UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ANA LETÍCIA GOMIDE ZANIN BORDUCCHI

Avaliação da eficácia, tolerabilidade e desenvolvimento de resistência com o uso dos
antivirais de ação direta no tratamento da Hepatite C em indivíduos infectados pelo HIV

RIBEIRÃO PRETO

Abril / 2021

ANA LETÍCIA GOMIDE ZANIN BORDUCCHI

**Avaliação da eficácia, tolerabilidade e desenvolvimento de resistência com o uso dos
antivirais de ação direta no tratamento da Hepatite C em indivíduos infectados pelo
HIV**

Versão Corrigida

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

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo de Carvalho Santana

RIBEIRÃO PRETO

Abril / 2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Borducchi, Ana Letícia Gomide Zanin

Avaliação da eficácia, tolerabilidade e desenvolvimento de resistência com o uso dos antivirais de ação direta no tratamento da Hepatite C em indivíduos infectados pelo HIV. Ribeirão Preto, 2021.

67 p. ; il.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Área de concentração: Medicina.

Orientador: Santana, Rodrigo de Carvalho.

1. HIV. 2. HCV. 3. DAA. 4. Coinfecção.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: BORDUCCHI, Ana Letícia Gomide Zanin

Título: Avaliação da eficácia, tolerabilidade e desenvolvimento de resistência com o uso dos antivirais de ação direta no tratamento da Hepatite C em indivíduos infectados pelo HIV.

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

Aprovado em: **10/09/2021**

Banca Examinadora

Prof. Dr.: Fernando Crivelenti Vilar

Instituição: HCFMRP-USP Julgamento: Aprovado

Prof. Dr.: Harnoldo Colares Coelho

Instituição: FCFRP-USP Julgamento: Aprovado

Profª. Drª.: Fernanda Fernandes Souza

Instituição: FMRP-USP Julgamento: Aprovado

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001.

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha filha Ana Luísa.

Agradecimentos

A Deus pelo bem da vida e virtude da fé.

À minha mãe Lucyani por ser minha maior incentivadora neste projeto.

Ao Professor Rodrigo por todo conhecimento compartilhado, orientação técnica, e solicitude.

Ao meu esposo pelo companheirismo em todas as esferas da minha vida.

Aos meus colegas: Lucas Chaves, Érika Nascimento, Rivian Faiolla, Viviana Zorro, Bruna Gomide, Cecília Palchetti, e Rafaela Gomide que contribuíram para esse trabalho.

À exímia equipe de profissionais multidisciplinares da UETDI, que é residência do saber. A todos os docentes de Moléstias Infecciosas que são exemplos de uma vida dedicada à Medicina e à Ciência.

À equipe da gastroclínica pela parceria.

E por fim, mas não menos importante: aos pacientes que são a razão de todos os meus esforços e dedicação, e que me permitem servi-los, ainda que seja com muito pouco.

RESUMO

Borducchi ALGZ. Avaliação da eficácia, tolerabilidade e desenvolvimento de resistência com o uso dos antivirais de ação direta no tratamento da hepatite C em indivíduos infectados pelo HIV [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2021.

A hepatite crônica pelo vírus C (HCC) é uma importante causa de morbimortalidade nos pacientes coinfectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo a principal causa de óbito não relacionada ao HIV nesses pacientes. Os novos fármacos antivirais de ação direta (DAA) revolucionaram a história natural da HCC, pois aumentaram as chances de cura. O estudo se propôs a avaliar a eficácia, tolerabilidade e desenvolvimento de genes de resistência com o uso dos DAA para tratamento do vírus da hepatite C (HCV) nos pacientes com HIV. Trata-se de um estudo observacional prospectivo que avaliou 112 pacientes em seguimento no ambulatório de coinfecção de um serviço de nível terciário. Destes, 93,75% eram genótipo 1 do HCV, 51,35% nunca tinham recebido medicação, somente 62,50% tiveram adesão completa ao acompanhamento, e apenas 24,10% da população estudada tinha cirrose, 100% tinham antirretrovirais (ARV) prescritos, com média de linfócitos T CD4+ de 655 cél/ul, e 91,96% tinham carga viral do HIV indetectável. Os efeitos colaterais foram mais frequentes durante o primeiro mês do tratamento e no grupo que usou Ribavirina (RBV), sendo que os sintomas mais relatados foram: cefaleia, astenia, e náuseas, respectivamente. O sinal/alteração de exame mais frequente foi redução da hemoglobina, sendo que 100% dos casos ocorreram no grupo que usou RBV. 100% dos pacientes que fizeram uso da medicação e coletaram carga viral do HCV (RNA-HCV) 24 semanas após término do tratamento persistiram com carga viral indetectável, não possibilitando, portanto, a pesquisa de genes de resistência às medicações.

Palavras-chave: HIV. HCV. DAA. Coinfecção.

ABSTRACT

Borducci ALGZ. Evaluation of the efficacy, tolerability and development of resistance with the use of direct-acting antivirals in the treatment of hepatitis C in HIV-infected individuals [dissertation]. Ribeirão Preto: University of São Paulo; 2021.

The chronic liver disease caused by the hepatitis C virus is an important cause of morbidity and mortality at people are coinfecting with human immunodeficiency virus (HIV), being the main cause of death not related to HIV in these patients. The new direct-acting antiviral drugs (DAA) had revolutionized the natural history of chronic hepatitis C virus (HCC) because they increased the chance of a cure. The study aimed to evaluate the efficacy, tolerability and development of resistance genes with the use of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C in patients with HIV. This is a prospective observational study that evaluated 112 patients being followed up in the coinfection outpatient clinic of a tertiary level service. Of these, 93.75% were HCV genotype 1, 51.35% had never received medication before, only 62.50% had complete adherence to follow-up, and only 24.10% of the studied population had cirrhosis, 100% had prescribed antiretroviral therapy, with a mean CD4 T lymphocytes of 655 cells/ul, and 91.96% had undetectable viral load. Side effects were more frequent during the first month of treatment and in the group that used Ribavirin (RBV), with the most reported symptoms being: headache, asthenia, and nausea, respectively. The most frequent signal/change was reduction in hemoglobin, with 100% of cases occurring in the group that used RBV. 100% of the patients who used that medication and collected HCV viral load (RNA-HCV) 24 weeks after the end of treatment persisted with an undetectable viral load, thus not making it possible to search for drugs resistance genes.

Key-words: HIV. HCV. DAA. Co-infection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da fita aberta do genoma viral simplificado.	2
Figura 2. Estágio clínico, comportamento viral e sorológico da HCC.....	4
Figura 3. Estrutura do HIV (simplificado).	7
Figura 4. Estágios clínicos e imunológicos da infecção pelo HIV.....	9
Figura 5. Evolução da eficácia do tratamento do HCV (RVS%) (população não coinfectada).	14
Figura 6. Estágio imunológico dos pacientes com CV do HIV detectável.	31
Figura 7. Estadiamento da Doença Hepática.....	33
Figura 8. Número de pacientes que tiveram efeitos colaterais, segundo o mês de tratamento, no grupo que usou RBV e no grupo sem RBV.....	34
Figura 9. Número de pacientes com cefaleia entre os grupos, de acordo com os meses do tratamento.	35
Figura 10. Número de pacientes com astenia entre os grupos, de acordo com os meses do tratamento.....	35
Figura 11. Número de pacientes e tipo de adesão.	38
Figura 12. Gráficos do tipo boxplot para os principais exames bioquímicos, com comparação entre os grupos.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Seguimento do estudo.....	23
Tabela 2. Características da amostra (n=112).....	28
Tabela 3. Características da amostra segundo uso de RBV (n= 112).....	29
Tabela 4. Comparação entre os grupos (não usou RBV x usou RBV).....	30
Tabela 5. Características dos pacientes que interromperam o tratamento por orientação médica.....	30
Tabela 6. Esquemas da TARV prescritos.	32
Tabela 7. Métodos de estadiamento da Doença Hepática	33
Tabela 8. Efeitos colaterais.....	36
Tabela 9. Comparecimento às consultas por mês.....	38
Tabela 10. Resultado RNA-HCV4 de acordo com uso de RBV (n=87).	40
Tabela 11. Comparação entre Cirrose e RNA-HCV4 (n=81).....	40
Tabela 12. Comparação entre genótipos e RNA-HCV4 (n=87).....	40
Tabela 13. Comparação entre RNA-HCV pré-tratamento e RNA-HCV4 (n= 87) (modelo simples).....	41
Tabela 14. Comparação entre carga viral pré-tratamento e RNA-HCV4 (n=87) (modelo ajustado).....	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Atualização taxonômica do HCV	2
Quadro 2. Atualização taxonômica do HIV	8
Quadro 3. Sistema de Classificação da infecção pelo HIV, adaptado do CDC.	10
Quadro 4. Índices para prognóstico e estadiamento da doença hepática	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AHID	Ambulatório de Hepatites e Imunodeficiências
Anti- HCV	Anticorpos contra Vírus da Hepatite C
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
ARV	Antirretrovirais
APRI	Índice de Relação Aspartato aminotransferase sobre Plaquetas
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CCR5	Receptor CC-quimiocina tipo 5
CDC	Center for Disease Control and prevention
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CMV	Citomegalovírus
CV	Carga Viral
CXCR4	Receptor C-X-C- quimiocina tipo 4
DAA	Antivirais de Ação Direta
DAC	Daclatasvir
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio-padrão
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EASL	European Association for the Study of the Liver
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EFZ	Efavirenz

FDA	Food and Drug Administration
FIB4	Escore de Fibrose do fígado
Gp120	Glicoproteína 120
Hb	Hemoglobina
HCC	Hepatite Crônica pelo vírus C
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HSC	Célula estrelada hepática
HSH	Homem que faz sexo com homem
HTLV	Vírus T- Linfotrópico Humano
IFN	Interferon
IFN-γ	Interferon gama
IL	Interleucinas
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeo
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo
IP	Inibidores da Protease
LT CD4+	Linfócitos T CD4+
LED	Ledispavir
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LPV	Lopinavir
MMP-9	Metaloproteinase de Matriz tipo 9
MS	Ministério da Saúde
NANBH	Hepatite não A não B
NK	Natural Killer
NS5B-NNI	Inibidor da proteína não estrutural 5 B não nucleosídeo

OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
R	Ritonavir
RAS	Genes substitutos associados à resistência
RBV	Ribavirina
RHZE	Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, e Etambutol
RNA- HCV	Ácido Ribonucleico do HCV
RNA- HCV 4	Ácido Ribonucleico do HCV com 4 semanas de tratamento
RVR	Resposta Viral Rápida
RTG	Raltegravir
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
RVS12	RVS 12 semanas após término do tratamento
RVS24	RVS 24 semanas após término do tratamento
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIM	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TDF	Tenofovir
TGF-β1	Fator de crescimento transformador beta 1
TGO	Aspartato aminotransferase
TGP	Alanina aminotransferase
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UETDI	Unidade Especial de Tratamento em Doenças Infecciosas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Aspectos Históricos do Vírus da Hepatite C (HCV)	1
1.2. Aspectos virológicos do HCV	1
1.3. História natural da infecção	3
1.4. Epidemiologia no mundo e no Brasil	5
1.5. Aspectos do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	6
1.6. Aspectos virológicos do HIV	7
1.7. Fases clínicas da infecção pelo HIV	8
1.8. Coinfecção HIV/HCV	11
1.9. Fisiopatologia do dano hepático pelo HIV	11
1.10. Fisiopatologia do dano hepático pelo HCV	12
1.11. Histórico do tratamento do HCV na população com HIV	13
1.12. Estadiamento da doença hepática	15
1.13. O tratamento da HCC na coinfecção	17
1.14. Falência ao tratamento com DAA e desenvolvimento de resistência	18
2. JUSTIFICATIVA	19
3. OBJETIVOS	20
3.1. Objetivo geral	20
3.2. Objetivos específicos	20
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
4.1. Casuística	21
4.1.1. Critérios de inclusão	21
4.1.2. Critérios de não inclusão/exclusão	21
4.2. Métodos	22
4.2.1. Cronograma de visitas	22
4.2.2. Avaliação da Resposta Viroológica Sustentada (RVS)	24

	X
4.2.3. Avaliação de efeitos adversos e tolerabilidade ao tratamento	24
4.2.4. Quantificação da carga viral e genótipo do HCV	25
4.2.5. Avaliação de mutações de resistência aos antivirais	25
4.2.6. Considerações estatísticas	26
4.2.7. Considerações éticas	26
4.2.7.1. Avaliação dos riscos e benefícios do estudo	26
5. RESULTADOS	28
5.1. Caracterização da amostra	28
5.2. Tratamento do HIV	30
5.3. Estágio da doença hepática	32
5.4. Efeitos Colaterais dos DAA	33
5.5. Adesão ao Tratamento com DAA	37
5.6. Quantificação do RNA-HCV com 4 semanas de tratamento	39
5.7. Exames Laboratoriais de seguimento	42
5.8. Resposta Viroológica Sustentada	47
6. DISCUSSÃO	48
7. CONCLUSÃO	55
8. REFERÊNCIAS	56
9. ANEXOS	61
Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP	61
Anexo 2 – Parecer à Defesa	65
10. APÊNDICES	66
Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	66

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos Históricos do Vírus da Hepatite C (HCV)

Os primeiros relatos sobre o HCV na literatura foram descritos em 1975, tratava-se de um vírus ainda não identificado que desencadeou hepatite associada a transfusão sanguínea em diversos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas de grande porte; esses pacientes não tinham anticorpos para hepatite por vírus B e por vírus A, daí a hepatite pelo vírus C, até então não identificada, ter levado o nome da hepatite não A não B (NANBH). A identificação genômica do vírus da NANBH ocorreu somente em 1988, graças ao desenvolvimento de técnicas de biologia molecular^{1, 2, 3}.

Após a clonagem parcial do vírus da hepatite C por Michel Houghton e colaboradores, foi possível comprovar que o HCV era o principal agente de NANBH associado à transfusão de sangue e, com isso, foi possível desenvolver um teste sorológico capaz de identificar o vírus em indivíduos infectados. Isso possibilitou realizar screening anti-HCV do sangue do doador, resultando em uma redução drástica nos casos de transmissão parenteral.

A história da pesquisa em hepatites virais se cruza com a história da ciência, pois grandes avanços foram decorrentes de práticas hoje abomináveis com pesquisa em cobaias humanos^{4, 5}.

