SORAIA MAFRA MACHADO

**Segurança e efetividade do tratamento da hepatite C crônica
baseado em esquemas que incluem sofosbuvir em pacientes
coinfectados pelo HIV, fora de estudos clínicos, em diferentes
centros de referência no Brasil**

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

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cássia
Jacintho Mendes Correa

**SÃO PAULO
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Machado, Soraia Mafra

Segurança e efetividade do tratamento da hepatite C crônica baseado em esquemas que incluem sofosbuvir em pacientes coinfectedados pelo HIV, fora de estudos clínicos, em diferentes centros de referência no Brasil / Soraia Mafra Machado. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa.

Descritores: 1.Antivirais de ação direta
2.Efetividade 3.Segurança 4.Tratamento 5.Hepatite C
6.Hepatite C-HIV coinfeção

USP/FM/DBD-034/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À minha filha Letícia, fonte de luz e alegria.

Ao Marcio, meu amor e companheiro de todas as horas.

À minha mãe Elisa, minha melhor amiga, exemplo de amor e dedicação.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa, pelos conhecimentos técnicos transmitidos e pelo exemplo de dedicação à assistência, ensino e pesquisa.

Agradeço também por toda paciência, confiança e incentivo.

Aos pesquisadores dos centros coparticipantes, por aceitarem participar do projeto e pela imensurável contribuição nas diversas etapas da realização deste trabalho: Aline Gonzalez Vigani, Andrea Gurgel Batista Leite, Ana Claudia Marques Barbosa Diaz, Paulo Roberto Abrão Ferreira, Dimas Carnaúba Júnior, Simone de Barros Tenore, Carlos Eduardo Brandão-Mello, Mario Peribanez Gonzalez, Kleber Dias do Prado e Delzi Vigna Nunes de Gongora.

À equipe do LIM 07 do Instituto de Medicina Tropical, em especial ao Professor João Renato Pinho e à Fernanda Malta pela valiosa disponibilidade e por todo suporte na realização das análises laboratoriais.

À toda equipe do SEAP da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo acolhimento para a coleta de dados.

À enfermeira Camila Picone por toda contribuição na organização das fases iniciais deste estudo.

Ao Professor Raymundo Soares Azevedo pela generosa atenção, pelos ensinamentos e pelas análises estatísticas.

Ao colega Gaspar Lisboa Neto pela disponibilidade e ajuda nas análises estatísticas.

Aos Professores da Banca de Qualificação, Ana Marli Christovam Sartori, Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz e Roberto José de Carvalho Filho pelo tempo despendido e pelas preciosas observações.

À secretária do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Roseli A. Santo, por toda atenção e auxílio.

Às colegas de pós-graduação e do ambulatório de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas, Ana Claudia, Camila, Luciana, Maria Laura, Rosário e Silvia, pelo divertido convívio, carinho e amizade.

A meus pais, Elisa e Cyrillo (*in memoriam*), que sempre me guiaram e incentivaram. Agradeço imensamente por tudo e sempre.

A meu irmão Guilherme pela amizade, carinho e por estar sempre torcendo pelas minhas conquistas.

A meus amores, Letícia e Marcio, por darem sentido especial à minha vida.

A todos os pacientes que aceitaram participar do projeto, sem os quais este estudo não poderia ter sido realizado.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”.

(Carl Jung)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	3
1.1	Epidemiologia global da hepatite C e da coinfecção VHC-HIV	3
1.2	Epidemiologia da hepatite C e da coinfecção VHC-HIV no Brasil.....	5
1.3	História natural da infecção pelo vírus da hepatite C	8
1.4	O vírus da hepatite C e sua replicação	14
1.5	O tratamento da hepatite C crônica	16
1.5.1	O tratamento com novos antivirais de ação direta.....	18
2	JUSTIFICATIVA	31
3	OBJETIVOS	35
3.1	Objetivo geral.....	35
3.2	Objetivos secundários	35
4	MÉTODOS	39
4.1	Desenho do estudo e cálculo amostral	39
4.2	População do estudo	39
4.3	Seleção da amostra e período de estudo	40
4.4	Critérios de inclusão	41
4.5	Critérios de exclusão	41
4.6	Coleta de dados e variáveis do estudo.....	42
4.7	Medidas de efetividade	44
4.8	Avaliação da segurança do tratamento	45
4.9	Avaliação das interações medicamentosas.....	45
4.10	Avaliação da presença de substituições nas regiões NS5A ou NS5B do VHC	46
4.11	Aspectos éticos	47

4.12	Análise de dados	48
4.12.1	Organização do banco de dados e softwares utilizados	48
4.12.2	Análise descritiva	48
4.12.3	Análise bivariada	48
4.12.4	Análise múltipla	49
5	RESULTADOS	53
5.1	Caracterização demográfica dos 643 pacientes coinfectados VHC-HIV	54
5.2	Características clínicas e laboratoriais dos 643 pacientes coinfectados VHC-HIV	54
5.3	Características do tratamento da hepatite C.....	60
5.4	Efetividade do tratamento com DAAs.....	60
5.4.1	Efetividade do tratamento de acordo com análise por ITT	60
5.4.2	Efetividade do tratamento de acordo com análise por ITT modificada.....	63
5.5	Segurança do tratamento com DAAs	63
5.6	Resultados do rastreamento de RAVs.....	66
5.7	Fatores associados à falha terapêutica	67
5.8	Análise do subgrupo de pacientes com dados completos.....	72
6	DISCUSSÃO	79
7	CONCLUSÕES	89
8	ANEXOS	93
8.1	ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	93
8.2	ANEXO B - Ficha Clínica	97
8.3	ANEXO C- Parecer de Aprovação pelo Comitê de Ética	101
9	REFERÊNCIAS	107

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

anti-VHC	Sorologia para o VHC
ARV	Antirretrovirais
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
AUC	Área sob a Curva
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DAAs	Antivirais de Ação Direta
DAC	Daclatasvir
ddNTPs	Didesoxinucleotídeos
DM	Diabetes Mellitus
DRV/r	Darunavir/Ritonavir
EA	Evento Adverso
EAG	Evento Adverso Grave
EFV	Efavirenz
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GECCO	<i>German Hepatitis C Cohort</i>
GT	Genótipo
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Efetiva
HBsAg	Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSH	Homens Que Fazem Sexo Com Homens
IFN	Interferon
IRES	<i>Internal Ribosomal Entry Site</i>
ITRNN	Inibidores de Transcriptase Reversa não-Nucleosídeos
ITT	Intenção de Tratamento
ITT-m	Intenção de Tratamento Modificada
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir

MEGA	<i>Molecular Evolutionary Genetics Analysis</i>
mRNA	RNA Mensageiro
NK	Células Natural Killer
NS	<i>Non Structural</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PegIFN	Interferon Peguilado
RAV	<i>Resistance Associated Variants</i>
RBV	Ribavirina
RNA	Ácido Ribonucleico
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
Siclom	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
Siscel	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SUS	Sistema Único De Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UDI	Usuários de Drogas Injetáveis
VHC	Vírus da Hepatite C

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Antivirais de ação direta licenciados até o ano de 2019.....	19
Tabela 2	Resultados de resposta virológica sustentada e características da população dos estudos com esquema SOF-DAC em pacientes coinfectados VHC-HIV	26
Tabela 3	Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir conforme centro de saúde – Brasil 2015 a 2017.....	53
Tabela 4	Características dos participantes coinfectados VHC-HIV em uso de medicações com interações com DAAs – Brasil 2015 a 2017	56
Tabela 5	Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir conforme características demográficas, clínicas e laboratoriais – Brasil 2015 a 2017.....	58
Tabela 6	Regimes de tratamento utilizados pelos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em Sofosbuvir, de acordo com genótipo do VHC – Brasil 2015 a 2017	60
Tabela 7	Taxas de RVS conforme genótipos do VHC e regimes de tratamento utilizados pelos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir – Brasil 2015 a 2017	61
Tabela 8	Descrição das variantes de resistência encontradas nas amostras pré-tratamento dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV - Brasil, 2015-2017	66
Tabela 9	Descrição dos desfechos clínicos segundo variantes associadas à resistência clínica ao daclatasvir - Brasil, 2015-2017.....	67
Tabela 10	Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na análise bivariada, por intenção de tratamento - Brasil, 2015-2017	68
Tabela 11	Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na regressão logística, por intenção de tratamento - Brasil, 2015-2017	69

Tabela 12	Distribuição dos 622 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na análise bivariada, por intenção de tratamento modificada - Brasil, 2015-2017	70
Tabela 13	Distribuição dos 622 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na regressão logística, por intenção de tratamento modificada - Brasil, 2015-2017	71
Tabela 14	Comparação entre os 520 participantes coinfectados VHC-HIV com dados completos e os 123 excluídos do estudo segundo características demográficas, clínicas, laboratoriais e efetividade da terapia com DAAs – Brasil 2015-2017	73
Tabela 15	Distribuição dos 520 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na análise bivariada - Brasil, 2015-2017	75
Tabela 16	Distribuição dos 520 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na regressão logística. Brasil, 2015-2017	76

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir conforme faixa etária – Brasil 2015 a 2017.....	54
Gráfico 2	Principais comorbidades descritas para os 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir – Brasil 2015 a 2017.....	55
Gráficos 3 e 4	Taxas de RVS entre pacientes com cirrose hepática, conforme genótipo do VHC - 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir – Brasil 2015 a 2017	62
Gráfico 5	Eventos adversos reportados - 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir – Brasil 2015 a 2017	64
Gráfico 6	Eventos adversos graves reportados - 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir – Brasil 2015 a 2017.....	65

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Fluxograma dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir, conforme análise por intenção de tratamento – Brasil 2015 a 2017 61
- Figura 2** Fluxograma dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir, conforme análise por intenção de tratamento modificada – Brasil 2015 a 2017..... 63
- Figura 3** Fluxograma dos 520 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir e com dados completos referentes à infecção pelo HIV – Brasil 2015 a 2017 72

RESUMO

Machado SM. *Segurança e efetividade do tratamento da hepatite C crônica baseado em esquemas que incluem sofosbuvir em pacientes coinfectados pelo HIV, fora de estudos clínicos, em diferentes centros de referência no Brasil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: A coinfecção com o vírus da hepatite C (VHC) é frequente nos pacientes que vivem com HIV/aids, sendo importante causa de morbimortalidade nessa população. Os antivirais de ação direta (DAAs) representam importante avanço na terapia do VHC, com impacto na sobrevivência destes pacientes. Entretanto, na literatura ainda permanece controverso se a imunossupressão ou outras características próprias dessa população poderiam, de alguma forma, influenciar as taxas de sucesso terapêutico observadas. Além disso, dados relativos à resposta virológica sustentada (RVS) nessa população em nosso país são bastante escassos. **Objetivos:** Neste grupo de pacientes: 1) Avaliar a segurança e eficácia dos DAAs; 2) Avaliar a frequência de substituições de resistência nos genes NS5A e NS5B do VHC; 3) Identificar fatores preditores de falha ao tratamento, no contexto de vida real. **Métodos:** Estudo observacional e retrospectivo, no qual foram incluídos pacientes com coinfecção VHC-HIV procedentes de dez centros de referência, tratados com esquemas baseados em sofosbuvir, seguindo as recomendações do protocolo clínico nacional. A RVS foi determinada por exame obtido 12 semanas após término do tratamento. Analisamos variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais. As possíveis associações entre as variáveis e RVS foram estudadas em análise bivariada, seguida por análise multivariada. **Resultados:** Foram incluídos 643 pacientes, a maioria do sexo masculino (74,7%) e com mediana de idade de 50 anos. Dentre os pacientes incluídos, mais de 80% apresentava genótipo 1 e 238 pacientes (42,2%) apresentavam cirrose hepática. A mediana de células CD4⁺ foi de 617 células/mm³ e 551 pacientes (90%) apresentavam-se com carga viral do HIV indetectável. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentavam alguma comorbidade e faziam uso de medicações não relacionadas ao tratamento da infecção pelo HIV à época do tratamento. Dentre os pacientes analisados, a frequência de polimorfismos no gene NS5A associados à resistência clinicamente relevante ao daclatasvir foi observada em 2% dos casos. Não foram identificadas variantes relevantes no gene NS5B. A taxa global de RVS foi de 92,8% (IC 95% 90,9 – 94,8) e 96% (IC 95% 94,4-97,5%) nas análises por intenção de tratamento (ITT) e por intenção de tratamento modificada (ITT-m), respectivamente. No modelo final da regressão logística, em ambas as análises, por ITT e por ITT-m, o uso de medicamentos que apresentam interação com os DAAs (especificamente anticonvulsivantes) se associou de

forma significativa à falha de tratamento ($p=0,004$ e $p=0,001$, respectivamente). Na análise por ITT, também se associou à falha terapêutica a ausência de terapia prévia com IFN ($p=0,04$), enquanto que na análise por ITT modificada as variáveis sexo feminino e idade foram fatores preditivos de não-RVS ($p=0,046$ e $p=0,038$, respectivamente). **Conclusão:** Nessa coorte de vida real, os DAAs estiveram associados à alta taxa de RVS (96%). Nossos dados sugerem que o uso de concomitante de medicações anticonvulsivantes e DAAs diminui as chances de se obter RVS.

