.

Ripoll, C., R. Groszmann, G. Garcia-Tsao, N. Grace, A. Burroughs, R. Planas, A. Escorsell, J. C. Garcia-Pagan, R. Makuch, D. Patch, D. S. Matloff, J. Bosch and G. Portal Hypertension Collaborative (2007). "Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis." Gastroenterology **133**(2): 481-488.

Rockey, D. C., S. H. Caldwell, Z. D. Goodman, R. C. Nelson, A. D. Smith and D. American Association for the Study of Liver (2009). "Liver biopsy." Hepatology **49**(3): 1017-1044.

Roulot, D., S. Czernichow, H. Le Clesiau, J. L. Costes, A. C. Vergnaud and M. Beaugrand (2008). "Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome." J Hepatol **48**(4): 606-613.

Semmler, G., T. Binter, K. Kozbial, P. Schwabl, S. Hametner-Schreil, A. Zanetto, S. Gavasso, D. Chromy, D. J. M. Bauer, B. Simbrunner, B. Scheiner, T. Bucsics, A. F. Stattermayer, M. Pinter, P. Steindl-Munda, R. Schofl, F. P. Russo, P. Simioni, M. Trauner, P. Ferenci, T. Reiberger and M. Mandorfer (2020). "Non-invasive risk stratification after HCV-eradication in patients with advanced chronic liver disease." Hepatology.

Shaheen, M. A. and M. Idrees (2015). "Evidence-based consensus on the diagnosis, prevention and management of hepatitis C virus disease." World J Hepatol **7**(3): 616-627.

Spearman, C. W., G. M. Dusheiko, M. Hellard and M. Sonderup (2019). "Hepatitis C." The Lancet **394**(10207): 1451-1466.

Stafylidou, M., P. Paschos, A. Katsoula, K. Malandris, K. Ioakim, E. Bekiari, A. B. Haidich, E. Akriviadis and A. Tsapas (2019). "Performance of Baveno VI and Expanded Baveno VI Criteria for Excluding High-Risk Varices in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol **17**(9): 1744-1755 e1711.

Thabut, D., C. Bureau, R. Layese, V. Bourcier, M. Hammouche, C. Cagnot, P. Marcellin, D. Guyader, S. Pol, D. Larrey, V. De Ledinghen, D. Ouzan, F. Zoulim, D. Roulot, A. Tran, J. P. Bronowicki, J. P. Zarski, O. Gorla, P. Cales, J. M. Peron, L. Alric, M. Bourliere, P. Mathurin, J. F. Blanc, A. Abergel, L. Serfaty, A. Mallat, J. D. Grange, P. Attali, Y. Bacq, C. Wartelle-Bladou, T. Dao, C. Pilette, C. Silvain, C. Christidis, D. Capron, B. Bernard-Chabert, S. Hillaire, V. Di Martino, A. Sutton, E. Audureau, F. Roudot-Thoraval, P. Nahon and A. C. C. group (2019). "Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy." Gastroenterology **156**(4): 997-1009 e1005.

Tsukiyama-Kohara, K. and M. Kohara (2017). "Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes." Int J Mol Sci **19**(1).

Vergara, S., J. Macias, A. Rivero, A. Gutierrez-Valencia, M. Gonzalez-Serrano, D. Merino, M. J. Rios, J. A. Garcia-Garcia, A. Camacho, L. Lopez-Cortes, J. Ruiz, J. de la Torre, P. Viciano, J. A. Pineda and S. Grupo para el Estudio de las Hepatitis Viricas de la (2007). "The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection." Clin Infect Dis **45**(8): 969-974.

Vergniol, J., J. Foucher, E. Terrebonne, P. H. Bernard, B. le Bail, W. Merrouche, P. Couzigou and V. de Ledinghen (2011). "Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C." Gastroenterology **140**(7): 1970-1979, 1979 e1971-1973.

Westbrook, R. H. and G. Dusheiko (2014). "Natural history of hepatitis C." J Hepatol **61**(1 Suppl): S58-68.

World-Health-Organization (2017). "Global hepatitis report ".

Ziol, M., A. Handra-Luca, A. Kettaneh, C. Christidis, F. Mal, F. Kazemi, V. de Ledinghen, P. Marcellin, D. Dhumeaux, J. C. Trinchet and M. Beaugrand (2005). "Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C." Hepatology **41**(1): 48-54.

Zipprich, A., G. Garcia-Tsao, S. Rogowski, W. E. Fleig, T. Seufferlein and M. M. Dollinger (2012). "Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis." Liver Int **32**(9): 1407-1414.