1.2. Aspectos virológicos do HCV

O genoma foi clonado pela primeira vez em 1988 e cultivado em cultura de células T humanas. Por meio da técnica de hibridização, foi possível demonstrar que o vírus estava relacionado à família Flaviviridae. Isso possibilitou a criação dos primers baseado na sequência de nucleotídeos dos clones de cDNA do HCV e na realização da amplificação do RNA viral pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR).

Quadro 1. Atualização taxonômica do HCV⁶.

Taxonomia	
Linhagem	Riboviria
Reino	Orthonavirae
Filo	Kitrinoviricota
Classe	Flasuviricetes
Ordem	Amarillovirales
Família	Flaviviridae
Gênero	Hepacivirus
Espécie	Hepacivirus C

O genoma do HCV é 9.6 kilobases positivo, sendo constituído por uma fita simples de RNA, que codifica 3011 aminoácidos e dá origem a 10 produtos gênicos individuais que consistem em: 3 proteínas estruturais (proteína do core/núcleo e glicoproteínas do envelope E1 e E2) e 7 proteínas não estruturais (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B). Esses 10 produtos participam do processamento proteolítico pós tradução e da replicação do material genético do HCV. São conhecidos 7 genótipos que se diferenciam entre si de 31 a 33% a nível do nucleotídeo, comparado com 20 a 25% de diferença entre os subtipos^{7, 8}.

Figura 1. Estrutura da fita aberta do genoma viral simplificado.

Legenda: RNA de fita simples com a 5' e a 3' regiões não traduzidas. Proteínas estruturais em roxo, proteínas não estruturais em azul. Dentro das caixas estão os 10 produtos gênicos. Triângulos vermelhos: proteases que participam da clivagem e formação dos produtos gênicos. Cys Prot: NS2/NS3 cisteína protease; Ser Prot: NS3 serina protease; NS3 helicase; RdRP: NS5B RNA-dependente da RNA polimerase; aa: posição dos aminoácidos; nt: posição do primeiro e último nucleotídeo; ARFP, HVR1, V3: são regiões variáveis do genoma.

Fonte: Adaptado de Bennet, Dolin, Blaser⁹ (2014, p.1905).

Apesar da diversidade genômica do vírus, todos os genótipos compartilham um complemento idêntico de genes colineares de tamanho semelhante ou idêntico na fita aberta.

As regiões mais conservadas do genoma do HCV é a 5' região não traduzida e as terminais 99 bases da 3' região não traduzidas. A sequência de aminoácidos inferida do gene central também é relativamente invariável entre os genótipos. A maior variação no genoma do HCV ocorre na região do E2. A maioria dos ensaios de genotipagem são geralmente baseados na análise de sequência do segmento 5' região não traduzida. Embora esta região seja altamente conservada, o conjunto de polimorfismos já conhecidos prediz o genótipo¹⁰.

Cada genótipo do HCV compreende diversas variações que se diferenciam entre si por 20 até 25% de modificações nos nucleotídeos. Essas variantes são chamadas de subtipos. Existe a possibilidade de recombinantes genéticos entre os subtipos ou entre os genótipos, como as variáveis recombinantes 1a/1b. A importância em conhecer os genótipos e subtipos está interligada na resposta e na duração do tratamento, e contribui para o entendimento da epidemiologia global.

1.3. História natural da infecção

O HCV tem a predileção por infectar os hepatócitos, sendo o homem o único reservatório de importância epidemiológica. As vias de transmissão são: a percutânea, parenteral, sexual, vertical (mãe para feto), e o compartilhamento de utensílios e objetos contaminados. Portanto, há risco em procedimentos estéticos, médicos, odontológicos, diálise, compartilhamento de objetos para uso de drogas injetáveis e/ou inaláveis e transfusão de sangue e hemoderivados, esta última sendo muito rara atualmente.

O período de incubação varia de 15 a 150 dias, já o período de transmissibilidade é ainda maior, de uma semana antes do início dos sintomas até enquanto apresentar carga viral detectável no sangue (Figura 2).

Figura 2. Estágio clínico, comportamento viral e sorológico da HCC.

Fonte: Bennet, Dolin, Blasser¹¹ (2014, p.1443).

Fases da infecção:

- Hepatite aguda/fase aguda: Pouco frequente (15%). Ocorre após o contágio, podendo cursar com: icterícia, dor abdominal, alteração das enzimas hepáticas, prostração, febre, raramente evolui para hepatite fulminante.
- Portadores assintomáticos: esta fase tem baixa replicação viral e pouca alteração histológica no estudo do fígado. Não cursa com sintomas, e frequentemente é descoberta através de campanhas de rastreio, durante doação de sangue ou exames de pré-natal. Os portadores crônicos apresentam-se como reservatório, tendo importante papel na transmissão e perpetuação da endemia.
- Hepatite crônica pelo vírus C (HCC): casos nos quais o vírus permanece se replicando no hospedeiro após 6 meses do contágio. Aproximadamente 75-85% dos pacientes infectados pelo HCV evoluem para HCC. Esses indivíduos apresentam sinais histológicos de atividade da doença e alta replicação viral. Podem ou não apresentar sintomas. Apresentam maior propensão para uma

evolução para cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular (CHC). A HCC ainda é a maior causa de carcinoma hepatocelular (CHC) no mundo¹².

- Insuficiência Hepática/Cirrose hepática: fase final e irreversível da doença hepática, caracterizada por exuberantes alterações clínicas e comprometimento importante da função hepática, com alterações em exames bioquímicos, e imaginológicos. Nesta fase os pacientes apresentam-se bastante sintomáticos, com prejuízo na qualidade de vida e com alta morbimortalidade.
- Carcinoma Hepatocelular (CHC): É a neoplasia primária do fígado mais comum, sendo a 3ª causa de morte por todas as neoplasias no mundo. Está associada à cirrose hepática, com a taxa de incidência anual de CHC de 2-8%, quando relacionada ao HCV.

1.4. Epidemiologia no mundo e no Brasil

Estima-se que existam 71 milhões de pessoas com HCC no mundo. Somente em 2015, houve cerca de 1.75 milhões de casos novos e aproximadamente 399.000 óbitos em 2016 por complicações da infecção do HCV. A maior prevalência da infecção é encontrada no oeste do mediterrâneo (2,3%) e na Europa ocidental (1,5%), segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). O Genótipo 1 é o mais prevalente (46%). Dentre eles, 22% são subtipo 1b, seguido pelos genótipos: 3 (22%), 2 e 4 (13% cada). Há uma distribuição diferente dos genótipos nas diferentes regiões do globo¹³.

O Ministério da saúde do Brasil (MS) estima que 1 milhão de brasileiros tenham tido contato com o HCV e, destes, 700 mil tenham desenvolvido HCC, sendo elegíveis para o tratamento. Com o objetivo de melhorar a sensibilidade do diagnóstico, em 2015, o MS modificou a definição de casos de HCC, passando a recomendar a notificação nos casos de positividade dos testes sorológicos anti-HCV ou moleculares RNA-HCV (antes disso a

notificação epidemiológica dava-se com pelo menos 2 testes positivos). Entre 1999 e 2019 foram notificados 384.284 casos no Brasil com pelo menos um teste reagente. Destes, 51,3% ocorreram no sudeste, 31,5% no sul, 8,3% no nordeste, 4,7% no norte e 4,2% no centro-oeste¹⁴.

Assim como no mundo, o genótipo 1 é o mais prevalente no Brasil, seguido pelo genótipo 3, com pequenas variações proporcionais nas diferentes regiões – sendo o genótipo 2 frequente no centro-oeste (11%), enquanto o genótipo 3 é mais comum na região sul (43%)¹⁵. Desde 2015, o MS incorporou na lista de medicamentos distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) os antivirais de ação direta (DAA), com potencial de cura maior que 90%.

A estimativa é que só em 2016 os gastos anuais com cirrose descompensada foram de US\$ 3340 (por paciente ao ano), e CHC foi de US\$ 5886 (por paciente ao ano) no Brasil. Em 2018, a OMS lançou um plano para a erradicação da HCC até 2030 no mundo e, para que o Brasil atinja esta meta, foram propostos modelos matemáticos que estimaram que será necessário testar 30.000.000 de brasileiros (sendo 6.000.000 da população de risco) até 2025, e que os custos diretos e indiretos do tratamento poderão ser até 7 vezes menores do que se prevê no cenário atual, tornando-se um investimento com retorno financeiro para o país, que poderia se dar em 2025. Mas, para que isso seja possível, é necessário investir em testagem em massa, conscientização, diagnóstico precoce e tratamento¹⁶.

1.5. Aspectos do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

Os primeiros casos de uma síndrome da imunodeficiência de células T adquirida foram reportados em 1981 em homens que faziam sexo com homens (HSH) previamente hígidos nos estados norte-americanos da Califórnia e Nova Iorque, e associava-se ao surgimento de patologias oportunistas (pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, sarcoma de kaposi, mucosite por cândida) em pacientes não submetidos a tratamento imunossupressor.

Em um primeiro momento, associou-se essa síndrome à infecção por citomegalovírus (CMV) muito embora a apresentação clínica nesses pacientes diferenciava-se muito da história natural da infecção em adultos, pois cursava com uma imunossupressão importante e crônica. Neste contexto, surgiu a hipótese de que esta nova condição pudesse ter caráter transmissível¹⁷.

Em 1983, o vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1) foi isolado pela primeira vez através de técnica para identificação de antígenos de superfície e, como apresentava algumas características próprias ao vírus da leucemia de células T humanas (HTLV), inicialmente ganhou o nome de HTLV-2. Em 1986, foi isolado, em um paciente senegalês, antígenos para um novo vírus, que levou o nome de HIV-2 (naquela ocasião era chamado de HTLV-4). Apesar do nome, o HIV-2 é um vírus com mais de 55% de diferenças no seu genoma em relação ao HIV-1, e também é menos infeccioso e menos agressivo^{18, 19, 20, 21}.

1.6. Aspectos virológicos do HIV

O HIV-1 e HIV-2 são retrovírus da família dos *Retroviridae*, gênero *Lentivirus*. São vírus envelopados, diplóides, de fita simples e de sentido positivo, com um DNA intermediário (um próvirus). Tem predileção pelos receptores CD4 dos linfócitos T (LT CD4+), mas também infecta macrófagos/monócitos e outras células imunes (Figura 3).

Figura 3. Estrutura do HIV (simplificado).

Fonte: Adaptado de Bennet, Dolin e Blasser²² (2014, p.1504).

Quadro 2. Atualização taxonômica do HIV²³.

	Taxonomia
Linhagem	Riboviria
Reino	Paranarvirae
Filo	Artverviricota
Classe	Revtraviricetes
Ordem	Orterviraes
Família	Retroviridae
Subfamília	Orthoretrovirinae
Gênero	Lentivirus
Espécie	Vírus da Imunodeficiência Humana

No HIV-1 (que corresponde a mais de 95% de todas as infecções) existem 4 grupos: M, N, O, P. O grupo M é o responsável pela epidemia global e tem 9 subtipos: A, B, C, D, F, G, H, J, K. As diferenças entre os subtipos ocorrem na sequência de aminoácidos, habitualmente entre 8-17%, mas pode ultrapassar 30-40% dependendo da região genômica analisada²⁴.

1.7. Fases clínicas da infecção pelo HIV

As fases clínicas da infecção pelo HIV podem ser divididas da seguinte maneira:

Síndrome retroviral aguda/infecção primária: Ocorre nas primeiras 4 semanas após a infecção e corresponde a uma resposta hiperimune do organismo com a alta replicação viral nos linfócitos T. Pode cursar com manifestações como adenomegalia, febre, faringoamigdalite, ou como lesões cutâneas, cefaleia, sintomas gastrointestinais. É autolimitada e lembra um quadro gripal ou uma mononucleose símile (síndrome mononucleose-like). Está presente em 70-85% das infecções pelo HIV, mas, como os sintomas são inespecíficos e autolimitados, pode não ser diagnosticado nesta fase.

Fase de latência: Corresponde a uma fase com pouco ou nenhum sintoma, que pode perdurar por 5 a 10 anos do contágio, na grande maioria dos casos. Há uma estabilização dos linfócitos T e carga viral baixa.

SIDA: Síndrome da imunodeficiência do adulto, ocorre com manifestações constitucionais como: fadiga, perda ponderal inexplicada, e frequentemente se associa com doenças oportunistas (doenças definidoras de SIDA). Nessa fase, os linfócitos T estão muito reduzidos (frequentemente abaixo de 200 cél/ul), e a replicação viral é muito alta. É uma fase crônica, progressiva e irreversível, com letalidade próxima a 100%, se não tratada.

Figura 4. Estágios clínicos e imunológicos da infecção pelo HIV.

Fonte: Bennet, Dolin e Blasser²⁵ (2014, p.1544).

Em 1993, o Center for Disease Control and prevention (CDC) propôs um sistema de classificação da infecção pelo HIV, considerando o status imunológico com a quantificação do LT CD4+ e a presença de manifestações clínicas, muitas vezes definidora de SIDA.

Embora atualmente em desuso, este sistema de classificação considera casos de SIDA todos os pacientes que se enquadrem em uma das classificações: A3, B3, C1, C2, C3²⁶.

Quadro 3. Sistema de Classificação da infecção pelo HIV, adaptado do CDC (1993).

Categoria	Perfil	Manifestações
A	Indivíduos com sorologia positiva para HIV sem apresentar sintomatologia	<ul style="list-style-type: none"> - Infecção assintomática pelo HIV - Linfadenopatia generalizada persistente - Infecção aguda pelo HIV
B	Indivíduos com sorologia positiva para HIV e com infecções oportunistas ou sintomas atribuídos à SIDA	<ul style="list-style-type: none"> - Angiomatose bacilar - Candidíase orofaríngea - Candidíase vulvovaginal persistente, frequente ou de difícil tratamento - Displasia cervical/ carcinoma in situ - Sintomas constitucionais (febre, perda de peso, diarreia) por mais de 1 mês - Leucoplasia pilosa oral - Herpes zoster (2 ou mais episódios ou envolvimento de mais de 1 dermatomo) - Púrpura trombocitopênica idiopática - Listeriose - Doença inflamatória pélvica (especialmente abscesso ovariano) - Neuropatia periférica
C	Doenças definidoras de SIDA prévia ou atualmente	<ul style="list-style-type: none"> - Candidíase esofágica, traqueobrônquica - Criptococose extrapulmonar - Câncer cervical uterino - Retinite, Hepatite por CMV - Herpes simples mucocutâneo com mais de 1 mês - Histoplasmose disseminada - Isosporíase crônica - Micobacteriose atípica - Tuberculose pulmonar ou extrapulmonar - Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> - Pneumonia recorrente (mais de 2 episódios em 1 ano) - Bacteremia recorrente por salmonela - Toxoplasmose cerebral - Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva - Criptosporidiose intestinal crônica - Sarcoma de Kaposi - Linfoma de Burkitt imunoblástico ou primário do cérebro - Encefalopatia pelo HIV - Síndrome consumptiva pelo HIV
Categoria	Contagem de LT CD4+	
1	≥ 500 cél/ml	
2	200- 499 cél/ml	
3	< 200 cél/ml	

Fonte: Adaptado de CDC²⁶ (1992).