Descritores: Antivirais de ação direta; Efetividade; Segurança; Tratamento; Hepatite C; Hepatite C-HIV coinfeção.

ABSTRACT

Machado SM. *Safety and effectiveness of sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in real-world HIV-coinfected patients: a multicentric study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Background: Coinfection with hepatitis C virus (HCV) is frequent in patients living with HIV/aids and represents an important cause of morbidity and mortality in this population. Direct-acting antivirals (DAAs) represent an advance in HCV therapy, with an impact on survival. Several studies report the effectiveness of DAAs therapy, however, questions regarding aspects of HIV immunosuppression and factors that may affect the response in these individuals still pose challenges. In addition, we do not have, to date, data on the sustained virological response (SVR) among coinfecting patients in our country. **Objectives:** The aims of our study was to evaluate the safety and efficacy of HCV DAAs, the frequency of resistance substitutions in the HCV NS5A and NS5B genes and identify predictors of treatment failure, under current clinical practice. **Methods:** Retrospective multicenter study of HCV-HIV coinfecting patients treated with sofosbuvir-based regimens at 10 reference centers in Brazil. The primary outcome was SVR 12 weeks after DAA completion. Clinical and virological data were collected. The possible associations between variables and SVR were studied by bivariate analysis, followed by multivariate analysis. **Results:** Among 643 HCV-HIV patients analyzed, 480 (74.7%) were male, median CD4⁺ T cell count was 617 cells/mm³, 551 patients (90%) had an undetectable HIV viral load. HCV genotype 1 was detected in 80.2%. Cirrhosis was present among 238 (42.2%) of the included patients. About 60% of the included patients had some type of clinical comorbidity and were using some medication to treat these comorbidities during the treatment of hepatitis C. The frequency of NS5A polymorphisms associated with clinically relevant resistance to daclatasvir was 2%; no relevant NS5B variants were identified. The SVR rate was 92.8% (95% CI 90.9 - 94.8) in an intention to treat (ITT) analysis and 96% (95% CI 94.4-97.5%) in a modified ITT (m-ITT) analysis. By multivariate analysis, in both analyzes, by ITT and by m-ITT, the use of drugs with drug-drug interaction with DAAs (specifically anticonvulsants drugs) was significantly associated with treatment failure ($p = 0.004$ and $p = 0.001$, respectively). In the ITT analysis, the absence of previous IFN therapy was also associated with therapeutic failure ($p = 0.04$), whereas in the analysis by m-ITT the variables female gender ($p=0.046$) and age ($p=0.038$) were predictive factors for non-SVR. **Conclusion:** In this real life cohort, DAAs were associated with a high SVR rate (96%). Our

data suggest that the use of concurrent anticonvulsant drugs and DAAs decreases the chances of achieving SVR.

Descriptors: Direct acting antivirals; Effectiveness; Safety; Hepatitis C treatment; Hepatitis C-HIV co-infection.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia global da hepatite C e da coinfeção VHC-HIV

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, atualmente, 71 milhões de indivíduos estejam cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C (VHC) e que 37 milhões sejam portadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)^{1,2}.

Uma vez que as infecções pelo VHC e pelo HIV compartilham as mesmas vias de transmissão, a coinfeção é frequente e representa uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade na população infectada pelo HIV, em diferentes regiões do mundo, com elevado impacto na saúde pública global^{3,4}.

A transmissão do VHC ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado no uso compartilhado de materiais perfurocortantes, uso de drogas injetáveis, em terapias com equipamento contaminado, exposição ocupacional e transfusões de sangue e seus derivados de doadores não testados^{1,5-7}. Uma menor proporção de casos ocorre por transmissão por via sexual e vertical^{1,6,7}. Entretanto, ao longo dos anos e conforme a região estudada, ocorrem variações significativas na importância de cada um desses fatores na transmissão dessa infecção^{1,5-7}.

Globalmente, ambas as prevalências, a da monoinfecção pelo VHC e a da infecção HIV, variam amplamente conforme a área geográfica e a população estudada^{1,2,8,9}.

Quanto à monoinfecção pelo VHC, a prevalência global de sorologia positiva para o VHC (anti-VHC) é de 1,6%^{1,9,10}. A maioria dessas infecções ocorre em adultos e taxas mais elevadas são encontradas em indivíduos usuários de drogas injetáveis (UDI) e com infecção pelo HIV^{1,9-11}. Regionalmente, as maiores prevalências são encontradas na Ásia Central e Oriental, Norte da África e o Oriente Médio (> 3,5%), seguidas pela Europa Oriental e Ocidental (1,5% a 3,5%), enquanto que nas Américas, a prevalência

está em torno de 1%⁹⁻¹¹. Já a prevalência de indivíduos virêmicos para hepatite C, isto é, com RNA viral detectável, no mundo, é estimada em 1,1% (variando de 0,9 a 1,4%), correspondendo, portanto, a cerca de 80 milhões de pessoas (valores entre 64 e 103 milhões de pessoas)¹⁰. Segundo a OMS, no ano de 2015 foram registradas um milhão e 750 mil novas infecções, as quais foram adquiridas, em sua maioria, pelo uso de drogas injetáveis¹.

Embora a frequência de novos casos de hepatite C tenha diminuído nas duas últimas décadas, como consequência principalmente da adoção de práticas transfusionais e de procedimentos médico-hospitalares mais seguros, a carga cumulativa da doença, derivada das infecções adquiridas nos últimos 50 anos, é substancial e vem aumentando^{1,12,13}. Assim, o número de mortes por ano devido a doenças relacionadas ao VHC continua aumentando¹²⁻¹⁶. Atualmente são estimadas 350 mil mortes anuais no mundo relacionadas à hepatite C e seus desfechos, como cirrose hepática, hipertensão portal e carcinoma hepatocelular^{1,9,17}.

Quanto à epidemiologia da coinfeção VHC-HIV, também encontramos diferenças geográficas em sua prevalência estimada ao redor do mundo, assim como heterogeneidade conforme os grupos populacionais estudados^{1,18}. Recente revisão publicada em 2016 por Platt L. e colaboradores evidenciou que a prevalência da coinfeção na população geral de indivíduos vivendo com HIV é de 25 a 30%, sendo as maiores taxas no Leste Europeu e em países da Ásia Central⁸. Na Europa, 24% dos pacientes envolvidos no estudo EuroSida apresentaram sorologia positiva para hepatite C¹⁹. Esse mesmo estudo avaliou subgrupos específicos de pessoas vivendo com HIV e encontrou taxas de coinfeção em heterossexuais e mulheres grávidas em torno de 4%, enquanto que a prevalência do VHC em homens que fazem sexo com homens (HSH) foi de 6,4%. Taxas de 82,4% de coinfeção foram descritas no subgrupo de indivíduos UDI⁸. Dessa forma, estima-se que haja risco aumentado para aquisição do VHC de 5 a 8 vezes maior naqueles infectados pelo HIV se comparado nos soronegativos, com alta heterogeneidade nesse risco^{8,18}.

Na população de coinfectados, dois subgrupos populacionais merecem atenção pelas taxas particularmente altas e aspectos relacionados à vulnerabilidade: UDI e HSH^{4,8}. Os achados de altas prevalências em usuários

de drogas injetáveis são consistentes com a transmissão parenteral como a principal via de transmissão da hepatite C e do HIV nesse grupo populacional, sendo o VHC mais facilmente transmitido que o vírus do HIV⁸. Mais recentemente, surtos de hepatite C aguda entre HSH infectados pelo HIV foram reportados em diversas regiões, frequentemente associados a infecções sexualmente transmissíveis como a sífilis e/ou a práticas sexuais traumáticas sem uso de preservativo^{4,20,21}. A reinfecção pela hepatite C após obtenção de resposta virológica sustentada é considerada atualmente uma preocupação dentre pacientes com HIV. As taxas de reinfecção em HSH infectados pelo HIV são tão altas quanto 25%, conforme reportado em alguns estudos europeus²². Dados norte-americanos mostraram que HSH mais jovens e também heterossexuais com HIV apresentam risco elevado de nova infecção por transmissão por via sexual²². Na coorte alemã de pacientes com hepatite C (GECCO – *German Hepatitis C Cohort*), a taxa de reinfecção pelo VHC em HSH soropositivos foi de 14,3 por 100 pessoas-ano, substancialmente maior do que o valor de 1,8 por 100 pessoas-ano em UDI²².

1.2 Epidemiologia da hepatite C e da coinfecção VHC-HIV no Brasil

Em nosso país, no que se refere à epidemiologia da hepatite C, a prevalência de sorologia positiva (anti-VHC), avaliada em estudo na população de 10 a 69 anos, em todas as macrorregiões entre os anos de 2005 e 2009, foi de 1,38% (IC 95% 1,12-1,64)²³. Esse mesmo estudo nacional de soroprevalência evidenciou que as maiores taxas foram observadas nos estados da região Norte (2,1%). A região Nordeste apresentou as mais baixas taxas de anti-VHC (0,7%) e as regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul apresentaram taxas intermediárias de prevalência (1,3%, 1,3% e 1,2%, respectivamente)²³. Em relação à distribuição por genótipo viral, no Brasil predomina o genótipo 1, responsável por cerca de 65% dos casos e seguido pelos genótipos 3 e 2, respectivamente com 30,2% e 4,6%²⁴. A frequência dos genótipos mostrou-se ser estatisticamente diferente entre as regiões brasileiras; em todas as regiões o genótipo 1 foi o mais prevalente (51,7 a

74,1%); o genótipo 2 foi mais prevalente na região Centro-Oeste, enquanto o genótipo 3 foi mais frequentemente detectado na região Sul. Os genótipos 4 e 5, por sua vez, foram raramente encontrados, com descrição de casos na região Sudeste²⁴.

Estudo publicado por Amaku e colaboradores em 2016 procurou estimar o número de indivíduos infectados no Brasil, considerando as notificações de infecções recém-diagnosticadas (incidência de notificação) e dados da lista de espera para transplante hepático de indivíduos com doença hepática pelo VHC no país²⁵. Como resultado, estimou-se uma prevalência de 1,6 milhões de pessoas com infecção pelo VHC no Brasil, a maioria ainda não diagnosticada²⁵.

Mais recentemente, estudo publicado em 2019 divulgou a atualização dos dados epidemiológicos relativos à hepatite C no Brasil, obtidos por meio de modelos matemáticos, estimando uma prevalência de 0,53% de indivíduos sororreagentes na população total, o que corresponde aproximadamente 1.091.000 pessoas com anti-VHC no país²⁶. Para a população entre 15 e 69 anos, a prevalência estimada de anti-VHC positivo foi de 0,70%. Desses casos, estimou-se que 632.000 sejam virêmicos (0,31% da população no ano de 2017) e, portanto, com indicação de tratamento²⁶. Este estudo também apresentou dados relativos à incidência de infecções agudas pelo VHC no ano de 2016, no qual foram estimadas cerca de 7.500 novas infecções²⁶.