1.8. Coinfecção HIV/HCV

A OMS estima que 2.75 milhões de pessoas no mundo sejam portadoras do HIV e HCV. No Brasil, dados epidemiológicos do período de 2007 a 2019 demonstraram que 8,8% do total das notificações de HCV apresentavam coinfecção com HIV, pois ambas as infecções compartilham das mesmas vias de contaminação²⁷.

O HCV tem predileção por hepatócitos, enquanto o HIV infecta células imunes como os LT CD4+ e os monócitos/macrófagos. Estudos experimentais, no entanto, evidenciaram que o HIV pode infectar primariamente células hepáticas, e tem potencial de replicar-se no interior dos hepatócitos, das células estreladas (HSC), e das células de Kupffer. Isto ocorre porque os hepatócitos compartilham dos mesmos co-receptores de superfícies, sendo os principais: CD4 (em menor quantidade), CXCR4 e CCR5. Esses co-receptores são as principais vias de entrada do material genético do HIV nas células hepáticas. O mecanismo pelo qual a coinfecção HIV/HCV acelera a lesão hepática, quando comparado aos monoinfectados, ainda é incerto. No entanto, estudos in vitro demonstraram que proteínas do envelope do HCV estimulam a produção da interleucina 8 (IL-8) em maior grau quando expostas conjuntamente à proteína de superfície glicoproteína 120 (Gp120) (presente no HIV). A IL-8 é uma das principais citocinas pró-inflamatórias e é mediadora da fibrose hepática. Ambos os vírus produzem um efeito de cooperação para o aumento de IL-8, quando presentes simultaneamente, mesmo quando a replicação do HIV está controlada pelas medicações antirretrovirais (ARV)^{28, 29}.

1.9. Fisiopatologia do dano hepático pelo HIV

O principal modo pelo qual o HIV causa a fibrose hepática efetua-se da seguinte forma: proteínas virais como a Gp120 do HIV interagem com co-receptores de membrana celular dos hepatócitos e células estreladas hepáticas, culminando em indução de citocinas

pró-inflamatórias, aumento da produção de matriz celular, e redução da sua degradação pelos hepatócitos que sofrem apoptose, levando à perpetuação do mecanismo de fibrinogênese hepático. Outros mecanismos indiretos pelos quais o HIV causa fibrose hepática são³⁰:

- Ativação de algumas células imunes e quimiotaxia, com proliferação destas no parênquima hepático (células de Kupffer, monócitos, macrófagos, células T);
- Desregulação de citocinas pró-inflamatórias (aumento de TNF- α , IL-1, ROS, e redução de: IFN- γ);
- Deficiência de células LT CD4+, e células dendríticas (DC);
- Alteração de barreira da mucosa intestinal, causando translocação microbiana;
- Efeitos adversos dos ARV: dislipidemia, resistência à insulina, hepatotoxicidade.

Modelos animais sugerem que fármacos antagonistas do Receptor CC-quimiocina tipo 5 (CCR5), usados no tratamento do HIV, reduziram a secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, MMP-9, TGF- β 1 e, dessa maneira, reduziram sobremaneira a fibrose hepática, a tumorigênese, e a mortalidade, quando comparados ao grupo de controle, inferindo um importante papel dessas citocinas na lesão hepática permanente.

Antagonistas CCR5 também reduziram a apoptose celular e protegeram o fígado contra fibrose, pois reduziram os radicais livres de oxigênio intracelulares que induzem a morte celular, sugerindo que o co-receptor CCR5 possa estar envolvido na patogênese do carcinoma hepatocelular³¹.

1.10. Fisiopatologia do dano hepático pelo HCV

A fibrose hepática ocorre devido a uma desregulação entre o estímulo para produção de matriz celular e a redução da sua metabolização. As causas para a desregulação podem se dar por diversos fatores estressores como: infecção por microrganismos, uso abusivo de substâncias nocivas, acúmulo de radicais livres, medicamentos ou dieta. A principal célula

envolvida na produção de matriz extracelular é a célula estrelada hepática (HSC), e ela é ativada por sinalizadores químicos, isto é, citocinas produzidas por células imunes (Linfócitos, macrófagos) após um fator estressor. No entanto, alguns sinalizadores são capazes de controlar as HSC, como é o caso das células Natural Killer (NK), porém o HCV inibe as NK. Além dessa via, o HCV infecta hepatócitos que ativam citocinas pró-inflamatórias, tais como: fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL)^{32, 33}.

1.11. Histórico do tratamento do HCV na população com HIV

Durante mais de 2 décadas, a opção para tratamento da HCC foi a combinação de interferon (IFN) com ou sem ribavirina (RBV). Os interferons são um grupo de medicamentos parenterais com muitas contraindicações ao uso (como doenças psiquiátricas não controladas e anemia) e efeitos adversos importantes (psicoses, agravamento de doenças psiquiátricas, anemia ou citopenias, intolerâncias gastrointestinais), além de haver baixa resposta curativa quando envolvia os genótipos 1 e 4, a carga viral do HCV elevada (>600.000 UI/ml), transaminases normais ou pouco elevadas, e coinfetados com HIV, especialmente nos pacientes com SIDA. Cerca de 25% dos pacientes coinfetados que iniciavam tratamento com IFN necessitavam descontinuar precocemente as medicações por razões médicas (efeitos colaterais, interações medicamentosas, não resposta, falha na adesão)^{34, 35, 36, 37, 38}.

Figura 5. Evolução da eficácia do tratamento do HCV (RVS%) (população não coinfetada).

Fonte: Adaptado de US Food and Drug Administration³⁹ (2011).

Em 2011 surgiram as primeiras drogas antivirais de ação direta (DAA) contra o HCV, que atuam inibindo proteínas virais específicas. Em dezembro de 2013 o órgão regulador norte americano: Food and Drug Administration (FDA) aprovou a primeira medicação da classe, o Sofosbuvir. Essas medicações revolucionaram a história natural da HCC^{40, 41, 42}.

Atualmente são 13 substâncias pertencentes a 4 classes de DAA aprovadas pelo FDA e autoridades europeias. São elas:

- 1) Inibidor da polimerase NS5B análogo de nucleotídeo: Essa pró-droga sofre metabolização de primeira passagem no fígado, quando é transformada na molécula ativa pelos hepatócitos. Essa molécula é análoga à polimerase NS5B do HCV e compete pelo mesmo sítio de ligação na célula hepática, inibindo a replicação do RNA viral. O representante desta classe é o Sofosbuvir: medicação pan-genotípica com alta potência, alta barreira de resistência e ótima tolerabilidade, com baixos efeitos colaterais⁴³.

- 2) Inibidor da polimerase NS5B não nucleosídeo (NS5B -NNI): esta classe tem apenas 1 medicação e restrita ao genótipo 1 e apresenta baixa barreira para resistência (dasabuvir).
- 3) Inibidores da proteína NS5A: Essas medicações inibem a fosforilação da proteína não estrutural 5A que participa da amplificação do genoma viral e, com isso, agem bloqueando a replicação viral. As medicações dessa classe têm ação pan-genotípica e baixa interação medicamentosa, mas a barreira de resistência varia de acordo com as 6 drogas aprovadas desta classe (são elas: Daclatasvir, Ledispavir, Ombitasvir, Elbasvir, Velpatasvir, Pibrentasvir).
- 4) Inibidores da Protease NS3/4A foi a primeira classe a ser desenvolvida. Tem baixa barreira de resistência especialmente em monoterapia, muitas interações medicamentosas, e são metabolizados pela via do Citocromo P450, podendo ter efeitos colaterais hepáticos (ex: Bocaprevir, Telaprevir, Simeprevir). Já estão na segunda geração de drogas, no entanto, há diferença de eficácia entre os genótipos.

1.12. Estadiamento da doença hepática

É realizado em todos os pacientes com HCC a fim de determinar o grau de acometimento hepático e o melhor tratamento para o caso. Atualmente existem 3 eixos de estadiamento:

- 1) Invasivo: Feito através do procedimento de biópsia hepática. Ainda é o padrão-ouro para o estadiamento da doença hepática e pode ser útil para avaliar outras doenças hepáticas, como a doença gordurosa, a hemossiderose, entre outras. O método de classificação mais utilizado é o METAVIR, que avalia a atividade inflamatória (A), que é medida por quatro níveis (A0, A1, A2, A3) - sendo o A3 o nível mais avançado de inflamação - associado com o grau de fibrose (F) do órgão

(F0, F1, F2, F3, F4) - sendo F0 sem fibrose detectada e F4 grau máximo (sinônimo de cirrose). Não está indicada nos casos de hepatite C aguda e não é obrigatória para os pacientes com hepatite crônica pelo vírus C. Requer estrutura física e equipe treinada, tem como barreiras o número limitado de amostras e a dificuldade técnica. A complicação mais frequente no pós-procedimento é o sangramento, na maioria das vezes limitado.

- 2) Não invasivo: Mede a elasticidade do parênquima hepático, sendo chamado de elastografia hepática. É um método não invasivo, pode ser realizado por diferentes técnicas e aparelhos (ultrassom convencional, fibroscan, ou ressonância magnética). Os mais utilizados no serviço de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) são o Fibroscan e a elastossonografia com ARFI (que consiste na avaliação da propagação de um pulso acústico no tecido analisado). Esses métodos não invasivos têm a vantagem de poder avaliar uma área maior do que a da biópsia hepática, mas tem limitações como alta atividade necroinflamatória, obesidade, congestão hepática e ascite, e valores de referência distintos. Por isso, recomenda-se a associação de métodos para melhor acurácia⁴⁴,
45.

- 3) Biomarcadores: Apresentam boa especificidade, mas baixa sensibilidade. Não é ideal para pacientes coinfectados pelo HIV, uma vez que outros fatores podem interferir no resultado, superestimando o grau de comprometimento hepático.
- 4) Clínico/laboratorial: método muito limitado, mas de fácil utilização. Seu uso é exclusivo para os casos avançados, em que apresentam manifestações clínicas. Deve ser utilizado em conjunto (ex: CHILD-PUGH, APRI), possui alto valor

preditivo positivo para os casos de insuficiência hepática, mas tem baixa sensibilidade nos casos de doença moderada (Quadros 4 e 5).

Quadro 4. Índices para prognóstico e estadiamento da doença hepática.

APRI: Índice de relação aspartatoaminotransferase (TGO) sobre plaquetas.

a)

$$APRI = \frac{\text{Valor de TGO}}{\text{Limite Superior de TGO (UL/L)}} \times 100$$

FIB-4: Fibrosis-4.

b)

$$FIB-4 = \frac{\text{Idade em Anos} \times \text{TGO (UL/L)}}{\text{Contagem de plaquetas (10}^9\text{)} \times \sqrt{\text{TGP (UL/L)}}}$$

1.13. O tratamento da HCC na coinfeção

O tratamento está indicado em todos os pacientes coinfectados com HIV, independente do estágio da doença. Nos pacientes em que o diagnóstico das patologias é simultâneo, deve-se iniciar, primeiramente, a terapia antirretroviral (TARV), objetivando

carga viral indetectável do HIV e, após, iniciar o tratamento da hepatite C, atentando-se para potencial interação medicamentosa entre os fármacos. No entanto, pacientes com CD4 elevado ($CD4 > 500$ cel/ μ l), sem imunodeficiência e doença hepática grave ou descompensada, devem ser avaliados caso-a-caso, podendo-se iniciar os DAA e postergar os ARV, evitando interações medicamentosas⁴⁷.

Os esquemas de tratamento disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) dependem da idade do paciente, do genótipo e do estadiamento da doença hepática. Unanimemente todos os coinfectados devem receber ao menos 12 semanas de tratamento com os DAA, podendo-se prorrogar este tempo, a depender do genótipo e do estágio da doença hepática, e/ou histórico de falhas aos tratamentos anteriores.

1.14. Falência ao tratamento com DAA e desenvolvimento de resistência

Uma situação ainda rara, porém crescente e preocupante, é a aquisição de genes de resistências ou mutações. Durante a fase de alta replicação viral do HCV, o vírus pode acumular genes substitutos associados à resistência (RAS), antes do início do tratamento. Os DAA podem realizar uma pressão seletiva àquelas cepas que acumularam genes de resistência, especialmente relacionados à proteína NS5A. O acúmulo de variantes associadas à resistência aumentam a chance de falência ao tratamento. Alguns estudos trouxeram uma prevalência de falência do tratamento em torno de 16%, destas 1,5% não apresentavam alterações/ mutações genéticas, e o restante (14,5%) apresentavam RAS. A presença dessas falhas antecedeu a exposição ao tratamento. A presença de falhas nas proteínas NS5B e NS3 não teve impacto na resposta ao tratamento. A falência no tratamento teve relação com esquemas mais curtos das medicações inibidoras de NS5A (como ledispavir)⁴⁸.

2. JUSTIFICATIVA

Os antivirais de ação direta (DAA) possuem taxas de cura que podem chegar a mais de 95% dependendo do genótipo do HCV e do estágio da doença hepática. Os estudos de custo-efetividade realizados pelo Ministério da Saúde em 2015 evidenciaram que o gasto por paciente/tratamento seria em torno de R\$ 30.000,00 para 12 semanas de tratamento em genótipo 1, podendo dobrar nos pacientes com cirrose ou indicação de 24 semanas de duração do tratamento. Estes gastos são inferiores aos gastos com terapia tripla baseada em interferon peguilado, que já estavam incorporados ao SUS, enquanto pacientes com falência hepática e necessidade de transplante hepático tem estimativa de gastos médio em torno de R\$ 70.500,00 por paciente no primeiro ano de transplante hepático, em 2011. O Carcinoma hepatocelular (CHC) é outra complicação grave e onerosa e que tem como a principal causa (54%) a HCC, a média etária da população atingida é de 54 anos (população economicamente ativa) sendo o terceiro câncer mais frequente no homem, e o terceiro mais letal no Brasil, gerando um custo elevado ao Sistema único de Saúde (SUS). Para título de comparação: o custo de apenas uma medicação para o tratamento do CHC em estágio avançado (Sorafenibe) é de aproximadamente R\$ 40.000,00 para uma sobrevida livre de progressão de doença de 5,5 meses. Em sendo assim, levando-se em consideração a alta prevalência do genótipo 1 no nosso meio, e consequente alta chance de cura da HCC com os DAA, e seu potencial efeito para a prevenção de cirrose, CHC, e transplante hepático este estudo é importante para avaliação dos resultados da incorporação dessas medicações no SUS e relevante para debates futuros sobre o tema^{58,59,60}.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do uso da associação dos antivirais de ação direta (DAA) no tratamento de pacientes com hepatite C crônica (HCC) e portadores de infecção pelo vírus HIV do ambulatório de hepatites e imunodeficiência (AHID) de um hospital universitário de nível terciário de complexidade.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a taxa de resposta virológica sustentada (RVS) entre pacientes coinfectados HIV/HCV tratados com DAA.
- Avaliar a prevalência basal das mutações de resistência entre pacientes coinfectados HIV/HCV que não apresentarem RVS.
- Avaliar a incidência de mutação da proteína NS5A e da polimerase RNA dependente NS5B após o tratamento para aqueles indivíduos que não apresentarem RVS.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Casuística

Estudo observacional prospectivo, conduzido com pacientes adultos portadores da coinfeção HIV/HCV que fazem acompanhamento no Ambulatório de Hepatites e Imunodeficiência (AHID) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP – USP). O tamanho amostral foi determinado por critério de conveniência e levando em consideração o número de pacientes em seguimento no serviço (estimado em 80). Toda a população atendida no AHID foi convidada a participar do estudo, independente do sexo e genótipo do HCV, desde que preenchidos os critérios de inclusão.

4.1.1. Critérios de inclusão

- Ter idade superior a 18 anos;
- Ter diagnóstico de HCC pela positividade do teste sorológico (anti-HCV) e confirmado pela pesquisa sérica de RNA-HCV;
- Ter diagnóstico de infecção pelo HIV pela positividade do teste sorológico ELISA de triagem e confirmado por teste *western blot*;
- Estar disposto a realizar o tratamento da hepatite C com o esquema preconizado no Brasil, que consiste na associação de 2 antivirais de ação direta;
- Ter concordado, após consentimento livre e esclarecido, em participar do estudo.

4.1.2. Critérios de não inclusão/exclusão

- Insuficiência renal crônica, com clearance de creatinina < 30 ml/minuto;

- Gestantes;
- Incapacidade de compreender o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2. Métodos

Os pacientes elegíveis foram convidados a participar do estudo. A duração do tratamento medicamentoso variou entre 12 e 24 semanas, dependendo do estágio da doença hepática e do genótipo. O esquema de tratamento preconizado é composto de dois DAA, em associação ou não com Ribavirina, de acordo com as diretrizes nacionais publicadas em 2016 e atualizadas em 2018, através do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília :Ministério da Saúde, 2018”. As medicações eram solicitadas pela equipe médica assistente, disponibilizadas pelo SUS e distribuídas pela farmácia de alto custo, seguindo fluxo independente do estudo⁴⁹.

4.2.1. Cronograma de visitas

As visitas previstas no estudo coincidiram com as consultas de seguimento ambulatorial dos pacientes, seguindo as recomendações do MS. As informações referentes à eficácia do tratamento, segurança e tolerabilidade foram coletadas dos registros médicos e laboratoriais da rotina e independentes do estudo, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Seguimento do estudo.

Etapa	Avaliação Clínica	Coleta de exames bioquímicos	Coleta de exames de RNA-HCV
Visita Pré-tratamento	♦	♦	♦
Início de tratamento	♦		
2-3 semanas do início dos DAA*	♦	♦	
1º mês	♦	♦	♦
2º mês	♦	♦	
3º mês do tratamento	♦	♦	♦
12 semanas após término	♦		♦
24 semanas após término	♦		♦

* Pacientes em uso de RBV. Nos casos dos pacientes que realizaram tratamento por 24 semanas, os retornos continuaram mensais, com coleta de exames bioquímicos, mas sem necessidade de RNA-HCV além daqueles já listados acima.

Consultas extras foram realizadas conforme demanda e/ou avaliação individualizada pelo médico assistente.

Realizou-se a coleta de amostra de sangue para avaliação de mutações de resistência no período pré-tratamento (exame exclusivo para o estudo) para todos os participantes, com o intuito de realizar pós-tratamento naqueles que não atingiram Resposta Virológica Sustentada 24 semanas após término do tratamento (RVS24). A coleta desses exames foi realizada durante as consultas habituais de acompanhamento, conforme especificado:

- Visita basal (antes do início do tratamento): Corresponde à coleta dos exames de avaliação ambulatorial pré-tratamento.
 - Apresentação detalhada do estudo e do termo de consentimento;
 - Para os que concordarem em participar, será coletada amostra sanguínea com quantidade aproximada de 8,5 ml.
- Visita Final (24 semanas após o final do tratamento): Corresponde à coleta dos exames de controle após o final do tratamento. A quantificação do RNA do HCV nesta data define se o paciente apresentou resposta ao tratamento (RVS).
 - Avaliação clínica e laboratorial;

- Coleta amostra sanguíneas com quantidade aproximada de 8,5 ml apenas quando o participante não apresentasse RVS.

As sobras das amostras biológicas foram descartadas logo após a análise laboratorial, não sendo armazenadas para estudos futuros.

4.2.2. Avaliação da Resposta Viroológica Sustentada (RVS)

Definiu-se RVS como a coleta da carga viral pelo método de PCR-RT com a dosagem sérica do RNA-HCV indetectável ou abaixo do limite de detecção do método, que é de 12UI/mL, 24 semanas após a última dose das medicações.

4.2.3. Avaliação de efeitos adversos e tolerabilidade ao tratamento

A avaliação dos efeitos adversos foi realizada através da verificação das anotações em prontuário médico coletadas pelos médicos assistentes durante as consultas e dos resultados de exames laboratoriais. A avaliação laboratorial incluiu: hemograma com contagem de plaquetas, hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos; dosagem sérica de creatinina, TGO, TGP, ureia. Tais exames são preconizados, pelas diretrizes nacionais, para a monitoração do tratamento da hepatite C. Exames da função hepática como tempo de protrombina, albumina e bilirrubina, também foram realizados ao menos no pré-tratamento (sendo necessário para a solicitação da medicação) e conforme indicação individual nos pacientes com doença hepática terminal independente do estudo. A avaliação e manejo dos efeitos adversos ocorreram continuamente durante o tratamento, mesmo em consultas não previstas no estudo.

4.2.4. Quantificação da carga viral e genótipo do HCV

O diagnóstico de HCC foi definido pela positividade da pesquisa sérica de anticorpos da classe da imunoglobulina G (IgG) anti-HCV pela metodologia imunoenzimática (ELISA) utilizando kits comerciais de marca Abbott[®]. O diagnóstico foi confirmado pela detecção de RNA do vírus C (RNA-HCV), no sangue periférico, através da determinação quantitativa (AMPLICOR[®], ROCHE *Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany*), pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR). Para a determinação do genótipo do HCV foi empregado o teste imunoblot em tiras (*INNO-LiPA HCV II, Innogenetics, Belgium*). O método baseia-se na hibridização, com sondas específicas contra os genótipos 1, 2, 3, 4 e seus subtipos, de produtos transcritos e amplificados pela técnica de PCR em tempo real (RT-PCR). Ressalta-se que estes exames fazem parte da avaliação pré-tratamento e são habituais dos pacientes, independentemente do estudo. Além dos exames já citados, foi realizado RNA-HCV 4 semanas após o início do tratamento (RNA-HCV4) e 12 semanas após o início do mesmo (final de tratamento) exclusivamente para fins do estudo.

4.2.5. Avaliação de mutações de resistência aos antivirais

A sequência de pares de bases da região NS3 dos HCV foi amplificada através de técnica previamente descrita⁵⁰. O RNA extraído foi transcrito para c-DNA e amplificado por técnica de PCR em tempo real (RT-PCR). Os produtos foram purificados usando o kit ExoSAP-IT PCR Clean-up (Affymetrix, Cleveland, OH, USA) e submetido a eletroforese no sequenciador de DNA. Os nucleotídeos foram traduzidos em aminoácidos para a análise da presença das seguintes substituições, que conferem resistência aos inibidores de protease: T54A/S, V36A/M, V55A, Q80K/R, R155K/T, A156S/T/V, D168A/V/E/T. Para avaliar as mutações de resistência aos inibidores da NS5A (Daclatasvir) foram consideradas as seguintes substituições: M28T/V, Q30E/H/R, L31F/M/V, Q54N, P58G/D e Y93C/H/N. Por fim, as

mutações de resistência para os inibidores da polimerase NS5B foram consideradas as seguintes substituições: L159F, S282T/G/C/R, C316N, L320F e V321A.

4.2.6. Considerações estatísticas

A estimativa do tamanho amostral de 80 participantes foi definida por conveniência, considerando-se o número de pacientes em seguimento no serviço.

Os dados das variáveis qualitativas foram descritos através de frequências absolutas e percentuais, enquanto que para as variáveis quantitativas foram calculadas medidas resumo, como média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo.

Para estimar as razões de prevalência (RP) brutas e ajustadas foi utilizado o modelo de regressão log-binomial simples e múltiplo, dado que a resposta era binária (RNA-HCV 4 semanas de tratamento = maior que 12 ou menor que 12 UI/ml). Tais estimativas foram realizadas com o auxílio do software SAS 9.2 (The SAS System for Windows. Release 9.2. SAS Inst., Cary, NC. 2011). Para todas as comparações adotou-se um nível de significância de 5%⁵¹.

4.2.7. Considerações éticas

O projeto de pesquisa e os termos de consentimento foram submetidos e aprovados pelo comitê de ética em pesquisa do HCFMRP-USP (CAAE: 87896718.5.0000.5440). O projeto foi conduzido segundo os princípios éticos delineados pela resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e que norteia os princípios éticos em pesquisa no território nacional.

4.2.7.1. Avaliação dos riscos e benefícios do estudo

A utilização das novas medicações para tratamento da HCC, já aprovadas pela ANVISA e amplamente utilizadas no hemisfério norte, foi incorporada ao SUS e está

disponível para quem tiver indicação de tratamento, independente de participar ou não deste estudo. Portanto, o presente projeto não prevê benefícios diretos aos participantes da pesquisa. No entanto, o estudo poderá trazer informações relevantes quanto ao risco de desenvolvimento de mutações de resistência a estas medicações, que estão sendo amplamente usadas no mundo, e recentemente no Brasil. Além disso, fornece dados sobre a tolerabilidade e eficácia em um cenário de “vida real”. Assim, os participantes contribuíram para o conhecimento sobre o manejo da HCC com os DAA e permitiram que esse conhecimento beneficie outros indivíduos.

Os riscos esperados envolvem o manuseio de dados de identificação dos participantes e a coleta de sangue. Quanto ao primeiro, foram tomadas todas as medidas para preservação do sigilo e a confidencialidade dos dados. Os dados foram acessados apenas pelos pesquisadores cadastrados e todas as formas de comunicação científica dos resultados previstas não levam qualquer dado que possa identificar algum participante. Em relação à segunda, durante as coletas de sangue pode ter ocorrido desconforto, inchaço e hematomas no local da coleta. Para minimização deste risco, elas foram feitas no hospital, por pessoal treinado e respeitando-se todas as normas de segurança da instituição. Conforme previsto no TCLE, o participante incluído teve liberdade para retirar seu consentimento ou interromper sua participação sem que houvesse qualquer prejuízo no seu tratamento.

O participante da pesquisa tem pleno acesso aos resultados de exames do estudo e poderá solicitá-los a qualquer momento. Os resultados foram fornecidos assim que concluídos. Além disso, os pesquisadores se comprometeram a fornecer imediatamente qualquer resultado que possa provocar alguma mudança no tratamento do participante.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Foram incluídos 112 pacientes com intenção de tratamento, sendo 78 do sexo masculino (69,64%). A média de idade da amostra foi de 48,4 anos, com mediana de 48 anos. 105 deles (93,75%) são do genótipo 1 e 57(51,35%) nunca tinham sido tratados do HCV com outros esquemas terapêuticos (n=111, missing=1) (Tabela 2).

As medicações prescritas foram Sofosbuvir + Daclatasvir (n=108), Sofosbuvir + Ledispavir (n=2), e Sofosbuvir + Velpatasvir (n=2). Do total dos participantes, 78 (69,64%) tiveram, associada ao esquema, a medicação Ribavirina (RBV), sendo mais comum no grupo daqueles que já haviam experimentado outros tratamentos para HCV (n=44) (Tabela 3). As variáveis não apresentaram diferenças entre o grupo que não fez uso da RBV e o grupo que a utilizou (Tabela 4).

Em 2 pacientes foi necessário suspender a medicação antes do esperado, pois um recebeu o diagnóstico de tuberculose pulmonar, o que tornou os DAA incompatíveis com as medicações rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RHZE); o outro, pelo diagnóstico de leucemia mielóide aguda (LMA) durante tratamento da HCC, tendo sido suspensos os DAA na 9ª semana – efeitos colaterais e lesão renal aguda (LRA) multifatorial. Nos casos relatados, apesar da interrupção do tratamento antes do tempo, todos os pacientes tiveram RVS24 (Tabela 5).

Tabela 2. Características da amostra (n=112).