Segundo os dados do último Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais, publicação da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde que apresenta o cenário epidemiológico das hepatites conforme as notificações no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), de 1999 a 2018, foram detectados no país 359.673 casos de hepatite C que apresentaram um dos marcadores – anti-VHC ou VHC-RNA – reagente²⁷. Considerando-se os casos que possuíam ambos os marcadores anti-VHC e VHC-RNA reagentes, foram detectados 174.703 casos²⁷. Na análise da distribuição dos casos com anti-VHC e viremia positiva por região, 63,1% ocorreram no Sudeste, 25,2% no Sul, 6,1% no Nordeste, 3,2% no Centro-Oeste e 2,5% no Norte²⁷. A taxa de detecção de casos de hepatite C com anti-VHC e VHC-RNA reagentes no Brasil mostrou tendência de aumento entre 2003 e 2018, em todas as regiões²⁷. Supõe-se que o aumento das notificações a partir do ano de 2015 se

deva a dois fatores: 1) alteração na definição de casos para fins de Vigilância Epidemiológica ocorrida em 2015, uma vez que os casos que previamente eram notificados com a presença de dois marcadores reagentes (sorologia e VHC-RNA), passaram a ser notificados com apenas um deles; 2) à disponibilidade, no território nacional, de novos agentes antivirais e a exigência de notificação no momento da prescrição da nova terapia^{27,28}. Dados deste Boletim revelam que a maioria dos casos notificados ocorreu na faixa etária acima de 60 anos e que os óbitos por hepatite C representam atualmente a maior causa de morte entre as hepatites virais no Brasil, com aumento do número de óbitos devidos a essa etiologia nos últimos anos²⁷. Entre 2000 e 2017, foram identificados 53.715 óbitos relacionados à hepatite C²⁷.

Estimativas relacionadas à carga cumulativa da infecção crônica pela hepatite C em nosso país apontam que o número de infectados se reduza em 35% até o ano de 2030²⁹. Entretanto, pelas características de progressão da doença, estima-se que o número de cirróticos compensados e descompensados, de CHC e de óbitos alcancem seu pico entre os anos de 2028 e 2032²⁹.

No que se refere à infecção pelo HIV, os dados epidemiológicos no Brasil têm como fonte as notificações do Sinan e dos sistemas laboratorial (Siscel) e de fornecimento dos antirretrovirais (Siclom), além de informações obtidas do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM)³⁰. No período de 1980 a junho de 2019, um total de 966.058 casos de HIV/Aids foram registrados no país³⁰. Embora se observe uma diminuição na taxa de detecção de aids no Brasil desde o ano de 2012 (taxa de 21,4/100.00 habitantes em 2012 para 17,8/100.000 habitantes em 2018), ainda são registrados anualmente uma média de 40.000 novos casos de infecção pelo HIV, nos últimos cinco anos^{30,31}. No período de 2007 a junho de 2019, dentre os casos notificados, aproximadamente 70% ocorreram em homens e a maioria dos casos de infecção pelo HIV encontra-se na faixa etária de 20 a 34 anos³⁰. Além disso, nos últimos anos, voltou a crescer o número de casos entre HSH, acompanhado da maior concentração da epidemia nos centros urbanos e do aumento da razão masculino/feminino devido, especialmente, à redução da transmissão do HIV por meio do uso compartilhado de drogas injetáveis e da

desaceleração da transmissão heterossexual^{30,31}. Nesse cenário, observa-se também que, depois de anos seguidos de redução, o número de mortes e a taxa de mortalidade voltaram a crescer nessa população³¹.

A coinfecção VHC-HIV ocorre em cerca de 20% da população que vive com HIV/Aids no Brasil^{32,33}. Revisão publicada em 2013 que analisou 40 estudos conduzidos no Brasil encontrou taxas que variam de 3 a 82,4%. As maiores taxas foram descritas em homens, indivíduos com mais de 45 anos e naqueles com antecedente de uso de drogas injetáveis e de transfusão sanguínea^{32,33}. Recente publicação que revisou dados referentes à soroprevalência de hepatite C entre pessoas com HIV/Aids em países da América Latina descreveu taxa de coinfecção de 18,9% no Brasil³⁴. Quando avaliamos os casos confirmados de hepatite C entre 2007 e 2016, segundo dados do Ministério da Saúde, 9,8% apresentaram coinfecção com o HIV, com maiores proporções de indivíduos coinfectados na região Sul do país (13,2%)²⁷.

1.3 História natural da infecção pelo vírus da hepatite C

O curso clínico da infecção pelo VHC é caracterizado por um período de incubação que varia de cinquenta dias a nove meses após a exposição, seguido pelas fases aguda e crônica da infecção^{35,36}. Durante a fase aguda, cerca de 20 a 30% dos indivíduos apresentam sintomas inespecíficos ou leves, enquanto que a maioria é assintomática. Entre os pacientes com infecção aguda, 55 a 85% permanecerão com viremia por um período superior a 6 meses e serão considerados portadores da infecção crônica³⁵⁻³⁷. O clareamento viral espontâneo está associado a diversos fatores, ocorrendo mais frequentemente em indivíduos do sexo feminino, com idade inferior a 40 anos, que apresentaram sintomatologia mais evidente na fase aguda, menor carga viral durante o quadro clínico, presença concomitante do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), genótipo 1 do VHC e na presença de fatores genéticos, como polimorfismo da interleucina 28B (IL28B)³⁶⁻³⁸.

Indivíduos com infecção pelo HIV apresentam menores taxas de clareamento viral espontâneo, em torno de 10-15%^{36,37,39,40}. Especificamente nessa população, a cura na ausência de qualquer terapia esteve associada a um rápido declínio da carga viral do VHC, elevação da bilirrubina e das aminotransferases (ALT) e contagem de linfócitos TCD4+ maiores ou igual a 650/mm^{3,40}. Reconhece-se, atualmente, o papel da resposta específica contra o VHC das células natural killer (NK) mediada por interferon-gama no clareamento viral, estando essa resposta comprometida nos pacientes com HIV⁴⁰⁻⁴².

Nos portadores de infecção crônica pelo VHC, a doença se manifesta de forma insidiosa, com ausência de sinais ou sintomas, na maioria dos casos^{35,36}. Os níveis séricos das aminotransferases apresentam elevações intermitentes em cerca de 60-70% dos pacientes^{35,36,43}. Cerca de 20% desenvolverão quadros graves da doença, como progressão para cirrose e descompensação da doença hepática, caracterizada por sinais de hipertensão portal e alterações sistêmicas. Em média, 1 a 5% dos pacientes com cirrose relacionada ao VHC desenvolve carcinoma hepatocelular (CHC)^{35,36,39}. A progressão histológica para fibrose e consequentes cirrose e/ou CHC está relacionada a alguns fatores, como sexo, com pior evolução no sexo masculino, idade na época da contaminação, sendo mais grave quando adquirida após a quarta década, e a etnia, já que negros e hispânicos apresentam uma maior prevalência de quadros graves, quando comparados a indivíduos caucasianos^{35,36,39,43}. Entre os fatores de risco associados à progressão da hepatite C para quadros mais severos estão o alcoolismo, o tabagismo, o diabetes mellitus tipo 2 (por fatores relacionados a resistência insulínica, inflamação e síndrome metabólica), e a coinfeção com os vírus HIV e da hepatite B, frequentes por compartilharem as mesmas causas de transmissão^{9,35,39,43}.

No paciente com HIV, o curso natural da hepatite C é adversamente afetado de várias maneiras^{4,39,42,44}. Diversos estudos demonstram que a coinfeção está associada a piores desfechos hepáticos, com mais rápida progressão para fibrose e cirrose e a mais frequentes eventos de descompensação hepática e CHC^{40,42,44}. Na década de 90, dois estudos espanhóis compararam desfechos da hepatopatia entre coinfectados VHC-HIV

e monoinfectados pelo VHC e demonstraram que cirrose ocorreu em 15 a 25% de pacientes coinfectados em 10 a 15 anos e em 3-6% dos monoinfectados, no mesmo período de tempo^{45,46}. Na literatura médica, muito se discute quais os fatores contribuiriam para esses desfechos nos pacientes coinfectados^{42,44-47}.

Embora haja inúmeras evidências de que o HIV acelere a progressão da doença hepática, os mecanismos moleculares envolvidos na patogênese do HIV, mesmo na ausência de significativa imunossupressão, ainda não foram totalmente elucidados⁴⁷⁻⁴⁹. Acredita-se que a progressão da fibrose hepática seja decorrente de efeitos diretos da toxicidade do HIV em células hepáticas e células estreladas, assim como de efeitos indiretos do HIV em hepatócitos, via co-receptores para o HIV CCR5 e CXCR4, expressos também nas células do fígado⁴⁹. O impacto do próprio HIV no dano hepático foi avaliado em diversos trabalhos e é evidenciado pela correlação entre altos níveis de HIV-RNA e os achados de altas taxas de fibrose hepática avançada em avaliações não invasivas, mesmo na ausência de infecções por vírus hepatotrópicos, consumo de álcool ou drogas hepatotóxicas, sugerindo, dessa forma, potencial ação direta do HIV na inflamação e na fibrogênese hepáticas^{44,50,51}. Contribuiriam também para o processo de fibrose hepática as alterações imunológicas da coinfecção VHC-HIV, como o predomínio das células T CD8 em relação às células T CD4⁺ e consequente aumento de citocinas como IL-4, IL-5 e TGF-alfa, que promoveriam a deposição de colágeno no tecido hepático^{44,46,49}.

Além disso, a infecção pelo HIV também se associa a persistente viremia do VHC, a um elevado nível de VHC-RNA e a menores taxas de resposta a terapias baseadas em IFN, fatores que podem estar relacionados, em parte, a menor resposta das células T CD4⁺ e CD8⁺ nos coinfectados e à capacidade do próprio HIV de induzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, entre elas a IP-10, as quais afetam monócitos, células NK e células T periféricas e estão relacionadas tanto ao processo de lesão hepática imunomediada, como ao aumento da replicação do VHC^{44,48,49}. Os principais mecanismos propostos para explicar o elevado nível de VHC-RNA no paciente com HIV seriam a disfunção das células NK e a reduzida resposta IFN-gama específica anti-VHC presentes no indivíduo com coinfecção^{42,48,49}. O impacto da elevada viremia do VHC foi recentemente avaliado na coorte europeia EuroSIDA e nessa coorte

não se evidenciou correlação entre viremia do VHC e desfechos hepáticos, embora estudos anteriores tenham demonstrado que maior viremia do VHC estivesse associada a maior progressão da fibrose hepática^{40,42}. O mesmo estudo também não encontrou correlação entre o genótipo do VHC e progressão da doença hepática nos co-infectados³⁸. Importante ressaltar que contribuem também, de forma independente, para o desenvolvimento de fibrose hepática e cirrose no paciente com HIV fatores como a toxicidade dos antirretrovirais (ARV) a longo prazo e as alterações metabólicas frequentemente encontradas, como dislipidemia e resistência insulínica^{40,42,50,51}.

A imunossupressão, que é um dos principais fatores associados à progressão da doença hepática no coinfetado, é amplamente discutida na literatura^{4,40,47,52,53}. Postula-se que, se por um lado, a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) levou à redução da mortalidade relacionada a doenças oportunistas, fazendo com que a doença hepática associada ao VHC se sobressaísse e tornasse uma das principais causas de morbimortalidade na população coinfetada, por outro lado, a HAART também mostrou seu efeito benéfico na mortalidade associada ao VHC ao permitir a supressão do HIV e o aumento de CD4^{40,54}. A terapia antirretroviral e a manutenção de elevada contagem de linfócitos CD4 podem desacelerar a progressão da fibrose hepática e está associada a menores taxas de mortalidade por causas hepáticas⁵²⁻⁵⁴. O trabalho de Anderson JP e colaboradores acompanhou mais de 10 mil coinfetados por período de 14 anos e encontrou que o uso de ARV associou-se à significativa redução da taxa de descompensação hepática, fornecendo, dessa forma, evidência para a recomendação dos *Guidelines* clínicos de se iniciar tão breve possível terapia antirretroviral nos indivíduos coinfetados, independentemente da contagem de linfócitos T CD4⁺⁵⁵.

Além dos impactos da infecção pelo HIV na progressão da doença hepática, há também o outro lado, isto é, o impacto da presença do VHC no curso da infecção pelo HIV^{4,40}. A possível contribuição do VHC na progressão da infecção pelo HIV é controversa e não está ainda claramente definida. Na grande coorte europeia de coinfetados, não se encontrou evidência de que a resposta virológica e imunológica à HAART fosse afetada pela presença do

VHC; entretanto, há estudos que reportam uma significativa redução nos valores de linfócitos T CD4⁺ após a infecção aguda pelo VHC, assim como aumento da carga viral do HIV, mesmo na presença de HAART; além disso, alguns estudos encontraram associação entre hepatite C crônica e uma menor recuperação imunológica após o início dos ARV^{40,56,57}. Propõe-se que a menor contagem de células T CD4 nos pacientes com hepatite C seria consequência da ativação imune provocada pelo VHC, levando a apoptose das células T CD4⁵⁸. A literatura também nos reporta que a presença do VHC e a fibrose hepática são fatores preditores de toxicidade e se relacionam a maiores taxas de descontinuação dos ARVs^{40,57,58}.

Outro aspecto importante da infecção crônica pelo VHC é sua associação com diversas comorbidades^{9,59}. Há evidências de que a resposta inflamatória causada pela presença do VHC, a qual é desencadeada por complexas vias moleculares, está ligada ao desenvolvimento de lesões hepáticas e a diversas doenças extra-hepáticas como doenças linfoproliferativas, doenças cardiovasculares e neurológicas. As disfunções imunes provocadas pelo VHC podem resultar em desordens autoimunes e manifestações reumatológicas, como a síndrome Sicca, poliartrites e tireoidopatias^{9,59-61}.

Como a infecção pelo HIV também se associa à uma resposta inflamatória sistêmica e persistente, a coinfeção parece magnificar os efeitos do VHC, aumentando as taxas de doenças extra-hepáticas, assim como a taxa de mortalidade por essas patologias^{4,61-65}. Diversos estudos comparam indivíduos com infecção pelo HIV versus aqueles com monoinfecção pelo VHC e aqueles coinfectados e descrevem maiores taxas de comorbidades nos coinfectados quando comparados à pacientes com monoinfecção pelo VHC ou pelo HIV^{58,62,66}. Eventos cardiovasculares, incluindo doença coronária e doença cerebrovascular, são mais prevalentes nos pacientes coinfectados que nos indivíduos monoinfectados pelo HIV, provavelmente associados a efeitos sinérgicos da ação inflamatória do VHC e do HIV, contribuindo para disfunção endotelial e aterosclerose^{62,66}. Em relação às patologias neurológicas, a coinfeção parece se associar a piores desfechos neurocognitivos e a maior prevalência de síndrome neuropática periférica quando comparada à monoinfecção pelo HIV^{58,67,68}. Tais achados possivelmente estão associados e

efeitos sinérgicos do VHC e do HIV, ambos presentes e replicantes no sistema nervoso e líquido; entretanto, os fatores patogênicos envolvidos ainda não são conhecidos e diversas condições, como o uso de drogas ilícitas, consumo de álcool e encefalopatia hepática, podem interferir nos resultados encontrados nessa população⁶⁷. No grupo de pacientes coinfectados são encontradas maiores prevalências de distúrbios metabólicos como resistência à insulina e diabetes mellitus (DM)^{58,68}. Indivíduos com coinfecção VHC-HIV apresentam maior risco de DM quando comparados à monoinfectados pelo HIV e a indivíduos HIV negativos⁶⁸. A infecção pelo VHC também se associa a maiores prevalências de nefropatia e doenças ósseas na população com HIV quando comparada com aqueles indivíduos sem hepatite C^{59,63,64}.

No que se refere aos dados de sobrevida dos pacientes com VHC-HIV, nessa população, a doença hepática crônica constitui uma das principais causas de morte^{8,69,70}. Embora recentemente alguns estudos relatem redução da incidência de óbitos secundários à doença hepática e descompensações ao longo dos últimos anos, após o advento da terapia antirretroviral, outras coortes apontam para aumento da proporção das doenças hepáticas entre as causas de óbitos nos pacientes com HIV e diversos trabalhos evidenciam aumento das taxas de carcinoma hepatocelular (CHC) e de óbito nesses indivíduos⁶⁹⁻⁷¹. Enquanto que a incidência de neoplasias definidoras de AIDS vem diminuindo progressivamente na era HAART, a incidência de outras neoplasias, como o CHC parece emergir na população de coinfectados nos últimos anos⁷²⁻⁷⁴. Duas grandes coortes prospectivas francesas mostraram que dentre os pacientes com HIV, as taxas de CHC e óbitos decorrentes de CHC se elevaram ao longo do tempo⁷²⁻⁷⁴. Nesses trabalhos, quando se compara a mortalidade na era pré-HAART *versus* era pós-HAART, percebe-se um aumento na mortalidade relacionada à hepatite C e suas complicações, enquanto que houve redução da mortalidade relacionada à Aids, no mesmo período⁷²⁻⁷⁴. Os autores defendem que o aumento da longevidade do paciente com HIV na era pós-HAART possa explicar o aumento das taxas de CHC nesse grupo, ou seja, antes do advento da HAART, os pacientes com HIV não sobreviviam o suficiente para desenvolver tumores hepáticos associados à hepatite C^{73,74}. Ressaltam-se também os achados de que na população com VHC-HIV, o aparecimento do

CHC ocorre, em média, 10 anos antes do tempo reportado nos pacientes sem HIV e que indivíduos com HIV apresentam o tumor hepático com curso mais agressivo que aqueles com monoinfecção VHC^{72,74}.

Vemos, dessa forma, que a complexa interação VHC-HIV, embora ainda não completamente compreendida em relação a todos os mecanismos fisiopatogênicos envolvidos, parece afetar principalmente a história natural da doença hepática, mas também tem implicações no curso da infecção pelo HIV e evidente impacto no desenvolvimento de diversas condições médicas, afetando múltiplos órgãos e sistemas e impactando na sobrevida dessa população^{4,40,58,64,65}.

1.4 O vírus da hepatite C e sua replicação

O vírus da hepatite C pertence à família *Flaviridae*, do gênero *Hepacivirus*^{75,76}. Sua partícula viral possui, aproximadamente, 65 nm de diâmetro, forma icosaédrica e é constituída por um envelope lipoproteico formado por duas glicoproteínas (E1 e E2), um capsídeo proteico composto pela proteína de capsídeo (C) e o genoma viral^{76,77}.

Foi identificado pela primeira vez em 1989, nos Estados Unidos, por Choo e colaboradores⁷⁵. Na época, decorrente da dificuldade de identificação e detecção do RNA e de antígenos virais, pesquisadores consideraram que o vírus se replicava mal in vivo⁷⁶. Entretanto, nos últimos anos, muito se descobriu sobre as características do VHC e sabemos que indivíduos cronicamente infectados possuem cargas virais que variam, geralmente, entre 10^3 a 10^7 genomas/mL de soro, com elevada taxa de *turnover*, meia-vida de 3 horas e produção de 10^{12} vírus por dia⁷⁶. Apresenta, assim, taxas de replicação 100 vezes maiores que as relatadas para o HIV⁷⁶. As altas taxas de erro na replicação viral geraram diversidade global e atualmente são reconhecidos 7 genótipos, que são diferenciados com base numa diversidade de sequências nucleotídicas de cerca de 35% e 67 subtipos confirmados, além de variadas quasiespécies em um indivíduo infectado^{76,78-80}. A forma de introdução do VHC na população humana ainda não é conhecida⁷⁶.

O VHC é relativamente não-citopático e diversas pesquisas evidenciam que a doença hepática provocada é imunomediada^{76,78}. Há também evidências de reservatórios extra-hepáticos, incluindo linfócitos do sangue periférico, células epiteliais no intestino e sistema nervoso central⁷⁶.

O genoma viral é constituído por uma única molécula de ácido ribonucleico (RNA) de polaridade positiva, com cerca de 9.600 bases e apresenta três regiões: nas extremidades ficam as regiões não traduzidas 5'NTR e 3'NTR (do inglês, *non translated region*) e na parte central há uma região de leitura aberta que codifica uma poliproteína de 3.000 aminoácidos (aa)^{76,80,81}. Na região 5'NTR são encontrados domínios importantes no ciclo replicativo do VHC, como o sítio de entrada para o ribossomo, denominado IRES (do inglês *Internal Ribosomal Entry Site*)^{80,81}.

A infecção pelo VHC se inicia pela entrada do vírus na célula hospedeira, seguida pelos processos de tradução, replicação e produção de novas partículas virais⁷⁸. A entrada do vírus em sua principal célula-alvo, o hepatócito, corresponde a um processo altamente complexo, iniciado pela ligação das glicoproteínas envelope E1 e E2 a diferentes moléculas receptoras da célula hospedeira e internalização viral por endocitose^{78,79}. Após a entrada do vírus, o mesmo é desencapsulado, ocorrendo a liberação do genoma no citossol. Esse genoma atua em diferentes fases do ciclo de vida do vírus: como um RNA mensageiro (mRNA) para tradução das proteínas virais; como modelo para replicação de RNA e como um genoma nascente empacotado em novas partículas de vírus^{78,79,81}.

A tradução do RNA viral se inicia através da formação de um complexo estável entre o IRES da região 5'NTR e a subunidade 40S ribossomal, fatores de iniciação do hepatócito e proteínas virais. A tradução gera uma poliproteína que é clivada por proteases virais e celulares em pelo menos 10 proteínas diferentes, estruturais e não estruturais^{78,79,81}. O primeiro terço do genoma codifica proteínas estruturais, isto é, que são constituintes principais das partículas virais, como a proteína do capsídeo (C) e as glicoproteínas do envelope E1 e E2^{78,79,81}. O capsídeo viral representa o domínio mais conservado dessa poliproteína e a glicoproteína contém a região com maior variabilidade do VHC. Os 2/3 terminais do genoma codificam as proteínas não-

estruturais: viroporina p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. Tais proteínas não-estruturais, identificadas pela sigla NS (do inglês, *non structural*) são expressas nas células infectadas e participam dos processos intracelulares da replicação do VHC, incluindo a síntese de RNA, modulação dos mecanismos de defesa do hospedeiro e montagem da partícula viral, por meio de atividades enzimáticas diversas como as de protease, helicase e RNA polimerase⁷⁸⁻⁸¹.

Após a tradução, genoma viral é replicado por processo mediado pela proteína não-estrutural NS5B. A proteína NS5A possui papel regulatório na replicação e a NS3 por possuir função helicase, também participa desse processo. A proteína NS4B atua no denominado “complexo de replicação”, o qual compartimentaliza a replicação do VHC. Após a replicação, ocorre a montagem e a liberação dos vírions, etapas que são reguladas com a síntese de lipídios da célula hospedeira.⁷⁸⁻⁸¹.

1.5 O tratamento da hepatite C crônica

Como consequência de uma maior compreensão da fisiopatologia da doença, do genoma e das etapas de replicação viral, a terapia para hepatite C vem avançando consideravelmente nas duas últimas décadas^{79,82}. Seu principal objetivo é a cura, isto é, eliminação do vírus ao se alcançar uma resposta virológica sustentada (RVS), a qual é definida como RNA do VHC indetectável, por método de biologia molecular, 12 semanas (RVS12) ou 24 semanas (RVS24) após o término do tratamento⁸²⁻⁸⁴. A RVS geralmente se associada à normalização das enzimas hepáticas, à melhora ou desaparecimento da necroinflamação do fígado e a menor risco de complicações, como insuficiência hepática, hipertensão portal e CHC⁸²⁻⁸⁴. Diversos estudos mostram que a RVS reduz o risco de morte relacionada à doença hepática, assim como também reduz o risco de morte por causas não-hepáticas⁸²⁻⁸⁵.

Na década de 80, a primeira droga utilizada foi o interferon (IFN), administrado por via subcutânea e na frequência de três vezes por semana^{9,87-89}. Apesar de suas propriedades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras, seu uso em monoterapia alcançava taxas de cura baixas, em torno de 10%⁸⁷⁻⁸⁹. Na década de 90, o IFN foi combinado à ribavirina (RBV), um nucleosídeo sintético análogo da guanosina, de uso oral^{88,90}. A terapia combinada foi mais eficaz do que a monoterapia, com taxas de RVS em torno de 30 a 40%, em terapias com duração de 6 a 12 meses⁹⁰. A RBV já era reconhecida e utilizada por sua ação contra diversos vírus de DNA e RNA e os mecanismos propostos para ação na hepatite C são a inibição direta da replicação do VHC ao inibir a RNA polimerase; a inibição competitiva da inosina monofosfato desidrogenase, necessária para síntese do RNA viral; a imunomodulação por aumento da resposta T-helper-1 sobre a T-helper-2 e a ação como um agente mutagênico viral, o que pode resultar na redução da infectividade do VHC^{87,88}.