Características	Estatística
Idade	48,4 (24-67)
Sexo masculino	78 (69,6)
Linfócitos T CD4 (cél/ul)	655 (94-1846)
Carga Viral HIV < 40 (cópias/ml)	103 (91,96)
Tratamento prévio do HCV com IFN	54 (48,6)
Genótipo HCV	Estatística
1 (sem diferenciação)	7 (6,25)

1a	77 (68,75)
1b	21 (18,75)
2	0
3	4 (3,57)
3a	2 (1,78)
4	1 (0,89)
Estágio doença hepática	Estatística
Sem Fibrose	3 (2,67)
Fibrose Leve	43 (38,39)
Fibrose Moderada	30 (26,78)
Cirrose	27 (24,10)
Sem estadiamento	9 (8,03%)
DAA	Estatística
Sofosbuvir + Daclatasvir	32 (30,35)
Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV	76 (67,85)
Sofosbuvir + Ledispavir + RBV	1 (0,89)
Sofosbuvir + Ledispavir	1 (0,89)
Sofosbuvir + Velpatasvir + RBV	1 (0,89)
Sofosbuvir + Velpatasvir	1 (0,89)
Duração DAA 12 Semanas	109 (97,32)
Duração DAA 24 Semanas	3 (2,67)

Legenda: Variáveis contínuas são reportadas com média (intervalo mínimo e máximo), e as variáveis categóricas com número absoluto (percentual).

Tabela 3. Características da amostra segundo uso de RBV (n= 112).

Variáveis	Uso de RBV	
	Não	Sim
Genótipo		
1	32 (94,1%)	73 (93,5%)
3	1 (2,9%)	5 (6,4%)
4	1 (2,9%)	0
Tratamento anterior com Peg-INF/RIB (missing= 1)		
Não	24 (70,5%)	33 (42,8%)
Sim	10 (29,4%)	44 (57,1%)
Duração do Tratamento prescrito (em semanas)		
12	34 (100%)	75 (96,1%)
24	0	3 (3,8%)
Estadiamento da doença hepática (missing= 9)		
Cirrose	3 (10,7%)	24 (32%)
Fibrose moderada	7 (25%)	23 (30,6%)
Fibrose leve	15 (53,5%)	28 (37,3%)
Sem fibrose	3 (10,7%)	0
Efeitos Colaterais mês 1 (missing= 6)		
Não	20 (60,61%)	32 (43,8%)

Sim	13 (39,3%)	41 (56,1%)
Efeitos Colaterais mês 2 (missing= 17)		
Não	21 (70%)	39 (60%)
Sim	9 (30%)	26 (40%)
Efeitos Colaterais mês 3 (missing= 24)		
Não	26 (96,3%)	42 (68,8%)
Sim	1 (3,7%)	19 (31,1%)

Tabela 4. Comparação entre os grupos (não usou RBV x usou RBV).

Variáveis	Uso de Ribavirina							
	Não				Sim			
	n	Média (DP)	Mediana (Q1 - Q3)	Mín - Máx	n	Média (DP)	Mediana (Q1 - Q3)	Mín - Máx
Idade (anos)	34	49 (6,6)	49(46 - 54)	34 - 65	78	48 (7,2)	48 (44 - 52)	24 - 67
LT CD4+ (cél/ ul)	34	727 (384)	681(436 - 879)	187 - 1846	78	623 (346)	574 (340 - 822)	94 - 1733
RNA-HCV pré-tratamento (UI/ml)	34	1910817 (1942106)	1.075.560 (233601 - 3311489)	365 - 6052810	78	3047417 (4825184)	1181586,5 (451452 - 2976576)	887 - 25189202

Tabela 5. Características dos pacientes que interromperam o tratamento por orientação médica.

Sexo	Genótipo	DAA prescrito	RNA HCV pré tratamento	Tratamento anterior da HCC	Diagnóstico concomitante	Semana que interrompeu o tratamento
Feminino	1	SOF+DAC	1.977.103	Sim	LMA	9 ^a
Masculino	1	SOF+DAC+RBV	13.095.036	Não	Tuberculose	2 ^a

5.2. Tratamento do HIV

Foram coletados exames de quantificação de carga viral (CV) e LT CD4+ pré-tratamento de todos os 112 pacientes, sendo a média do LT CD4+ de 655 células/ul com mediana de 607 células/ul (94 -1846 células/ul). Apenas 8 (7,14%) tinham LT CD4+ inferior a 200 células/ul antes do início dos DAA; 103 pacientes (91,96%) estavam com a doença pelo HIV controlada, tendo a CV do HIV indetectável pré-tratamento. Os 9 pacientes com CV do HIV detectável tinham média de 565 cópias/ml (96-3258 cópias/ml) e mediana de 191 cópias/ml.

Todos os pacientes tinham ARV prescritos, 89 com esquemas de primeira ou segunda linha e 23 com esquema de resgate (20,53%) (Tabela 6).

Dos pacientes com CV detectável, 5 deles tinham doença hepática avançada (fibrose moderada ou cirrose); 1 tinha CHC; 2 tinham fibrose leve e 1 não realizou o estadiamento da doença hepática. Todos (n=9) utilizaram o esquema com SOF+DAC, 66,6% em associação com RBV, e a duração do tratamento foi de 12 semanas, sendo que 8 pacientes obtiveram RVS24, e 1 paciente não coletou o exame (Figura 6).

Figura 6. Estágio imunológico dos pacientes com CV do HIV detectável.

Os esquemas de primeira linha mais utilizados foram: 2 inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN) associado com inibidor de protease (IP) (n= 57) (50,89%), seguido de 2 ITRN associado a 1 inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN) (n= 32) (28,57%) (Tabela 6). Os esquemas de resgate foram individualizados conforme exame de genotipagem do HIV.

Tabela 6. Esquemas da TARV prescritos.

Esquema ARV	n(%)
3TC+ DRV/R+ RTG	1 (0,89)
ABC+ 3TC+ ATV/R	1 (0,89)
ABC+ 3TC+ DTG	1 (0,89)
ABC+ 3TC+ DRV/R	2 (1,79)
ABC+ 3TC+ EFZ	1 (0,89)
ABC+ 3TC+ LPV/R	1 (0,89)
ABC+ 3TC+ RTG	1 (0,89)
ABC+ 3TC+ TDF+ ATV/R	1 (0,89)
ABC+ 3TC+ TDF+ DRV/R	1 (0,89)
ABC+ 3TC+TDF+ LPV/R	1 (0,89)
AZT+3TC+ ATV/R	5 (0,89)
AZT+3TC+ DRV+ LPV/R	1 (0,89)
AZT+3TC+ EFZ	8 (7,14)
AZT+ 3TC+ LPV/R	5 (4,46)
AZT+3TC+ TDF+ LPV/R	1 (0,89)
DDI+ 3TC+ LPV/R	1 (0,89)
DTG+ 3TC+ ATV/R	1 (0,89)
DTG+ DRV/R	1 (0,89)
RTG+ LPV/R	1 (0,89)
TDF+ 3TC+ ATV/R	19 (16,96)
TDF+ 3TC+ ATV/R+ DTG	2 (1,79)
TDF+ 3TC+ DRV/R	4 (3,57)
TDF+ 3TC+ DTG	2 (1,79)
TDF+ 3TC+ DTG+ DRV/R	1 (0,89)
TDF+ 3TC+ DRV/R+ RTG	4 (3,57)
TDF+ 3TC+ EFZ	20 (17,85)
TDF+ 3TC+ LPV/R	21 (18,75)
TDF+ 3TC+ NVP	3 (2,67)
TDF+ 3TC+ LPV/R + RTG	1 (0,89)

5.3. Estágio da doença hepática

Observou-se que 43 pacientes (38,39%) tinham fibrose leve - correspondendo a F1, seguido de 30 pacientes (26,78%) com fibrose moderada (correspondendo a F2, e F3) e 27 pacientes (24,10%) com cirrose (correspondendo a F4 no exame anátomopatológico ou elastografia, ou clínica-laboratorial); 3 pacientes (2,67%) não tinham indício de fibrose (F0 por exame anátomopatológico (2) e elastografia (1)); em 9 pacientes (8,03%) desconhecíamos o estágio da doença hepática até o término do trabalho, pois eles haviam faltado na data para elastografia (Figura 7). Para a classificação do estágio da doença hepática

consideramos exames anátomopatológicos do fígado, elastografia, ou a soma da avaliação clínica, laboratorial e ultrassonográfica/endoscópica, este último só nos pacientes com doença hepática terminal (Tabela 7).

Figura 7. Estadiamento da Doença Hepática.

Tabela 7. Métodos de estadiamento da Doença Hepática.

Método de estadiamento da HCC	n = 103 (91,96%)
Anátomo-patológico	41 (39,81)
Elastografia (total)	45 (43,68)
- ARFI	36 (34,95)
- FIBROSCAN	9 (8,73)
Clínico exclusivamente*	5 (4,85)
Clínico + Score APRI/FIB*	2 (1,94)
Clínico + EDA*	10 (9,70)

* Para diagnóstico de Cirrose Hepática, nos pacientes sem exames confirmatórios.

5.4. Efeitos Colaterais dos DAA

Os efeitos colaterais foram medidos em 106 pacientes (n=112) em pelo menos uma oportunidade, e foram mais comuns durante o primeiro (50,94%), o segundo (36,8%) e o terceiro (22,7%) mês de tratamento, respectivamente (Figura 8). No entanto, tivemos muitas perdas de dados pois alguns pacientes faltavam nas consultas de retorno. As perdas foram

mais frequentes em consultas de retorno do 3º mês com 24 faltas, 2º mês com 17, e 1º mês com 6 faltas.

Figura 8. Número de pacientes que tiveram efeitos colaterais, segundo o mês de tratamento, no grupo que usou RBV e no grupo sem RBV

Os efeitos colaterais mais relatados em todos os meses foram:

Cefaleia: Houve 25 relatos de cefaleia ao longo dos 3 meses, acometendo 17 pacientes em pelo menos uma oportunidade (16,03%), sendo mais frequente no 1º mês do tratamento (56%) (Figura 9).

Figura 9. Número de pacientes com cefaleia entre os grupos, de acordo com os meses do tratamento.

Astenia: Houve 20 relatos deste sintoma em 16 pacientes (15,09%), sendo que 45% dos casos ocorreram durante o 1º mês de tratamento, sendo mais prevalente no grupo que usou RBV (Figura 10).

Figura 10. Número de pacientes com astenia entre os grupos, de acordo com os meses do tratamento

Redução da hemoglobina (Hb): Foram confirmados em exame de sangue 17 episódios de queda maior que 2 pontos na hemoglobina em relação aos exames pré-tratamento, que acometeram 15 pacientes (n=106), sendo mais frequente no 1º mês (n=12) (80%). Todos os

casos ocorreram no grupo que usou RBV e, destes, 5 pacientes usavam concomitantemente AZT no esquema ARV. No 2º mês os episódios totalizaram 4 (1 paciente com o evento desde o 1º mês do tratamento fazia uso do AZT), sendo que 3 pacientes desenvolveram o sinal mais tardiamente e não faziam uso de AZT. Além da queda maior que 2 pontos na Hb, 9 pacientes (n=15) desenvolveram anemia (definida como Hb menor que 11g/dl).

Náuseas: Este sintoma foi relatado 16 vezes ao longo do tratamento. Acometeu 12 pacientes em algum momento, sendo que 91,66% (n=11) iniciaram o sintoma no 1º mês, dos quais 10 usavam RBV. No 2º e 3º mês, 100% dos casos foram associados ao uso concomitante da RBV.

Além dos sinais/sintomas já relatados anteriormente, ocorreram 39 efeitos colaterais ao longo do tratamento. No total, 66 (n=106) pacientes tiveram pelo menos 1 sintoma em algum momento do estudo. Destes, 30 (45,45%) queixaram-se de 3 ou mais sintomas ao longo do uso das medicações.

Alguns sintomas só ocorreram no grupo com RBV. Foram eles: queda de Hb, dor abdominal, constipação, icterícia, dispneia, pesadelo, fadiga, prostração, desânimo, queimação oral, hiperfagia, piora da função hepática (inferida como progressão do Child-Pugh), entre outros (Tabela 8).

Quando comparamos por grupo (usou ou não RBV), os efeitos colaterais foram mais comuns no grupo com RBV (66,66% vs 20,51%), sendo que 78,84% dos efeitos colaterais do grupo com RBV ocorreram no primeiro mês do tratamento.

Tabela 8. Efeitos colaterais.

Efeitos Colaterais	Frequência absoluta por mês (grupo com RBV)		
	Mês 1	Mês 2	Mês 3
Náuseas	11 (10)	4 (4)	1 (1)
Dor abdominal	3 (3)	2 (2)	0
Constipação	3 (3)	0	0
Icterícia	3 (3)*	0	0

Mialgia	4 (3)	4 (3)	1 (1)
Diarreia	2 (2)	3 (3)	1 (1)
Dispneia	2 (2)	1 (1)	1 (1)
Queda da Hb	12 (12)	4 (4)	1 (1)
Sonolência	2 (2)	2 (1)	2 (2)
Vertigem ou Tontura	3 (2)	1 (1)	0
Pesadelos	1 (0)	0	0
Fadiga	0	3 (3)	0
Prostração	1 (1)	0	0
Desânimo	0	0	1 (1)
Queimação oral	1 (1)	0	0
Hiperfagia	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Lesões de pele	3 (1)	2 (0)	1 (1)
Flu-like / IVAS	2 (2)	1	2 (2)
Aftas	1 (1)	1	1 (1)
Mal-estar	2 (1)	1	1 (1)
Piora da função renal	2 (0)	1 (0)	0
Piora da função hepática	0	0	1 (1)
Astenia	9 (8)	7 (6)	4 (4)
Cefaleia	14 (11)	11 (8)	4 (3)
Queda de Hb	12 (12)	4 (4)	1 (1)
Prostração	1 (1)	0	0
Polidipsia	0	0	1 (1)
Insônia	1 (0)	0	0
Fraqueza	2 (2)	2 (1)	1 (1)
Hiporexia	3 (2)	3 (3)	3 (3)
Sintomas de DRGE (empachamento pós prandial, refluxo gástrico, boca amarga)	2 (2)	1 (1)	0
Queda capilar	1 (0)	1 (0)	1 (1)
Irritação/hiperemia conjuntival	0	1 (1)	2 (1)
Perda de memória	0	0	1 (1)
Enterorragia	0	1 (0)	0
Angústia	1 (0)	0	0
Perda de peso	2 (1)	0	0
Ansiedade	0	1 (1)	0
Epigastria	5 (4)	1 (1)	0
Dor Retroesternal	0	1 (1)	0
Artralgia	1 (1)	1 (1)	0

Em **negrito**: queixas que foram relatadas somente no grupo com RBV.

* Um paciente fazia uso de ATV concomitantemente.