Posteriormente, com o processo de peguilação da molécula de IFN, resultante da adição de polietileno glicol (PEG), sua meia-vida foi prolongada, permitindo sua utilização com menor frequência, uma vez por semana⁸⁶. Até 2011, o tratamento padrão utilizado para o VHC consistia na associação de IFN peguilado e RBV^{82,86,87}. Nos estudos de registro, as taxas de RVS encontradas ficavam em torno de 50% nos genótipos 1 e 4, e 70 a 80% nos genótipos 2 e 3, enquanto que em estudos de vida real variavam em torno de 34 a 70%⁹¹⁻⁹³. As taxas de RVS associadas a essa terapia variavam conforme os genótipos e características clínicas individuais, como grau de fibrose hepática, antecedente de terapia prévia e coinfeção pelo HIV⁹¹⁻⁹³. Além disso, a terapia combinada se associava a diversos efeitos adversos e altas taxas de interrupção^{92,93}.

São diversas as razões para menores taxas de RVS com essa terapia no coinfestado VHC-HIV, como o comprometimento da imunidade celular, a maior prevalência de fibrose hepática avançada, as maiores taxas de toxicidade e de interações medicamentosas^{4,86}. Além disso, nessa população, a necessidade de maiores doses de RBV e de terapia prolongada (até 72 semanas) estiveram relacionados à maior frequência de eventos adversos como anemia, citopenias e sintomas neuropsiquiátricos e a altas taxas de descontinuação do

tratamento^{4,9,86}. As taxas de RVS após tratamento com PEG-IFN e RBV nos coinfectados ficavam em torno de 25 a 50%, sendo consideravelmente menor, entre 18 a 38%, para pacientes com genótipos 1 e 4^{94,95}. No estudo brasileiro de vida real que avaliou a RVS de 100 coinfectados que receberam PEG-IFN e RBV no período de 2004 a 2011, essa foi alcançada em apenas 27% dos pacientes⁹⁶. A baixa efetividade dessa terapia e o elevado risco de eventos adversos fez com que a terapia com PEG-IFN e RBV fosse contraindicada para grande parcela de coinfectados. Consequentemente, poucos pacientes foram elegíveis a recebê-la, resultando em elevada carga cumulativa de hepatite C crônica entre os indivíduos com HIV^{52,95,97}.

1.5.1 O tratamento com novos antivirais de ação direta

Nos últimos anos, novos agentes antivirais agindo diretamente no ciclo do VHC foram desenvolvidos e então denominados “medicamentos de ação direta” (DAA, do inglês *direct-acting antivirals*)^{82,87,89}. Os primeiros DAAs, os inibidores de protease (IP) de primeira geração boceprevir e telaprevir, foram introduzidos na prática clínica em 2011^{9,89}. Ambos com ação na inibição da protease viral NS3/4A e em combinação com PEG-IFN e RBV para o genótipo 1 do VHC, constituindo a chamada “terapia tripla”^{86,89}. Nos estudos de registro, as taxas de RVS com o uso dos IPs alcançaram valores entre 67-75%^{9,89,98}. Nos pacientes com HIV, foram descritas taxas de sucesso de 63 e 74%, respectivamente, com telaprevir e boceprevir⁹⁸. Entretanto, para mono e coinfectados, a terapia tripla teve seu uso restrito a pacientes selecionados, devido a algumas características, como custo elevado, terapia prolongada, grande número de comprimidos, perfil com potenciais interações medicamentosas, eventos adversos frequentes e graves, com risco de descompensações hepáticas e óbito nos pacientes com fibrose avançada^{52,89,98,99}. No Brasil, boceprevir e telaprevir foram disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) nos anos de 2013 e 2014, apenas para pacientes mono infectados e com fibrose hepática avançada⁹⁹.

No ano de 2013, foram introduzidos na prática clínica uma segunda geração de DAAs, constituída por novas classes com diferentes atividades genotípicas, potência e barreira genética para resistência viral, combinadas entre si e compondo regimes potentes para o tratamento da hepatite C^{82,100,101}. Essas novas medicações apresentam melhor perfil de segurança, são utilizadas em esquemas sem IFN, por períodos de 8 a 24 semanas e, em combinações de duas ou três drogas, estão associadas a elevadas taxas de RVS, superiores a 90%^{52,82,100-102}. Os primeiros representantes dessa segunda geração de DAAs são: sofosbuvir (SOF), um inibidor da RNA polimerase análogo de nucleotídeo pangenotípico; simeprevir (SMV), um inibidor de protease NS3/4A de segunda geração e daclatasvir (DAC), um inibidor da proteína NS5A¹⁰⁰⁻¹⁰². Até o ano de 2019, foram licenciados os seguintes antivirais descritos na Tabela 1¹⁰¹. Os atuais *guidelines* americano e europeu propõem diferentes combinações desses novos antivirais, considerando os diversos cenários clínicos encontrados, nos quais são, atualmente relevantes o genótipo do VHC, a presença de cirrose hepática e os aspectos relacionados à resistência viral^{82,101,103}. Nesses *guidelines*, a recomendação é que indivíduos com HIV sejam tratados pelos mesmos esquemas indicados para o monoinfectado pelo VHC^{82,104}.

Tabela 1 - Antivirais de ação direta licenciados até o ano de 2019

Classe	Medicamento
Inibidor nucleotídeo de NS5B	Sofosbuvir
Inibidor não-nucleotídeo de NS5B	Dasabuvir
Inibidor de NS3/4A	Simeprevir
	Paritaprevir
	Grazoprevir
	Voxilaprevir
Inibidor de NS5A	Daclatasvir
	Ledispavir
	Ombitasvir
	Velpatasvir
	Elbasvir
	Pibrentasvir

No Brasil, os novos DAAs foram incorporados ao SUS em junho de 2015, com a publicação pelo Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde do *Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções*²⁸. As novas medicações então disponíveis para uso foram SOF, DAC e SMV²⁸. Para a população coinfectada VHC-HIV, pelas as diretrizes do Ministério da Saúde, a terapia deve ser composta conforme o genótipo do VHC, sendo liberadas para uso nessa população os DAAs SOF e DAC. Para pacientes com genótipo 3, o protocolo nacional também disponibiliza a opção da combinação PEG-IFN e RBV com SOF²⁸. Uma vez que sofosbuvir e declatasvir são os DAAs utilizados em nosso país para pacientes coinfectados e tema do presente estudo, discutiremos os principais aspectos relativos a essas duas medicações, assim como os resultados de efetividade publicados nos estudos de registro e naqueles de vida real na população de coinfectados.

A) SOFOSBUVIR

O SOF é um análogo do nucleotídeo inibidor da polimerase NS5B do VHC, a qual é essencial para a replicação viral¹⁰⁰⁻¹⁰³. Apresenta-se como um pró-fármaco nucleotídeo que é sujeito a metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS-461203), que pode ser incorporado no RNA VHC¹⁰⁵. Foi adquirido pela empresa *Gilead Sciences* e foi aprovado em dezembro de 2013 pela agência reguladora norte-americana, FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*), sendo o primeiro análogo de nucleotídeo dessa classe aprovado para uso clínico^{102,105,106}. Comercializado com Sovaldi[®], com 400 mg, é um DAA administrado por via oral, uma vez ao dia, com excelente tolerabilidade e segurança nos estudos de registro^{102,103,106}. É caracterizado por apresentar atividade pangenotípica, alta barreira genética para mutações de resistência e poder ser combinado com DAAs de outras classes^{105,106}.

A segurança e a eficácia do SOF foram inicialmente avaliadas em cinco principais estudos de Fase 3, em um total de 1724 pacientes mono infectados com genótipos 1 a 6 e um estudo de Fase 3 com 223 pacientes coinfectados com VHC-HIV-1 com genótipos 1, 2 ou 3^{105,106}. Nesses estudos de registro,

SOF foi utilizado em combinação do PEG-IFN e RBV (estudo Neutrino) ou em combinação apenas com RBV (os quais foram: estudos Fission, Positron, Fusion, Valence e Photon-1)^{105,106}. As taxas de RVS12 variaram, nesses estudos, de 76 a 92%^{105,106}.

O estudo Photon-1, foi o estudo de fase 3, não randomizado, que avaliou o uso de SOF associado à RBV em pacientes coinfectados VHC-HIV^{106,107}. Nesse estudo publicado por Sulkowski, o esquema foi utilizado por 12 ou 24 semanas em pacientes coinfectados virgens de terapia para hepatite C ou já experimentados com IFN, com os genótipos 1, 2 ou 3. O desfecho final foi a RVS12, a qual foi alcançada em 76% dos pacientes com genótipo 1 (todos sem terapia prévia) e para os genótipos 2 e 3, as taxas foram, respectivamente: 88 a 92% e 67 a 94%, conforme o tempo de terapia (12 semanas para aqueles indivíduos virgens de tratamento e 24 semanas para os experimentados a esquemas com IFN)¹⁰⁷. Nesse estudo, apenas 3% dos participantes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos e não foi observado impacto do tratamento no curso do HIV¹⁰⁷.

Com base nesses estudos, em outubro de 2013, o FDA aprovou o SOF para terapia do VHC, recomendando: 12 semanas de SOF mais PEG-IFN e RBV para pacientes com genótipo 1 ou 4 do VHC; 12 semanas de tratamento com SOF-RBV em doentes com genótipo 2 e 24 semanas para pacientes com genótipo 3¹⁰⁰⁻¹⁰³. Para pacientes com genótipo 1 com contraindicações para interferon, a recomendação era de 24 semanas de SOF-RBV. Todas as recomendações foram aplicáveis a pacientes coinfectados com HIV¹⁰⁰⁻¹⁰³.

SOF também teve sua eficácia avaliada em esquemas sem IFN e em associação com outros antivirais de ação direta. Seu uso combinado ao SMV, aprovado em 2013 pelo FDA, foi avaliado para tratamento de pacientes com genótipos 1 e 4 em estudos como COSMOS, OPTIMIST-1 e 2, Target e ANRS CO22 Hepather¹⁰². Nesses estudos, as taxas de RVS12 alcançadas foram superiores a 80%¹⁰². Para as infecções pelos genótipos 1 e 4, os esquemas com SOF-SMV e SOF com PEG-IFN e RBV não estão mais entre as opções recomendadas nos mais recentes *guidelines* norte-americano e europeu, devido a menores taxas de RVS associadas a esses tratamentos, potenciais interações medicamentosas e maiores riscos de eventos adversos^{82,100,103,104}.

O uso de SOF associado a DAC, um inibidor de NS5A, será abordado no item a seguir, após a descrição das principais características do SOF e do DAC.

Quanto aos aspectos de resistência viral ao SOF, essa foi avaliada em estudos em que variantes do VHC de múltiplos genótipos com sensibilidade reduzida ao SOF foram selecionados em cultura de células¹⁰⁵. A sensibilidade reduzida ao sofosbuvir foi associada à substituição primária S282T da NS5B em todos os genótipos das variantes examinadas^{105,108-110}. A presença da variante associada à resistência (RAV, do inglês *resistance associated variants*) S282T conferiu uma sensibilidade 2 a 18 vezes menor ao SOF e diminuiu a capacidade de replicação viral em 89% a 99%, em comparação com o tipo selvagem. Em estudos clínicos, em análise agrupada de 991 indivíduos que receberam SOF em estudos de fase 3, 226 indivíduos qualificaram-se para análise da resistência, com sequenciamento de última geração (limite do ensaio de 1%), a substituição S282T não foi detectada em nenhum destes indivíduos^{105,108-110}. Essa substituição foi detectada em apenas um indivíduo que recebeu SOF em monoterapia num estudo de fase 2. Este indivíduo apresentava < 1% de VHC com S282T no início do estudo e desenvolveu S282T (> 99%) às 4 semanas pós-tratamento, o que resultou numa alteração de 13,5 vezes na concentração efetiva 50 (CE50) do SOF e na diminuição da capacidade de replicação viral. A substituição S282T reverteu para o tipo selvagem durante as 8 semanas seguintes e deixou de ser detectável 12 semanas pós-tratamento^{105,108-110}. Nos estudos clínicos de fase 3 detectaram-se duas substituições da NS5B, L159F e V321A, em amostras de recidivas pós-tratamento de indivíduos com genótipo 3. Não foi detectado qualquer desvio na sensibilidade fenotípica ao SOF em isolados de indivíduos com estas substituições^{105,111}. Para além disso, foram detectadas substituições S282R e L320F ao longo do tratamento por sequenciamento num indivíduo pré-transplante com uma resposta parcial ao tratamento. Desconhece-se, atualmente, qual a significância clínica destes dados^{105,108,109}.

B) DACLATASVIR

O DAC é um inibidor da proteína não estrutural 5A (NS5A), também essencial para a replicação do VHC^{100-103,112}. Tem ação pangênótica e, em diversos estudos, mostrou interações aditivas e sinérgicas com IFN-alfa, com IP NS3/4A e inibidores NS5B¹¹². Foi aprovado para uso clínico pelo FDA em julho de 2015, em comprimidos de 30 ou 60 mg, administrado via oral, uma vez ao dia, com nome comercial de Daklinza^{R 102}.

Quanto aos aspectos de resistência viral para DAC, em sistema de replicação celular foram observadas substituições na região terminal N de aminoácidos do NS5A conferindo resistência nos genótipos 1 a 4¹¹². Foram observadas frequentemente as RAVs L31V e Y93H no genótipo 1b, enquanto as RAVs M28T, L31V/M, Q30E/H/R, e Y93C/H/N foram observadas frequentemente no genótipo 1a. Estas substituições conferem baixo nível de resistência (CE50 <1 nM) para o genótipo 1b e níveis superiores de resistência para genótipo 1a (CE50 até 350 nM)¹¹². As estirpes mais resistentes com substituições únicas de aminoácidos no genótipo 2a e genótipo 3a foram F28S (CE50 >300 nM) e Y93H (CE50 >1.000 nM), respectivamente. Os polimorfismos observados no genótipo 4a não parecem impactar a potência do DAC (CE50 0,007-0,0013 nM)^{112,113}. No protocolo AI444040 foram detectados polimorfismos NS5A (antes do início do tratamento), conhecidos por reduzirem a sensibilidade ao DAC, *in vitro*, em 16% (33/203) dos indivíduos (9/130 com genótipo 1a, 4/32 genótipo 1b, 14/23 genótipo 2, e 6/18 genótipo 3)¹¹². Nos diversos estudos clínicos, as RAVs mais frequentemente encontradas em pacientes que não alcançaram RVS foram: M28T, Q30E/H/R, L31M, H58D, and Y93H/N no genótipo 1a; L31M/V and Y93H no subtipo 1b; L31M no genótipo 2; Y93H no genótipo 3 e Q30H/S no genótipo 4^{112,113}.

Para uso clínico, inicialmente, DAC foi avaliado em associação com PEG-IFN e RBV, em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados em adultos virgens de tratamento com infecção crônica pelo VHC e doença hepática compensada, os quais foram: estudo AI444052 com pacientes com genótipo 1 e o estudo AI444042 com indivíduos com genótipo 4^{100,112}. No primeiro (AI444052), comparou-se DAC versus telaprevir (duração de 24 semanas para ambos) e a RVS12 foi consistentemente maior para os

pacientes tratados no grupo do DAC, em todos os subgrupos analisados¹¹². O estudo AI444042 comparou DAC versus placebo, ambos com PEG-IFN e RBV e também as taxas de RVS12 foram maiores no grupo com o DAA¹¹².

O uso combinado com SOF teve sua eficácia avaliada em dois estudos abertos, a saber: AI444040 e ALLY-3^{100,112,114}. No estudo AI444040, 211 adultos com genótipos 1, 2 ou 3 receberam SOF-DAC, com ou sem RBV, a duração do tratamento foi de 12 semanas para os pacientes virgens de tratamento com genótipo 1 e de 24 semanas para todos os outros¹¹². A RVS12 foi de 89 a 100%, conforme genótipo e grau de fibrose hepática e pacientes virgens de tratamento com HCV do genótipo 1 que receberam 12 semanas de tratamento apresentaram resposta similar aos pacientes tratados por 24 semanas¹¹². No estudo ALLY-3, a combinação SOF-DAC por 12 semanas foi avaliada no genótipo 3, para 152 pacientes^{100,112,114}. Nesse trabalho, 21% dos incluídos apresentavam cirrose hepática compensada. A RVS12 encontrada foi de 90% para indivíduos sem história de terapia prévia para hepatite C e de 86% para os experimentados, sendo que as taxas foram menores entre pacientes com cirrose¹¹⁴. Em ambos os estudos, os eventos adversos mais frequentemente relatados com SOF-DAC foram cefaleia e fadiga^{100,112,114}. O estudo publicado por Leroy V. e colaboradores, denominado ALLY-3+ avaliou SOF-DAC com RBV apenas em pacientes com fibrose hepática avançada e cirrose, por período de 12 a 16 semanas, e encontrou taxas de RVS12 geral na análise por intenção de tratamento de 90%, sendo 100% para aqueles com fibrose avançada e 86% para os cirróticos¹¹⁵. Nesse estudo, não houve diferença com significância entre as taxas de cura com 12 ou 16 semanas e não houve, entre os 50 pacientes incluídos, descontinuações por eventos adversos, nem eventos adversos considerados graves relacionados à terapia¹¹⁵.

O estudo ALLY-2, por sua vez, avaliou a eficácia e segurança de SOF-DAC por 8 a 12 semanas em pacientes com coinfeção VHC-HIV virgens de terapia (N=151) e previamente tratados para hepatite C (N=52)¹¹⁶. Devido às interações medicamentosas presentes com o uso concomitante de antirretrovirais (ARV), DAC foi utilizado também, além da dosagem habitual de 60 mg, nas doses de 30 e 90 mg, conforme o ARV em uso: alguns inibidores

de protease do HIV potencializados com ritonavir (IP/r) e inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN), respectivamente^{116,117}. Do total de pacientes incluídos, 14% tinham cirrose hepática e 83% com genótipo 1¹¹⁶. A RVS12 nessa população, para genótipos de 1 a 4, foi de 76% no grupo de pacientes sem antecedente de terapia e tratados por 8 semanas, 97% no grupo virgem de terapia tratados por 12 semanas e 98,1% para pacientes experimentados que receberam 12 semanas de DAA¹¹⁶. Os fatores idade, sexo, raça, presença de cirrose hepática, antecedente de terapia do VHC, genótipo e carga viral do VHC no pré-tratamento não afetaram a RVS12 e não houve relato de interrupção da terapia devido a eventos adversos relacionados aos DAAs¹¹⁶.

Outros trabalhos publicados também evidenciaram taxas elevadas de RVS nos coinfetados VHC-HIV tratados com a combinação SOF-DAC, inclusive em estudos fora de protocolos clínicos¹¹⁷⁻¹¹⁹. Mandorfer e colaboradores encontraram RVS12 de 100%, sem relato de descontinuações do tratamento e com melhora significativa das enzimas hepáticas e da rigidez hepática avaliada por elastografia hepática transitória no seguimento após erradicação do VHC¹¹⁷. Rockstroh JK reportou RVS12 por análise de intenção de tratamento de 92%, sem diferença significativa para o grupo que recebeu RBV¹¹⁸. Quando avaliada a taxa de cura após a exclusão dos pacientes com falhas não-viológicas (descontinuações da terapia e óbitos não relacionados ao tratamento), a RVS12 nesse estudo foi de 98%¹¹⁸. Lacombe e colaboradores publicaram os achados de análise de subgrupo de coorte francesa com pacientes coinfetados que alcançaram SVR12 de 92%, sendo 90% em pacientes com cirrose e 95% (88,9% a 97,5%) naqueles sem cirrose, sem diferença significativa entre esses grupos¹¹⁹. A Tabela 2 sumariza os resultados de RVS e principais características das populações do estudo de fase 3 e de alguns trabalhos de vida real que utilizaram o esquema SOF-DAC em pacientes VHC-HIV.

Tabela 2 - Resultados de resposta virológica sustentada e características da população dos estudos com esquema SOF-DAC em pacientes coinfectados VHC-HIV

Estudo	N	Duração (Semanas)	Cirróticos	GT	RVS
Wyles, 2015¹¹⁶ (fase 3)	203	8-12	14%	1 a 4	76-98,1%
Mandorf, 2016¹¹⁷	31	12-24	45%	1,3 e 4	100%
Rockstroh, 2017¹¹⁸	55	12-24	95%	1,3 e 4	92%
Lacombe, 2017¹¹⁹	407	12-24	72%	1,3 e 4	92%

N: número de pacientes incluídos; GT: genótipo do vírus da hepatite C; RVS: resposta virológica sustentada

É de particular importância no uso do esquema SOF-DAC nos coinfectados a avaliação de possíveis interações medicamentosas entre DAAs, especificamente DAC, e os antirretrovirais (ARV)^{112,120,121}. Daclatasvir, em seu processo de metabolização hepática, é substrato do complexo enzimático citocromo P450 (CYP), sendo que a CYP3A4 é a principal isoforma de CYP responsável pelo metabolismo¹¹². Aumento dos níveis séricos de DAC são vistos com a coadministração de drogas que inibem fortemente a CYP3A4, como atazanavir/ritonavir (ATV/r) e regimes com cobicistat¹²⁰. Em voluntários saudáveis que receberam ATV/r, há aumento da concentração sérica do DAC, evidenciado pelo aumento da área sob a curva (AUC) de 2,1 vezes, enquanto que alterações menos significativas são encontradas quando há o uso de darunavir/ritonavir (DRV/r) e lopinavir/ritonavir (LPV/r), que são 1,4 e 1,15 vezes, respectivamente^{120,121}. Quando DAC é administrado juntamente com indutores desse complexo enzimático, como efavirenz (EFV), há redução na sua exposição, com redução de 32% da AUC^{112,120}. Por essas razões, é recomendada redução da dose de DAC para 30 mg uma vez por dia quando se utiliza esquemas de ARV com ATV/r ou cobicistat e aumento da dose para 90 mg por dia para coadministração com EFV^{112,120}. Não são recomendadas alterações na posologia do DAC no uso de LPV/r, DRV/r e para ARV da classe de inibidores de integrase¹¹². Não foram reportadas interações significativas com tenofovir e, dessa forma, não são esperadas com os demais inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos ou nucleotídeos (ITRN[t])^{120,121}.

Apesar dos inúmeros trabalhos evidenciando resultados de RVS com DAAs semelhantes entre mono e coinfectados, diversos estudos na literatura médica internacional procuraram identificar possíveis fatores preditores de falha virológica e barreiras ao tratamento na população coinfectada^{4,51,102,118,119,122,123}. Cabe ressaltar, que muitos estudos de vida real que procuraram comparar mono versus coinfectados, reportam coortes em que vários esquemas de DAAs foram utilizados, não apenas a combinação SOF-DAC. Um deles é o trabalho publicado por Bischoff que descreve a coorte alemã com mais de 5000 pacientes monoinfectados e 488 com HIV, com objetivo de investigar se a infecção pelo HIV prejudica a resposta aos DAAs¹²³. Nesse estudo, não houve diferenças entre as taxas encontradas de RVS12 (foram de 90,3% para monoinfectados e de 91,2% para os pacientes coinfectados, na análise por intenção de tratamento), mesmo no subgrupo de cirróticos e ou nas situações de redução do tempo de terapia para 8 semanas, conforme o antiviral utilizado¹²³. No mesmo estudo, na análise de associações entre variáveis e RVS, encontraram que sexo masculino, idade e ausência de tratamento prévio para VHC foram independentemente associados à RVS12, enquanto que não houve associação entre cura virológica e características da infecção pelo HIV (contagem de células T CD4⁺, classificação do CDC quanto à Aids e os ARV em uso concomitante)¹²³. Entretanto, três trabalhos espanhóis apresentaram resultados em que a infecção pelo HIV se associou à falência virológica no tratamento da hepatite C com DAAs¹²⁴⁻¹²⁶. Neukan e colaboradores ao descreverem estudo prospectivo de coorte espanhola com 908 pacientes, sendo 426 com HIV, encontrou taxas de sucesso significativamente diferentes entre mono e coinfectados pelo HIV, tanto para esquemas baseados em PEG-IFN e DAA, como para aqueles livres de IFN (para terapias com DAAs: na análise por intenção de tratamento: RVS de 86,3% vs 94,9%, para coinfectados e monoinfectados, respectivamente, com $p = 0,002$, e na análise com todos pacientes que completaram o tratamento: RVS de 94,8% vs. 98,6% com $p = 0,032$)¹²⁴. Esse estudo apontou que as taxas de recaídas são maiores nos indivíduos com HIV e na análise multivariada das características dos participantes, não ter HIV foi fator independentemente associado à RVS nas terapias livres de IFN¹²⁴. O trabalho de Arias e

colaboradores também encontrou que a infecção pelo HIV foi fator preditor negativo de RVS, assim como fibrose hepática graus 3 e 4 da classificação de Metavir¹²⁵. Recente publicação com coorte espanhola incluindo 2434 pacientes com coinfeção de forma prospectiva e submetidos a diversos DAAs, entre eles esquema com SOF e DAC, com ou sem RBV, conforme decisão do médico prescritor, registrou taxa de RVS de 92% e 94,1% nas análises por intenção de tratamento (ITT) e intenção de tratamento modificada (ITT-m), respectivamente¹²⁶. Na identificação de variáveis relacionadas à falência da terapia na análise por ITT, foram descritas as variáveis: sexo masculino, categoria C da classificação do CDC para Aids, contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200, carga viral do VHC maior ou igual a 800.000 UI/mL, cirrose, doença hepática descompensada e o uso específico de alguns esquemas de DAAs (SOF-SMV, SOF-RBV e SMV-DAC)¹²⁶.