5.5. Adesão ao Tratamento com DAA

Dos 112 pacientes selecionados, 72 aderiram ao tratamento, sendo que 2 (1,78%) não completaram o mesmo por orientação médica (suspensão dos DAA relacionada a diagnósticos

de morbidades) e 70 pacientes concluíram o tratamento conforme havia sido proposto na consulta inicial (62,5% com adesão completa).

Entre os 40 restantes, 31 (27,67%) retornaram em pelo menos 1 das consultas programadas (adesão parcial) e 9 (8,03%) não retornaram em nenhuma (não adesão) (Figura 11).

Figura 11. Número de pacientes e tipo de adesão.

Legenda: Vermelho: população total do estudo; Azul: pacientes com adesão parcial; Verde: pacientes com adesão completa (em todos os meses do tratamento).

Tabela 9. Comparecimento às consultas por mês.

Nº mínimo de consultas realizadas (1 por paciente) / Nº mínimo de consultas previstas por mês de seguimento (1 por paciente)			
	1º mês	2º mês	3º mês
n=112	92/112	89/112	76/112
Nº de suspensão de tratamento por orientação médica	1*	1*	0
Motivo	Diagnóstico de Tuberculose pulmonar (contraindicado DAA)	Diagnóstico de LMA	

Obs.: Dos 3 pacientes que tiveram prescrito tratamento por 24 semanas, 2 aderiram em todos os 6 meses do tratamento; o outro paciente apresentou algumas faltas ao longo do seguimento (faltas no 2º, 4º e 5º mês).

Considerou-se como adesão ao tratamento:

- 1º) A presença do paciente nos retornos agendados (condição *sine qua non*);
- 2º) Se o paciente referia o uso diário da medicação na dose receitada.

5.6. Quantificação do RNA-HCV com 4 semanas de tratamento

No total, 87 pacientes (n=112) coletaram exames de quantificação de carga viral do RNA-HCV após 4 semanas do início do tratamento (RNA-HCV4). Destes, 71 tiveram carga viral menor que 12 (limite de detecção do método), conhecida como resposta viral rápida, e 16 tiveram carga viral maior que 12, com média 93,3 UI/ml, mediana de 39, e desvio padrão 112,22, demonstrando uma variação grande entre os que tiveram carga viral detectada (mínimo de 13 e máximo de 408 UI/ml).

Na tentativa de compreender porque alguns pacientes obtiveram RNA- HCV4 menor que o valor de referência (< 12 UI/ml) logo no início do tratamento, em comparação com os que persistiram com RNA-HCV > 12 UI/ml, foram realizadas algumas hipóteses:

- 1) Associação da RBV com o RNA-HCV 4 > 12 UI/ml.
- 2) Associação entre o estágio da doença hepática com o RNA-HCV4 > 12 UI/ml.
- 3) A associação entre o genótipo e o RNA-HCV4 > 12 UI/ml.
- 4) A associação entre RNA-HCV pré- tratamento superior à 2.000.000 UI/ml e o RNA-HCV4 > 12 UI/ml

Verificou-se que nenhuma das seguintes variáveis: uso ou não de RBV, presença ou não de cirrose, e o genótipo, teve associação com a presença de RNA-HCV4 > 12 UI/ml independente do modelo de regressão simples ou múltiplo (Tabelas 10 e 11).

Tabela 10. Resultado RNA-HCV4 de acordo com uso de RBV (n=87).

Variáveis	RNA-HCV4 (UI/ml)		Razão de Prevalência (modelo simples)	IC 95%	Valor P
	Acima do limite de detecção (>12 UI/ml)	Abaixo do limite de detecção			
Sem RBV	6 (24%)	19 (76%)	1,4	0,6 – 3,6	0,39
Com RBV	10 (16,1%)	52 (83,8%)			

Tabela 11. Comparação entre Cirrose e RNA-HCV4 (n=81).

Variáveis	RNA-HCV4 (UI/ml)		Razão de Prevalência (modelo simples)	IC 95%	Valor P
Diagnóstico de Cirrose	>12	<12			
Não	12 (20,6%)	46 (79,3%)	1,5	0,4 – 5,1	0,44
Sim	3 (13%)	20 (86,9%)			

Como a variabilidade de genótipos não foi expressiva, não foi possível a comparação entre os grupos (Tabela 12).

Em relação à comparação entre a carga viral pré-tratamento e RNA-HCV4 houve uma razão de prevalência de 3,1 superior de permanecer com RNA-HCV4 detectável naqueles pacientes cuja carga viral pré-tratamento estava acima de 2.000.000UI/ml (p= 0,01 no modelo simples e 0,03 no modelo ajustado) (Tabela 13 e 14).

Tabela 12. Comparação entre genótipos e RNA-HCV4 (n=87).

Variáveis	RNA-HCV	
Genótipo	>12	<12
1	16 (19,5%)	66 (89,4%)
3	0 (0%)	5 (100%)
4	0 (0%)	0

Tabela 13. Comparação entre carga viral pré-tratamento e RNA-HCV4 (n=87)
(modelo simples)

Variáveis	RNA-HCV4 (UI/ml)		Razão de Prevalência (modelo simples)	IC 95%	Valor P
	>12	<12			
RNA-HCV pré-tratamento					
>2.000.000UI/ml	10 (33,3%)	20 (66,6%)	3,1	1,2-7,8	0,01
<2.000.000UI/ml	6 (10,5%)	51 (89,4%)			

Tabela 14. Comparação entre carga viral pré-tratamento e RNA-HCV4 (modelo ajustado)

Variáveis	RNA-HCV4 (UI/ml)		Razão de Prevalência (modelo ajustado)	IC 95%	Valor P
	>12	<12			
RNA-HCV pré-tratamento					
>2.000.000UI/ml	10 (33,3%)	20 (66,6%)	2,8	1,1-7,0	0,03
<2.000.000UI/ml	6 (10,5%)	51 (89,4%)			

Após o término das medicações, 85 pacientes (75,89%) tinham RNA-HCV 12 semanas depois do início do tratamento indetectável (fim de tratamento), e 1 tinha carga viral de 32 UI/ml (0,89%), enquanto outros 26 (23,21%) não realizaram o exame na data estipulada.

5.7. Exames Laboratoriais de seguimento

Foram realizadas pelo menos 4 aferições dos principais exames bioquímicos e hematimétricos para o acompanhamento do tratamento (pré-tratamento, 1º mês, 2º mês, 3º mês do uso dos DAA).

Observou-se que a mediana da Hb pré-tratamento no grupo sem RBV (n= 34) foi de 14,25g/dl, enquanto no grupo com RBV (n=78) foi de 14,3g/dl, sendo que no segundo mês do tratamento, o grupo com RBV apresentou a maior queda entre os períodos, mas mesmo assim, as medianas se mantiveram acima do valor de referência do exame (que é de 11g/dl), sendo: 14,4g/dl no grupo sem RBV e 12,7 no grupo que usou RBV. As medianas para as plaquetas pré- tratamento no grupo sem RBV foi de 225.000/ul e no grupo com RBV foi de 192.000/ul, sendo observado estabilização dos níveis plaquetários em torno de 200.000/ul em ambos os grupos após início das medicações. Na análise da série branca, ou leucócitos totais pré tratamento observou-se medianas de: 5400/ul no grupo sem RBV e 5200/ul no grupo com RBV, permanecendo sempre acima de 5000/ul em todos os meses do seguimento, sem diferença entre os grupos. O mesmo ocorreu entre os neutrófilos e os linfócitos. Diferentemente do observado na análise das células do sangue, as transaminases hepáticas tiveram tendência à redução ao longo do tratamento com os DAA, independente do uso da RBV. A mediana da TGO pré-tratamento foi de aproximadamente 40U/L em ambos os grupos, já no último mês do tratamento os valores caíram para 23U/L no grupo sem RBV e 24,2U/L no grupo com RBV. Enquanto a mediana da TGP pré-tratamento foi de 50,65U/L (grupo sem RBV) e 46,9U/L (grupo com RBV), alcançando 25,95U/L e 20,85U/L no último mês de tratamento, respectivamente. Não observou-se variação significativa na creatinina durante o tratamento (Figura 12).

Figura 12. Gráficos do tipo boxplot para os principais exames bioquímicos, com comparação entre os grupos.

5.8. Resposta Viroológica Sustentada

Dos 112 pacientes incluídos no estudo, 5 perderam o seguimento antes do início dos medicamentos, e 107 foram tratados com DAA, destes, 87 (81,30%) coletaram exame 24 semanas após o término do tratamento (RVS24) sendo que 100% obtiveram RVS24. Dos 20 que não coletaram o exame, 18 perderam a data da coleta e 2 ainda não tinham completado o tempo de tratamento para a sua realização. Quando analisamos isoladamente a resposta virológica sustentada após 12 semanas do término do tratamento (RVS12), tivemos 74 (n=107) exames indetectados (69,15%), o que representa 100% de todas as amostras coletadas no período. Os outros 33 pacientes (30,85%) não coletaram o exame na data estipulada. Para critérios de cura da HCC, se levarmos em conta RVS12 ou RVS24 o número de coletas sobe para 99 (92,52%).

Durante a vigência do tratamento com DAA não tivemos casos novos de carcinoma hepatocelular (CHC). No entanto, após 1 ano do tratamento, tivemos 1 diagnóstico de CHC em paciente cujo último estadiamento da doença hepática datava de 4 anos antes do tratamento da HCC e constava ter acometimento leve (F1) do parênquima hepático, pelo método anatomopatológico. Não tivemos nenhum óbito secundário a complicações da HCC durante o estudo. Como todos os pacientes que mantiveram o seguimento tiveram RVS24, não foi necessário realizar exames complementares para a pesquisa de genes de mutações aos DAA.

6. DISCUSSÃO

As características gerais encontradas no presente estudo, como idade média em torno de 48 anos, e prevalência do sexo masculino (69%) foram semelhantes ao encontrado no estudo francês HEPAVIH, realizado na população de coinfectados, e que encontrou prevalência de 74% de sexo masculino. Já o estudo realizado por Bischoff, na Alemanha, evidenciou prevalência muito maior do sexo masculino (84%), com média etária de 46 anos. Não encontramos dados nacionais na população exclusivamente coinfectada pelo HIV/HCV⁵⁵.

Vale recordar que a população coinfectada foi inelegível para os principais testes clínicos das medicações, inicialmente, por apresentarem características muito próprias como: polifarmácia com risco de interações medicamentosas até então desconhecidas, e baixa adesão a tratamentos prolongados. Se, por um lado, há poucos estudos experimentais nessa população, nos últimos 5 anos foram publicados dezenas de experiências de vida real nos pacientes coinfectados que mostraram taxas de curas semelhantes àsquelas observadas na população monoinfectada. A coinfecção HIV/HCV não impacta no resultado do tratamento, como observado neste estudo, em consonância com a literatura. A taxa de RVS nos coinfectados foi discretamente maior do que de outros centros (100%), em estudos com mesmo desenho metodológico tanto nacional quanto internacional, que oscilam entre 88-97%. Isso se deu possivelmente por duas variáveis relevantes: a grande prevalência do genótipo 1 na população estudada (93,7%), que é o genótipo que melhor responde aos tratamentos livres de interferon – a média nacional do genótipo 1 entre os portadores de HCC é em torno de 60% – e a baixa taxa de doença hepática avançada (24% de cirrose) – no estudo HEPAVIH a prevalência de cirrose foi de 60%, enquanto Holzmann et al. evidenciou uma prevalência de 55% de cirrose na população geral de HCC tratada com os DAA, no Brasil.

Outros fatores que podem ter contribuído para RVS de 100% foram: bom controle da infecção pelo HIV (92% com carga viral do HIV indetectável, próximo à média brasileira de PVHIV em tratamento com ARV, que é de 94%), consequência da adesão ao tratamento com ARV, o que pode ser transposto para o cenário do HCV, uma vez que demonstra que os pacientes já tinham o hábito e o comprometimento de seguirem as recomendações e tratamentos médicos, sendo portanto um facilitador ao uso correto dos DAA. Falade e colaboradores concluíram que o sucesso do tratamento da HCC está diretamente relacionada com a adesão ao TARV nos pacientes coinfectados pelo HIV^{52, 53, 54,57,61}.

No estudo HEPAVIH 88,5% tinham CV indetectável, com média de LTCD4 de 540mm^3 , enquanto Bischoff e colaboradores encontraram 88% de pacientes em uso de ARV, com 49% de LTCD4 $> 500/\text{mm}^3$. Não estão disponíveis dados nacionais. O presente estudo encontrou média de LTCD4 de 655 mm^3 , retratando, mais uma vez, uma importante característica encontrada neste serviço, e corroborando para os resultados exitosos de RVS do HCV. Há de se observar que, antes da prescrição dos DAA, era checado o histórico do tratamento com ARV como a regularidade da retirada das medicações na farmácia, a presença em consultas e a carga viral do HIV. Todos os pacientes eram estimulados e incentivados a fazer o tratamento, e a todos eram oferecidos os serviços gratuitamente do SUS e o amplo acesso aos medicamentos, além de atendimento por equipe multiprofissional (farmacêutica clínica, assistente social, psicóloga, enfermagem). Também era facilitado o acesso ao ambulatório por meio de alguns benefícios que já são concedidos pelo programa de DST/AIDS do município (como passes de gratuidade no transporte público, etc), e pela equipe de assistência social do serviço (doações de roupas; lanches durante o atendimento no ambulatório; acolhimento). Caso o paciente estivesse em abandono de tratamento do HIV, o mesmo era referenciado ao ambulatório de síndrome da imunodeficiência adquirida para que retomasse o acompanhamento, e só posteriormente reavaliado no AHID.

A tomada das medicações foi alta (95,53%). Porém, a presença em todas as consultas foi baixa, de apenas 62,50% da população compareceu a todos os retornos médicos e coletou exames na data correta. Segundo Bollela e colaboradores, essa dificuldade em manter regularidade do seguimento nas PVHIV pode ter causa multifatorial, por exemplo: à inadequada ou inexistente educação e orientação tanto dos profissionais quanto da comunidade usuária dos serviços; as limitações da equipe técnica; e, especialmente, as barreiras enfrentadas pelos próprios pacientes, como entendimento limitado, baixo comprometimento, uso de substâncias psicoativas, distúrbios psiquiátricos associados, dificuldades sócio-econômicas, privação de liberdade e populações negligenciadas. No entanto, observamos que quando o tratamento é bem indicado, o paciente sensibilizado e a condução se dá em um serviço com equipe multiprofissional e especializada há uma satisfatória tomada dos medicamentos, ainda que hajam algumas faltas em consultas ou atraso na coleta de exames e procedimentos, dessa maneira, evita-se sobremaneira os riscos de desenvolvimento de resistência às medicações, e garante-se altas chances de cura^{54, 55, 61}.