Recente trabalho com 1505 pacientes VHC-HIV de coorte alemã reportou que pacientes com linfócitos TCD4 abaixo de 350 ou <20% e cirrose hepática tiveram menor probabilidade de RVS12 na análise univariada, enquanto que na multivariada apenas cirrose permaneceu com significância estatística associada à não-RVS¹²⁷. A cura virológica foi significativamente menor nos indivíduos com ambas as características, linfócitos T CD4+ < 350 e cirrose, com taxa de 82,8%¹²⁷.

Outros autores, no entanto, identificaram que na população coinfectada, assim como nos monoinfectados, apenas fibrose hepática avançada e/ou cirrose com classificação Child B e C foram fatores preditores de falência virológica e não evidenciaram associação entre RVS e *status* imunológico ou outras variáveis relacionadas ao HIV^{118,128,129,130}. Temos, portanto, na literatura internacional diversos estudos que demonstram taxas de RVS elevadas com os DAAs em pacientes com coinfeção VHC-HIV^{118,122,130-132}. Entretanto, os aspectos da infecção pelo HIV que possam afetar a resposta terapêutica nessa população continuam em investigação e seus resultados merecem destaque no atual cenário do tratamento do VHC, podendo contribuir na condução de estratégias globais para a eliminação da hepatite C^{1,6,122,132}.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Conforme acima detalhado, a utilização de novos medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica para os pacientes coinfectados pelo HIV representa enorme avanço e deverá determinar impacto igualmente relevante na história da doença hepática nessa população.

No Brasil, os agentes de ação direta (DAAs) de segunda geração foram incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS) com a publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, em junho de 2015, o qual possibilitou o uso dos novos agentes no paciente com HIV.

A literatura médica internacional relata em diversos estudos as experiências e a efetividade da terapia com DAAs nessa população, entretanto, ainda são temas de estudo as questões relativas aos aspectos da infecção pelo HIV que possam afetar a resposta nesses indivíduos. Além disso, não possuímos, até o presente momento, dados relativos à resposta virológica nos coinfectados em nosso país.

Dessa forma, propomos o presente trabalho, um estudo no contexto de vida real, multicêntrico, com o objetivo de melhor avaliarmos a efetividade e a segurança das novas medicações de ação direta em pacientes atendidos em diferentes unidades brasileiras.

Acreditamos que esses resultados possam ser importantes no âmbito da saúde pública, uma vez que procura mensurar os resultados clínicos da incorporação de medicações de elevado custo, e no âmbito da assistência clínica, ao auxiliar aqueles que prestam cuidados aos pacientes coinfectados, contribuindo na tomada de decisões terapêuticas.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade e a segurança dos regimes de tratamento da hepatite C crônica baseados em sofosbuvir, em pacientes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana, fora de protocolos de pesquisa, atendidos em centros de referência no Brasil.

3.2 Objetivos secundários

- Descrever características demográficas, clínicas e laboratoriais dos indivíduos coinfectados VHC-HIV no Brasil;
- Identificar os fatores associados à falha terapêutica dos regimes baseados em sofosbuvir no tratamento da população de coinfectados VHC-HIV na prática clínica.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e cálculo amostral

Trata-se de um estudo multicêntrico, observacional e retrospectivo sobre a efetividade e segurança da terapia da hepatite C com DAAs em pacientes com HIV atendidos em diferentes centros de referência no Brasil e tratados com esquemas baseados em sofosbuvir.

O estudo utilizou uma amostra de conveniência, na qual os pacientes que foram acessíveis e concordaram em participar da pesquisa, foram incluídos pelos pesquisadores de cada centro de referência participante, sem prévio cálculo amostral e sem seleção por meio de um critério estatístico.

4.2 População do estudo

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV e infecção crônica pela hepatite C, com indicação de tratamento da hepatite C, procedentes e atendidos em dez centros de referência do Brasil para atendimento a pacientes com hepatite viral crônica.

A instituição proponente foi a Divisão de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

As nove instituições coparticipantes e respectivos pesquisadores responsáveis foram:

- *Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP, Campinas (SP) - Aline Gonzalez Vigani;*
- *Centro Especializado em Saúde do Município de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) - Andrea Gurgel Batista Leite;*

- *Ambulatório de Moléstias Infecciosas da Prefeitura Municipal de Jundiaí, Jundiaí (SP)* - Ana Claudia Marques Barbosa Diaz;
- *Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP)* - Paulo Roberto Abrão Ferreira;
- *Centro De Referência e Treinamento em DST- AIDS (CRT DST-AIDS), São Paulo (SP)* - Dimas Carnaúba Júnior e Simone de Barros Tenore;
- *Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro –UNIRIO, Rio de Janeiro (RJ)* - Carlos Eduardo Brandão-Mello;
- *Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo (SP)* - Mario Peribanez Gonzalez;
- *Hospital Heliópolis- São Paulo (SP)* - Kleber Dias do Prado;
- *Hospital de Base- FUNFARME, São José do Rio Preto (SP)* - Delzi Vigna Nunes de Gongora.

Todos os centros de referências que incluíram pacientes são de nível secundário ou terciário de tratamento da hepatite C crônica¹³³.

4.3 Seleção da amostra e período de estudo

Os participantes desse estudo foram os pacientes coinfectados, tratados de forma consecutiva com esquemas baseados em sofosbuvir, de acordo com diretrizes específicas do Ministério da Saúde^{28,134}, procedentes dos centros de referência acima elencados.

Os esquemas de tratamento utilizados nos pacientes desse estudo foram de livre escolha do médico assistente e, portanto, não determinados pelo pesquisador proponente e seguiram as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)²⁸ para Hepatite C e Coinfecções do Ministério da Saúde vigente.

Com o objetivo de assegurar a confiabilidade dos dados e garantir a representatividade da população acessível a ser incluída no estudo, todos os indivíduos que iniciaram o tratamento entre julho de 2015 e agosto de 2017 e

receberam pelo menos uma dose da medicação preconizada foram incluídos na amostra analisada. Realizou-se a coleta de dados referentes aos desfechos dos tratamentos até maio de 2018.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo participantes com os seguintes critérios:

- Infecção pelo VHC e pelo HIV confirmadas;
- Idade superior a 18 anos, em uso de terapia baseada em sofosbuvir, que tenham recebido pelo menos uma dose da medicação prescrita;
- Pacientes atendidos nos centros de referência e que tenham iniciado o tratamento até agosto de 2017;
- Pacientes cuja indicação do tratamento da hepatite C tenha sido feita pelo médico assistente local;
- Pacientes que tenham assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; Anexo A) e que tenham concordado em permitir a utilização de seus dados de prontuário, assim como de coleta de material biológico (sangue) para a realização dos exames de biologia molecular.

4.5 Critérios de exclusão

- Participantes já submetidos a terapia baseada em sofosbuvir;
- Participantes que tenham feito uso de sofosbuvir fora das recomendações preconizadas pelo Ministério da Saúde em suas recomendações para uso dentro do Sistema Único de Saúde.

4.6 Coleta de dados e variáveis do estudo

Foi realizada de forma retrospectiva a consulta de dados de prontuários e de exames laboratoriais específicos dos pacientes incluídos no estudo. Os dados foram coletados pelos responsáveis pelas instituições participantes e pela pesquisadora da instituição preponente e registrados em ficha clínica padronizada elaborada para esse estudo (Anexo B), a qual contemplou informações relacionadas às variáveis descritas abaixo:

- Variáveis relacionadas ao paciente: idade, sexo e etnia;
- Variáveis relacionadas a fatores de risco associados à aquisição do HIV e da hepatite C;
 - Variáveis associadas a comorbidades e medicações em uso;
 - Variáveis associadas à infecção pelo HIV: antecedente de doença definidora de Aids (categoria clínica C da classificação do CDC)¹³⁵, contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral do HIV no pré-tratamento, uso ou não de terapia antirretroviral, ano de início do TARV e detalhamento da terapia;
 - Variáveis associadas à infecção pelo VHC e à hepatopatia: genótipo do VHC; grau de fibrose hepática; histórico de descompensação hepática prévia naqueles cirróticos; hemoglobina, plaquetas e exames para avaliação da função hepática para classificação Child-Pugh¹³⁶ no pré-tratamento e durante a terapia; RNA-VHC quantitativo no pré-tratamento, no final da terapia e 12 semanas após o término dos antivirais.
- Variáveis associadas ao tratamento da hepatite C:
 - Em relação ao tratamento anterior (se houver): antecedente de tratamento prévio para hepatite C com terapia baseada em interferon, tipo de resposta obtido em tratamento anterior (ou no último, se mais de um tratamento) e antecedente de uso inibidores de protease de primeira geração (IP);
 - Em relação ao tratamento atual: data de início e término do tratamento da hepatite C, drogas utilizadas, doses, duração, uso ou não de RBV, presença de RVS 12 semanas após fim do tratamento, ocorrência de eventos adversos

(EAs) associados a essa terapia e ocorrência e causas de interrupção do tratamento.

As variáveis utilizadas foram padronizadas de acordo com as seguintes definições:

- Comorbidades foram definidas como patologias/condições médicas registradas em prontuários e que exijam seguimento especializado ou necessidade de terapia medicamentosa;

- Em relação aos exames laboratoriais: para quantificação da carga viral do VHC utilizou-se o método de PCR em tempo real com limite de detecção de 12UI/mL (*Abbott Molecular*, Des Plaines, IL)¹³⁷. Recidiva foi definida como RNA-VHC indetectável (< 12UI/ml) ao final do tratamento e RNA-VHC detectado até 24 semanas após o término da terapia;

- Em relação ao estadiamento da fibrose hepática, foram considerados os resultados obtidos por meio da biópsia hepática, de acordo com a classificação de *METAVIR Cooperative Study Group*¹³⁸. Elastografia hepática também foi utilizada para estadiamento de fibrose hepática. Os pontos de corte correspondentes da elastografia transitória (FibroScan^R, Echosens, França) para o Metavir foram: valores inferiores a 5,5 kPa = F0, de 5,6 a 7,0 kPa = F1, de 7,1 a 9,4 kPa = F2, de 9,5 a 12,4k Pa = F3 e ≥ 12.5 k Pa = F4¹³⁹. Enquanto que os valores de corte para elastografia por ultrassonografia (ARFI, do inglês *Acoustic Radiation Force Impulse* Imagem; Acuson s2000^R, Siemens, Alemanha) foram $\geq 1,19$ m/s = F1, $\geq 1,34$ = F2, $\geq 1,55$ = F3, $\geq 1,8$ = F4¹⁴⁰.

- A variável cirrose foi definida por biópsia hepática (estágio de fibrose de Metavir F4) ou por método não invasivo de rigidez hepática (elastografia transitória $\geq 12,5$ kPa ou elastografia por ultrassonografia ARFI $\geq 1,8$ m/s) ou pela presença de sinais de hipertensão portal. Na ausência de biópsia e de elastografia, calculou-se os escores APRI e FIB4 e pacientes com escore APRI ≥ 2 e o escore FIB $\geq 3,25$ também foram classificados como cirróticos^{6,141,142}.