Como o discorrido na Introdução, sabe-se que os pacientes coinfectados pelo HIV e HCV tem uma progressão acelerada da fibrose hepática, contudo não pesquisamos o tempo entre o diagnóstico de HCV e o início do tratamento para elucidarmos esta característica na população estudada; por essa razão não foi possível determinar as razões para taxa de cirrose encontrada ter sido de 24% apenas, no entanto, a média etária de 48 anos também se mostrou inferior aos dados nacionais na população geral de HCC, que foi de 58 anos⁵¹. O atual estudo se assemelha ao estudo alemão de Bischoff e colaboradores, que encontrou média etária de 46 anos, e apenas 17% de cirrose. É plausível supor que a média etária tenha influência nas taxas de cirrose, haja visto que, na maioria dos casos, a progressão da doença é tempo-dependente^{51,61}.

A EASL e a AASLD compreendem como critério de cura a dosagem de RNA-HCV indetectável após 12 semanas do término do tratamento com os DAA, diferentemente do PCDT brasileiro, que considera RVS12 ou RVS24. Raríssimos casos podem ter um recrudescimento posterior a 12 semanas após término dos DAA, especialmente tratando-se do genótipo 3. Para certificar-se de que as chances de recrudescimento seriam ínfimas e possibilitar uma maior observação clínica, propusemos esta análise de RVS24. Todos os pacientes que eram RVS12 permaneceram com RVS24. Houve 7,47% de pacientes sem coleta de dados de RVS12 ou RVS24, o que pode ter superestimado as taxas de cura.

A preocupação e cautela com a interação medicamentosa também é uma particularidade dessa população, uma vez que os pacientes usam polifarmácia (ARV, medicamentos para doenças oportunistas, medicações para doenças crônicas concomitantes). Como observamos no estudo, a coinfeção com a tuberculose é uma causa de adiamento e suspensão dos DAA, justamente por incompatibilidade farmacológica, especialmente entre os inibidores da NS5A e o esquema RHZE (no nosso estudo, tivemos 1 suspensão de tratamento por essa causa). Vale destacar que este paciente era portador do genótipo 1 do HCV e tinha HCV- pré tratamento superior a 3.000.000 cópias/ml, fez uso dos DAA apenas por 14 dias e atingiu RVS24.

Em casos selecionados, devido à gravidade, é justificado a celeridade em se iniciar o tratamento com os DAA, algumas vezes, inclusive, prioritariamente ao ARV, em situações específicas.

No presente estudo, não observou-se diferença de efetividade das medicações em relação ao estadiamento da doença hepática (cirrose e sem cirrose hepática, o que já havia sido demonstrado no estudo Francês HEPAVIH). Os genótipos também não apresentaram influência na RVS, muito embora o número de participantes com genótipos 3 e 4 tenha sido muito limitado e sem nenhum representante do genótipo 2, o que impediu uma análise mais aprofundada⁵⁵.

Cerca de 48% haviam sido previamente tratados com esquemas a base de interferon, semelhante ao encontrado por Holzmann e colaboradores, e Bischoff e colaboradores (46% e 47%, respectivamente), e distante do estudo HEPAVIH (68%)^{51, 55, 61}.

A combinação de ARV mais utilizada foi ITRN com IP (50,89%) seguida de ITRN com ITRNN (28,57%), enquanto dados francês demonstram 37% de esquema contendo inibidor de integrase, 22% com IP e 15% com ITRNN. Essas diferenças são amplas na literatura pois dependem dos protocolos de cada país, bem como da disponibilidade de marcas farmacêuticas⁵⁵.

Cerca de 62% dos pacientes relataram algum sintoma (n=66), em 65 pacientes os efeitos colaterais foram leves, e apenas 1 teve efeito moderado a grave, tendo que suspender o tratamento com sofosbuvir e daclatasvir na 8ª semana do seu uso (lesão renal aguda multifatorial – em paciente com LMA em tratamento quimioterápico concomitante) (1,5% de efeitos graves). 75% dos pacientes que relataram efeitos colaterais faziam uso da RBV, e o início dos sintomas se deu, especialmente, no primeiro mês do tratamento (78,8%). Em 41,4% os efeitos foram autolimitados e melhoraram ainda no primeiro mês do tratamento. Os efeitos colaterais mais relatados foram sintomas relacionados a distúrbios gastrointestinais (34); Houve 12 pacientes com queda de hemoglobina maior ou igual à 2 pontos em relação à hemoglobina basal, sendo que 100% destes estavam em uso da RBV. Ferreira e colaboradores encontraram 1% de efeitos colaterais moderados a graves na população geral tratada com DAA, enquanto o estudo francês HEPAVIH evidenciou que 68% dos casos de anemia estavam em uso de RBV. Do total de efeitos colaterais, apenas 2% foram moderados a grave. Não foi possível correlacionar a associação da classe de ARV e dos DAA com a presença de sintomas^{53, 55}.

Evon e colaboradores encontraram uma piora inicial de sintomas como cefaléia, náuseas e diarreia, durante o tratamento com os DAA, e uma melhora significativa desses e outros sintomas (distúrbios psiquiátricos, e gastrointestinais) após o término do tratamento naqueles pacientes que obtiveram RVS, e uma piora desses sintomas nos pacientes não respondedores, sugerindo que tais queixas possam estar mais relacionadas à infecção pelo

HCV do que ao tratamento, no entanto este estudo teve características muito distintas (apenas 13% de uso de RBV, não diferenciou subpopulação de coinfectados, e excluiu o esquema SOF+DAC)⁶².

A presente tese não correlacionou a associação da classe de ARV e dos DAA com a presença de sintomas, e não coletou informações de sintomas pré-existentes, relacionados possivelmente à outras enfermidades de base^{53,55,62}.

Há que salientar que: embora a população estudada tivesse baixa prevalência de cirrose hepática (um dos critérios para a associação com a RBV), bem como baixo número de pacientes genótipo não 1 (outro critério utilizado para a associação com RBV nos primeiros manuais para uso dos DAA), e menos da metade (aproximadamente 48%) haviam sido tratados anteriormente com esquemas com interferon, utilizamos uma porcentagem alta de RBV em associação com DAA (aproximadamente 68%), deve-se analisar este dado com cautela e retrospectivamente, já que o presente estudo teve início no ano de 2016, e baseou-se nos protocolos e na literatura científica daquele cenário, sendo que, naquela ocasião, o simples fato da coinfecção HIV/HCV já era fator para a indicação do tratamento combinado. Observou-se que, dos pacientes tratados previamente: 57% tiveram associação com RBV, e dos pacientes com cirrose: 32% utilizaram esquemas com RBV. Bischoff e colaboradores relataram 25% de uso de RBV, enquanto o estudo HEPAVIH evidenciou 88% de uso de RBV nos pacientes previamente tratados com IFN, e 16% de uso de RBV entre os cirróticos^{55,61}.

Ao observar que alguns pacientes não obtiveram a indetecção da carga viral do HCV logo no primeiro mês do tratamento (RNA-HCV4) (resposta viral rápida) encontrou-se uma possível associação entre a carga viral do HCV no pré-tratamento superior a 2.000.000UI/ml e a persistência de carga viral detectável após 1 mês de tratamento (IC 1,1-7,0, p= 0,03 no modelo ajustado). No entanto, a RVR não teve impacto no desfecho final. Um estudo observou 94% de RVR, e encontrou que a resposta rápida se mostrou preditor de RVS (p< 0,018), no entanto as causas para não RVR também não foram estudadas⁵³.

Outras variáveis analisadas e que não tiveram associação com a resposta viral rápida foram: presença de cirrose, e uso da RBV. Devido ao baixo número de genótipos não 1, não foi possível a análise estatística desta variável. A associação de possíveis genes de mutação de resistência aos DAA pré-existentes (isto é: antes da introdução dos DAA) não foi analisada.

Na análise dos exames laboratoriais no pré-tratamento e durante o uso dos DAA observou-se uma discreta elevação dos glóbulos brancos, às custas dos neutrófilos, durante o primeiro mês de tratamento com os DAA, independente do uso da RBV, com retorno próximo aos resultados basais no final do tratamento. Não houve alteração significativa com relação aos linfócitos, embora também apresentaram tendência a elevação, no padrão do encontrado com os neutrófilos, com relação à hemoglobina, ambos os grupos (uso ou não de RBV) tinham o basal em torno de 14g/dl, permanecendo inalterado no grupo sem RBV, enquanto o grupo que usou RBV teve uma queda em torno de 2 pontos durante o primeiro mês do tratamento, com posterior estabilização nos meses subsequentes devido, provavelmente, ao ajuste (redução) na dose semanal da RBV. Com relação às plaquetas, não observamos diferença ao longo dos meses do tratamento com DAA, independente do uso da RBV. Não houve diferença em relação à creatinina ao longo do tratamento. A média das enzimas hepáticas (TGO, TGP) que estavam acima dos valores de referência antes do tratamento, sofreram uma importante queda no primeiro mês do uso dos DAA, permanecendo com níveis dentro da normalidade, independente do uso da RBV. Evon e colaboradores encontraram TGP elevadas no pré-tratamento com DAA, e uma queda ou estabilização desse importante marcador de inflamação hepática após tratamento, naqueles pacientes que obtiveram RVS⁶².

Um aspecto que não foi possível avaliar foi a presença de genes de mutação de resistência nos pacientes após a exposição aos análogos de NS5A, uma vez que todos os pacientes alcançaram RVS ao final do estudo. Este dado ainda parece ser muito infrequente no Brasil, possivelmente pela recente incorporação dessas medicações em larga escala.

7. CONCLUSÃO

Os novos medicamentos revolucionaram a evolução natural da HCC por facilitarem a adesão, reduzirem consideravelmente os efeitos adversos e aumentarem as chances de RVS sobremaneira nos coinfectados, os quais passaram a ter chance de cura semelhante ao restante da população.

Em concordância com dados nacionais e internacionais, o presente estudo demonstrou eficácia e tolerabilidade dos DAA em uma população de coinfectados tratados em uma UETDI, atingindo, inclusive, taxas de RVS discretamente superiores às observadas em outros estudos com população e metodologia semelhantes.

O alto desempenho das medicações, demonstradas em mais este estudo, gerou uma enorme perspectiva de redução na morbimortalidade relacionada ao HCV e fez emergir a possibilidade de erradicação desta patologia, uma das principais metas mundiais nas próximas décadas.

Políticas nacionais convergem com esse objetivo ao oferecer gratuidade do tratamento, implementar grandes esforços em centros de referências e investir em diagnósticos em massa, tornando o programa brasileiro um dos maiores do mundo no combate à HCC.

8. REFERÊNCIAS

1. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975 Apr 10;292(15):767-70.
2. Knodell RG, Conrad ME, Dienstag JL, Bell CJ. Etiological spectrum of post transfusion hepatitis. *Gastroenterology*. 1975 Dec;69(6):1278-1285.
3. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
4. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*. 1989 Nov 30;321(22):1494-500.
5. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA*. 1967 May 1;200(5):365-73.
6. Schoch CL, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford)*; 2020 [acesso em 20 jan 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>.
7. Leung DH, Squires JE, Jhaveri R, Kerkar N, Lin CH, Mohan P, et al. Hepatitis C in 2020: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Sep;71(3):407-417.
8. Suzuki R, Suzuki T, Ishii K, Matsuura Y, Miyamura T. Processing and functions of Hepatitis C virus proteins. *Intervirology*. 1999;42(2-3):145-52.
9. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Disease. 8th Ed. Philadelphia: Saunders, 2014, p.1905.
10. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005 Oct;42(4):962-73.
11. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Disease. 8th Ed. Philadelphia: Saunders, 2014, p. 1443.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções; 2018 [acesso em 21 abr 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>.
13. World Health Organization. Hepatitis C; 2020 [acesso em 27 out 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.

14. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções; 2018 [acesso em 21 abr 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfeccoes.pdf.
15. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian J Med Biol Res.* 2005 Jan;38(1):41-49.
16. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, Almeida EC, Vivaldini S, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis.* 2019 June;23(3):182-190.
17. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1981 Dec 10;305(24):1425-31.
18. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983 May 20;220(4599):868-71.
19. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983 May 20;220(4599):865-7.
20. Barin F, M'Boup S, Denis F, Kanki P, Allan JS, Lee TH, et al. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. *Lancet.* 1985 Dec 21;2(8469-70):1387-9.
21. Kanki PJ, Barin F, M'Boup S, Allan JS, Romet-Lemonne JL, Marlink R, et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-IIIAGM). *Science.* 1986 Apr 11;232(4747):238-43.
22. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Disease.* 8th Ed. Philadelphia: Saunders; 2014, p. 1504.
23. Schoch CL, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford);* 2020 [acesso em 20 jan 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>.
24. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol Med.* 2012 Mar;18(3):182-92.
25. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Disease.* 8th Ed. Philadelphia: Saunders; 2014, p. 1443.

26. CDC. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais, número especial; jul 2020 [acesso em 20 abr 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>
28. Kong L, Cardona Maya W, Moreno-Fernandez ME, Ma G, Shata MT, Sherman KE, et al. Low-level HIV infection of hepatocytes. *Virology*. 2012 Aug 9;9:157.
29. Balasubramanian A, Ganju RK, Groopman JE. Hepatitis C virus and HIV envelope proteins collaboratively mediate interleukin-8 secretion through activation of p38 MAP kinase and SHP2 in hepatocytes. *J Biol Chem*. 2003 Sep 12;278(37):35755-66.
30. Mastroianni CM, Lichtner M, Mascia C, Zuccalà P, Vullo V. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *Int J Mol Sci*. 2014 May 26;15(6):9184-208.
31. Ochoa-Callejero L, Pérez-Martínez L, Rubio-Mediavilla S, Oteo JA, Martínez A, Blanco JR. Maraviroc, a CCR5 antagonist, prevents development of hepatocellular carcinoma in a mouse model. *PLoS One*. 2013;8(1):e53992.
32. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Apr;25(2):195-206.
33. Ribera E. New Dual Combination of Dolutegravir-Rilpivirine for Switching to Maintenance Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev*. 2018;20(4):179-186.
34. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology*. 1996 Oct;24(4):778-89.
35. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*. 1998 Oct;352(9138):1426-1432.
36. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19;339(21):1485-92.
37. Schlabe S, Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Jan;19(1):49-64.
38. Ferreira PRA, Silva MH, Brandão-Melo CE, Rezende RE, Gonzalez M, Reuter T, et al. The clinical effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients in Brazil: a multicentric study. *Brazilian J Infect Dis*. 2015 Feb;19(1):15-22.

39. US Food and Drug Administration. Antiviral Drugs Advisor Committee Meeting; 2011.
40. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2405-16.
41. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1195-206
42. Kamal SM. Advances in Treatment of Hepatitis C and B. IntechOpen [periódico na Internet]. 2017 Mar 08 [acesso em 21 abr 2021]. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-treatment-of-hepatitis-c-and-b/advances-in-treatment-of-hepatitis-c>.
43. Bhatia HK, Singh H, Grewal N, Natt NK. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014 Oct;5(4):278-84.
44. Abd El Rihim AY, Omar RF, Fathalah W, El Attar I, Hafez HA, Ibrahim W. Role of fibroscan and APRI in detection of liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol*. 2013 Jun;14(2):44-50.
45. Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for non- invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason*. 2017 Jan 31;19(1):23-31.
46. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian J Med Biol Res*. 2005 Jan;38(1):41-49.
47. Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle BP, Pang PS, Chuang SM, et al. Prevalence of Resistance-Associated Substitutions in HCV NS5A, NS5B, or NS3 and Outcomes of Treatment with Ledipasvir and Sofosbuvir. *Gastroenterology*. 2016 Sep;151(3):501-512.e1.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções; 2018 [acesso em 20 abr 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>.
49. Peres-da-Silva A, de Almeida AJ, Lampe E. Mutations in hepatitis C virus NS3 protease domain associated with resistance to specific protease inhibitors in antiviral therapy naïve patients. *Arch Virol*. 2010 May;155(5):807-11
50. Skov T, Deddens J, Petersen MR, Endahl L. Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing. *Int J Epidemiol*. 1998 Feb;27(1):91-5

51. Holzmann I, Tovo CV, Minmé R, Leal MP, Kliemann MP, Ubirajara C, et al. Effectiveness of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in the Public Health System in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2018 Jul-Aug;22(4):317-322.
52. Munteanu DI, Rockstroh JK. New agents for the treatment of hepatitis C in patients co-infected with HIV. *Ther Adv Infect Dis*. 2013 Apr;1(2):71-80.
53. Ferreira VL, Borba HHL, Wiens A, Pedroso MLA, Radunz VFC, Ivantes CAP, et al. Effectiveness and tolerability of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C patients in a Southern state of Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2018 May-Jun;22(3):186-192
54. Bollela VR. Adesão: o presente e o futuro na luta para o controle do HIV/AIDS. Ribeirão Preto: FUNPEC; 2016.
55. Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, Rosenthal E, Gilbert C, Mialhes P, et al. ANRS CO13 HEPACVIH study group. Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients - French ANRS CO13 HEPACVIH cohort. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):23-31.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS; 2020 [acesso em 17 jan 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaids-2020>.
57. Brasil. Conitec. Ministério da Saúde. Simeprevir, sofosbuvir, daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções; 2015 [acesso em 17 setembro 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Antivirais_HepatiteC_final.pdf
58. Queiroz E. A. Gastos com internações hospitalares e sobrevida de pacientes adultos que receberam transplante de fígado no SUS no período de 2001- 2011. Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); 2016.
59. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Sorafenibe para carcinoma hepatocelular avançado irressecável. 2018 [acesso em 17 setembro 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC-Avancado.pdf.
60. Falade-Nwulia O, Sutcliffe C, Moon J, Chander G, Wansom T, Keruly J, Katzianer J, Nathanson A, Marks J, Mehta S, Thomas D, Moore R, Sulkowski M. High hepatitis C cure rates among black and nonblack human immunodeficiency virus–infected adults in an urban center. *Hepatology*. 2017 nov; 66 (5): 1402-1412.
61. Bischoff J, Mauss S, Cordes C, Lutz T, Scholten S, Moll A, Jager H, Cornberg M, Manns MP, Baumgartner A, Rockstroh JK. Rates of sustained virological response 12 weeks after the scheduled end of direct-acting-antiviral (DAA) – based hepatitis C virus (HCV) therapy from the national Germany HCV registry: does HIV coinfection impair the response to DAA combination therapy?. *HIV Med*. 2018 apr; 19(4): 299-307.
62. Evon D.M, Sakar S, Amador J, Lok A.S, et al. Patient-reported symptoms during and after direct-acting antiviral therapies for chronic hepatitis C: The PROP UP study. *Journal of Hepatology*. 2019 apr; 71: 486-497.

8. ANEXOS

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da eficácia, tolerabilidade e desenvolvimento de resistência com o uso de antivirais de ação direta no tratamento da hepatite C em indivíduos infectados pelo HIV

Pesquisador: Rodrigo de Carvalho Santana

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 87896718.5.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.690.590

Apresentação do Projeto:

A infecção pelo vírus da hepatite C também configura importante problema de saúde pública considerando-se a elevada prevalência da infecção, bem como seu potencial de evolução para a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular. No contexto da infecção pelo HIV a hepatite C crônica pode ter sua evolução acelerada com risco maior de evolução para doença hepática descompensada. Portanto, o tratamento da hepatite C é

essencial e deve ser aspecto prioritário e fortemente estimulado entre os portadores da infecção, especialmente no coinfetados com o vírus HIV. Durante vários anos o tratamento da hepatite C se baseou na associação de Interferon e Ribavirina, esquema com consideráveis taxas de eventos adversos e reduzidas taxas de resposta. A partir de 2011, medicações com ação antiviral direta começaram a ser incorporadas ao arsenal

terapêutico da hepatite, trazendo promissoras taxas de resposta terapêutica. Em 2015, importantes medicamentos deste grupo foram aprovados para uso no Brasil. Entretanto, o uso ampliado destas medicações traz preocupações quanto ao desenvolvimento de resistência viral, a qual pode limitar o uso destas medicações.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade do uso da associação de Sofosbuvir e Daclatasvir ,

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.690.590

para tratamento de pacientes com hepatite C crônica portadores de infecção pelo vírus HIV.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a taxa de resposta virológica sustentada (RVS) entre pacientes coinfectados HIV/HCV tratados com Sofosbuvir e Daclatasvir
- Avaliar a prevalência basal da mutações de resistência entre pacientes coinfectados HIV/HCV que foram expostos a inibidores de protease do HCV anteriormente
- Avaliar a incidência de mutação da proteína NS5A e da polimerase RNA dependente NS5B entre pacientes coinfectados HIV/HCV, durante e após o tratamento para aqueles indivíduos que não apresentarem RVS

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos esperados envolvem o manuseio de dados de identificação dos participantes e com relação a coleta de sangue. Quanto ao primeiro serão tomados todas as medidas para se preservar o sigilo e a confidencialidade dos dados. Os dados serão acessados apenas pelos pesquisadores cadastrados e todas as formas de comunicação científica dos resultados previstas não levarão qualquer dado que possa identificar algum

participante. Durante as coletas de sangue poderá ocorrer desconforto, inchaço e hematomas no local da coleta. Para minimização deste risco, a coleta será coletada no hospital, por pessoal treinado e respeitando-se todas as normas de segurança da instituição. Conforme previsto no TCLE o participante incluído terá total liberdade para retirar seu consentimento ou interromper sua participação se que haja qualquer prejuízo no seu tratamento.

Benefícios: O presente projeto não prevê benefícios diretos aos participantes da pesquisa. No entanto, o estudo poderá trazer informações relevantes quanto ao risco de desenvolvimento de mutações de resistência a estas medicações, que estão sendo amplamente usadas no mundo, e em breve no Brasil. Além disso, fornecerá dados sobre a tolerabilidade e eficácia em um cenário de "vida real". Assim, os participantes contribuirão para o conhecimento sobre o manejo da hepatite C com os antivirais de ação direta e permitirão que esse conhecimento beneficie outros indivíduos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo observacional prospectivo. O presente projeto se propõe avaliar a presença de mutações de resistência e a eficácia do uso da associação de Sofosbuvir e Daclatasvir em pacientes coinfectados com HIV/HCV. Estima-se a inclusão de 80 pacientes.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.690.590

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos foram devidamente apresentados

Recomendações:

Projeto bem apresentado e embasado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 2.0 de 18/05/2018, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2.0 de 18/05/2018, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_652975.pdf	18/05/2018 15:20:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_VERSAO_2.doc	18/05/2018 15:19:54	Rodrigo de Carvalho Santana	Aceito
Outros	Resposta_ao_CEP.docx	18/05/2018 15:17:53	Rodrigo de Carvalho Santana	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_VERSAO_2.docx	18/05/2018 15:16:30	Rodrigo de Carvalho Santana	Aceito
Outros	aprovacao_UPC.pdf	18/04/2018 10:28:46	Rodrigo de Carvalho Santana	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	13/04/2018 16:27:51	Rodrigo de Carvalho Santana	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	13/04/2018 11:33:28	Rodrigo de Carvalho Santana	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.690.590

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIBEIRÃO PRETO, 04 de Junho de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Anexo 2 – Parecer à Defesa

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Ribeirão Preto, 06 de abril de 2021

PARECER

Informo que a aluna Ana Letícia Gomide Zanin Borducchi cursou a disciplinas necessárias, cumprindo os créditos exigidos, bem como a condução do projeto de pesquisa proposto, intitulado "Avaliação da eficácia, tolerabilidade e desenvolvimento de resistência com o uso dos antivirais de ação direta no tratamento da hepatite c em indivíduos infectados pelo HIV". Portanto a considero apta para a defesa da sua dissertação de mestrado

Assinatura manuscrita em tinta azul, correspondente ao nome do professor mencionado no texto.

Prof.Dr Rodrigo de Carvalho Santana
Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais
Departamento de Clínica Médica
FMRP/USP

9. APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do projeto de pesquisa: **“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA, TOLERABILIDADE E DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA COM O USO DE INIBIDORES DA POLIMERASE NO TRATAMENTO DA HEPATITE C EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV”**

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. Rodrigo de Carvalho Santana 3602-2695 / (16) 98134-9907; Rivian Christina Lopes Faiolla e Ana Leticia Gomide Zanin Borducchi.

O Sr (a) está sendo convidado a participar desta pesquisa porque possui o diagnóstico de infecção pelos vírus HIV e da hepatite C. Além disso, você é um candidato (a) a iniciar o tratamento da hepatite C com medicamentos chamados Sofosbuvir e Daclatasvir.

Os objetivos deste estudo são avaliar as taxas de sucesso com este tratamento, ou seja, quantificação negativa do vírus da hepatite C no exame de sangue após o fim do tratamento, avaliar a tolerância e os possíveis efeitos indesejáveis durante o tratamento com estas medicações. Além disso, também pretendemos avaliar se você possui alguma mutação de resistência que possa prejudicar o tratamento. Mutações são variações que alguns vírus da hepatite C sofrem em sua estrutura e acabam se tornando levemente diferentes dos outros. Às vezes, algumas mutações podem tornar o vírus resistente a determinados medicamentos. Assim, pretendemos neste estudo coletar amostras de seu sangue para avaliar se você possui algum vírus que sofreu algumas dessas mutações. Pretendemos fazer isso antes de você iniciar o tratamento da hepatite C e 24 semanas após o seu término, caso você não tenha obtido a resposta esperada ao tratamento. Para isso, serão coletados 8,5 ml (cerca de duas colheres de chá) de sangue da veia do braço para avaliação quando você comparecer à sua consulta de rotina. Essa amostra de sangue será usada apenas para o exame deste estudo. Caso sobre alguma amostra do seu sangue, após a realização do exame do estudo, ela será imediatamente descartada. Além disso, pedimos sua permissão para olhar seu prontuário médico e resultado de exames de rotina para avaliarmos como foi a sua tolerância às medicações e se você apresentou algum efeito indesejado do tratamento da hepatite C.

Sua participação não é obrigatória e o sr (a) é livre para decidir se deseja ou não participar da pesquisa. A recusa em participar do estudo não prejudicará em nada o seu acompanhamento que já recebe neste hospital. É importante lembrar que sua participação é voluntária e não haverá pagamento por participar deste estudo. Você não precisará vir ao hospital fora das suas consultas rotineiras para participar do estudo.

Rubrica pesquisador: _____ Rubrica participante: _____ 1

Versão 2.0 de 18/05/2018

excelência desde 1956

Sua participação no estudo não lhe trará benefício direto. Pode ser que, caso seja detectada alguma mutações de resistência, esta informação poderá ser útil futuramente caso você não tenha resposta ao tratamento atual e precise realizar tratamento com outras medicações. Mas não podemos garantir isso neste momento. Por outro lado, as informações obtidas neste estudo poderão contribuir para o conhecimento sobre o tratamento da hepatite C e permitir que esse conhecimento beneficie outros indivíduos. Você poderá solicitar os resultados dos exames do estudo a qualquer momento, logo que os resultados estiverem prontos. De qualquer forma, nós o informaremos imediatamente sobre qualquer resultado que possa provocar alguma mudança no seu tratamento.

A coleta do sangue pode trazer inconveniente da picada da agulha e às vezes formação de pequenas manchas roxas no local da punção. Garantimos que será guardado segredo de sua identidade e de todos os dados coletados para esta pesquisa. Você tem direito a indenização conforme as leis vigentes no país, em caso de algum dano decorrente do estudo.

O sr (a) poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis, Dr. Rodrigo de Carvalho Santana, Dra Rivian Christina Lopes Faiolla ou Dra Ana Leticia Gomide Zanin Borducchi para esclarecer dúvidas ou para ter o resultado da pesquisa. Caso aceite participar, o sr (a) receberá uma via deste documento assinado e rubricado em todas as páginas pelo participante e pelo pesquisador. Para esclarecer dúvidas éticas da pesquisa entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo 3602-2228. Agradecemos a atenção!

Caso concorde em participar, por favor, assine abaixo:

Nome do Paciente: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

Rubrica pesquisador: _____

Rubrica participante: _____

2

Versão 2.0 de 18/05/2018