- Evento adverso (EA) foi definido como qualquer evento que exigisse suspensão ou alteração de dose de pelo menos um dos medicamentos do esquema de tratamento da hepatite C ou outra intervenção medicamentosa ou,

ainda, que ocasionasse interrupção da terapia ou óbito. Os EAs associados à interrupção da terapia com DAAs ou a óbito foram considerados eventos adversos graves (EAGs).

- Foram avaliados os seguintes EAs: anemia, complicação psiquiátrica, descompensação hepática, alteração de função renal e qualquer outra manifestação de intolerância ao tratamento que tenha exigido intervenção medicamentosa para manejo. Anemia foi definida como concentração de hemoglobina $< 12\text{g/dL}$ para pacientes do sexo feminino e $< 13\text{g/dL}$ para pacientes do sexo masculino ou queda dos níveis de hemoglobina em relação aos valores do pré-tratamento acompanhada de sinais e/ou sintomas, de acordo com a avaliação do médico assistente. Complicação psiquiátrica, evento de descompensação hepática, alteração da função renal e intolerância à medicação foram definidas de acordo com a avaliação clínica do médico assistente.

4.7 Medidas de efetividade

A efetividade foi determinada pela resposta virológica sustentada (SVR) obtida 12 semanas após término do tratamento (RNA-VHC indetectável ou $< 12\text{ IU/mL}$), por exame realizado nas unidades de referência.

Para cálculo da taxa de RVS12, assim como para análise dos fatores associados a não-resposta ao tratamento, utilizamos duas abordagens, a saber:

- 1) Inicialmente calculamos a taxa de RVS contabilizando todos os pacientes incluídos ao início do estudo. Pacientes com perdas de seguimento ou interrupções de tratamento foram considerados como “não respondedores”. No presente estudo, ao nos referirmos a esta abordagem utilizaremos o termo “intenção-de-tratar” (ITT);
- 2) Calculamos a taxa de RVS excluindo as falhas não-viológicas, ou seja, perdas de seguimento clínico e interrupções de tratamento e/ou óbitos não associados a eventos adversos à terapia com DAAs. Para

nos referirmos a esta análise, utilizaremos o termo “intenção-de-tratar modificada” (ITT-m).

Como nota, ressaltamos que estamos cientes que tal terminologia é mais apropriada a ensaios clínicos randomizados, na qual os pacientes de um estudo são comparados - em termos de resultados finais - dentro dos grupos aos quais foram randomizados inicialmente, independentemente de receber ou não o tratamento proposto¹⁴³. Observamos, entretanto, que o termo “intenção-de-tratar”, com o conceito acima citado, vem sendo aplicado por diversos autores em estudos que utilizaram metodologia semelhante à do nosso trabalho, não se restringindo aos estudos clínicos randomizados^{99,125,128,130}.

4.8 Avaliação da segurança do tratamento

O perfil de segurança dos DAAs utilizados nesse estudo foi avaliado pela ocorrência de EA e EAG durante o tratamento, conforme descritos no item 4.6.

4.9 Avaliação das interações medicamentosas

Para a verificação de potenciais interações medicamentosas entre os antivirais sofosbuvir e daclatasvir e todas as demais medicações concomitantes utilizadas pelos pacientes durante o tratamento do VHC utilizou-se recurso disponível www.hep-druginteractions.org.br. Trata-se de um *website* desenvolvido em 2010 pelo Departamento de Farmacologia da Universidade de Liverpool (Reino Unido), em parceria com laboratórios farmacêuticos, que contém informações relacionadas ao metabolismo e à farmacocinética das medicações utilizadas para tratamento da hepatite C e de medicações utilizadas para diversas comorbidades, fornecendo dados relativos às interações entre essas drogas, de acordo com dados encontrados em estudos de registro das mesmas e na literatura internacional¹⁴⁴.

4.10 Avaliação da presença de substituições nas regiões NS5A ou NS5B do VHC

Analizamos a presença de variantes associadas à resistência (RAVs) em amostras pré-tratamento dos pacientes incluídos no estudo. A análise molecular do VHC seguiu as etapas a seguir descritas:

- Extração do RNA viral

O HCV-RNA foi extraído a partir de 140 µL de soro utilizando-se o *QIAamp® Viral RNA Kit* (Qiagen, Hilden, Germany), conforme as instruções do fabricante.

- Síntese de cDNA e amplificação da região NS5A e NS5B por PCR

Após a extração, o RNA viral foi submetido à reação de transcrição reversa (síntese do cDNA – DNA complementar) seguida da amplificação por PCR em um único tubo. A enzima utilizada foi a *SuperScript III/Platinum Taq High Fidelity One-Step* (Invitrogen™, *Thermo Fisher Brand*, Carlsbad, USA) seguindo o protocolo do fabricante. Os iniciadores utilizados para a amplificação da região NS5A (2F, R e 3R; fragmento de 767bp) foram previamente descritos por Andre-Garnier e colaboradores¹⁴⁵ e os iniciadores utilizados para amplificar a região NS5B (PR3 e PR5; fragmento de 382bp) foram descritos por Sandres-Sauné e colaboradores¹⁴⁶.

Os produtos de PCR foram aplicados em gel de agarose 2% adicionado de 10µL SYBR *safe DNA gel stain* (Invitrogen™, *Thermo Fisher Scientific*, Carlsbad, CA, USA) e submetidos à eletroforese. As amostras foram comparadas ao padrão de tamanho e massa *Low DNA Mass Ladder* (Invitrogen™, *Thermo Fisher Brand*, Carlsbad, CA, USA) para a identificação das amostras amplificadas.

- Reação de sequenciamento

As amostras amplificadas foram purificadas com a enzima ExoSAP-IT (USB, Cleveland Ohio), seguindo as orientações do fabricante. Posteriormente foram submetidas à reação de sequenciamento populacional, derivada da metodologia de Sanger, utilizando-se didesoxinucleotídeos (ddNTPs) contendo marcadores fluorescentes, conforme o kit ABI Prism BigDye™ Terminador

(Applied Biosystems, Thermo Fisher Brand, Foster City, CA, USA). Após a reação de sequenciamento, as amostras foram purificadas com Etanol/EDTA para a remoção de resíduos de ddNTPs não incorporados ao DNA.

- Análise de sequências

As sequências obtidas (senso e antisenso) foram analisadas inicialmente utilizando o programa *Electropherogram Quality Analysis* disponível no site <http://asparaqin.cenargen.embrapa.br/phph/>, esse programa permite avaliar a qualidade das sequências e também montar uma sequência consenso, apenas as sequências que apresentaram qualidade maior do que 20 (score de qualidade do site) foram incluídas na análise de diversidade genética viral. A partir da sequência consenso de cada amostra foram realizados o alinhamento e a conversão da sequência de nucleotídeos para a de aminoácidos no programa MEGA (*Molecular Evolutionary Genetics Analysis* versão 7). A partir do alinhamento da sequência de aminoácidos de cada amostra com sequências-referência foi realizado o rastreamento de substituições associadas à resistência aos inibidores de NS5A nas posições: 28, 30, 31, 58, 92 e 93; e nas posições: 282, 316 e 321 para os inibidores de NS5B. Adicionalmente, todas as sequências consenso foram submetidas ao site Geno2pheno [hcv] 0.92 (<https://hcv.geno2pheno.org/>) para a confirmação dos resultados¹⁴⁷.

4.11 Aspectos éticos

O presente projeto já foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CAEE: 46221015.0.0000.0068). Os centros coparticipantes do estudo foram incluídos a partir emendas específicas, aprovada também pela CAPPesq. O parecer final da aprovação pela CAPPesq encontra-se no Anexo C.

4.12 Análise de dados

4.12.1 Organização do banco de dados e softwares utilizados

O preenchimento dos questionários padronizados foi realizado pelos médicos responsáveis por cada centro participante e pela pesquisadora principal. Posteriormente, os dados foram inseridos em uma única planilha em Excel pela pesquisadora principal. Para a tabulação dos dados utilizou-se o *software* Microsoft Excel 2003. Para realização das análises abaixo descritas foi utilizado o *software* IBM-SPSS for Windows versão 20.0.

4.12.2 Análise descritiva

Inicialmente, foram descritas as frequências das características demográficas, clínicas e laboratoriais de todos os pacientes incluídos no estudo. Os resultados foram apresentados em tabelas de frequências para as variáveis qualitativas (categóricas). As características quantitativas foram descritas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo).

Posteriormente, efetuou-se a descrição dos desfechos clínicos dessa população: taxa de RVS e a taxa de ocorrência de EA e de EAG, com seus respectivos IC 95%.

4.12.3 Análise bivariada

As seguintes variáveis foram selecionadas para fins de comparação entre pacientes com RVS *versus* aqueles não-respondedores: idade, sexo, presença de comorbidades, uso de medicações que não-ARV, uso de medicações com interações significativas com os DAAs, contagem de células CD4, categoria C para Aids, carga viral do HIV, uso de TARV, histórico de terapia com INF, genótipos do VHC (genótipo 1 *versus* não-1 e genótipo 3 *versus* não-3),

presença de cirrose hepática, classificação Child-Pugh B da cirrose, carga viral do VHC, duração de terapia com DAAs (12 ou 24 semanas), uso de RBV e presença de RAV.

Foram descritas as taxas de RVS e não-RVS segundo variáveis qualitativas com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a associação com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos de Fisher¹⁴⁸. As características quantitativas (contínuas) foram descritas segundo RVS ou não-RVS com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparadas segundo RVS com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney, conforme distribuição de normalidade dos dados avaliada pelo teste Kolmogorov-Smirnov¹⁴⁸.

Foram estimados os Odds Ratio bivariados de cada variável com não-RVS com os respectivos intervalos com 95% de confiança com uso de regressão logística simples¹⁴⁹.

4.12.4 Análise múltipla

Foi utilizado modelo de regressão logística múltipla saturado (*full model*) para verificar a influência conjunta das características na não-RVS, selecionando-se as variáveis que nos testes bivariados apresentaram níveis de significância inferiores a 0,10 ($p < 0,10$)¹⁴⁹.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

No total, foram incluídos no período do estudo 643 pacientes coinfectados VHC-HIV. A distribuição dos mesmos, conforme o serviço em que receberam assistência encontra-se na Tabela 3. Esses indivíduos são provenientes de 3 Estados brasileiros: São Paulo, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro; aproximadamente 80% deles foram atendidos no Estado de São Paulo e 47% no município de São Paulo.

Tabela 3 - Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir conforme centro de saúde – Brasil 2015 a 2017

Centro	Total N = 643 (%)
CRT DST/Aids	107 (16,6)
UNICAMP	100 (15,6)
Centro de Saúde de Caxias do Sul	92 (14,3)
Ambulatório de Jundiaí	87 (13,5)
SEAP da FMUSP	77 (12)
UNIFESP	62 (9,6)
UNIRIO	37 (5,8)
Instituto de Infectologia Emílio Ribas	36 (5,6)
Hospital Heliópolis	23 (3,6)
Hospital de Base S. José do Rio Preto	22 (3,4)

SEAP: Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/AIDS; FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; CRT DST/Aids: Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids; UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo; UNIRIO: Universidade Federal do Rio de Janeiro; Unicamp: Universidade Estadual de Campinas

5.1 Caracterização demográfica dos 643 pacientes coinfectados VHC-HIV

Dentre os 643 pacientes com infecção VHC-HIV, 480 eram do sexo masculino (74,7%) e a idade variou de 21 a 74 anos. A mediana de idade foi de 50 anos e a distribuição dos participantes conforme a faixa etária pode ser observada no gráfico abaixo (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir conforme faixa etária – Brasil 2015 a 2017

Quanto aos fatores de risco para aquisição da hepatite C, esses foram conhecidos para 435 pacientes (67,7%). O uso de drogas ilícitas injetáveis foi reportado para 217 pacientes (49,9%) e transfusão de sangue e/ou hemoderivados foi reportado para 44 pacientes (10,1%).

5.2 Características clínicas e laboratoriais dos 643 pacientes coinfectados VHC-HIV

Comorbidades

Comorbidades foram reportadas para 403 pacientes (62,7%) e cada paciente apresentou de 1 a 9 condições médicas além da hepatite C crônica e

do HIV (média: 2 comorbidades/paciente), incluindo manifestações extra-hepáticas e coinfeção com vírus da hepatite B. Cento e dezesseis pacientes (28,8%) apresentavam três ou mais comorbidades. As patologias mais frequentes em nossa população estão descritas no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Principais comorbidades descritas para os 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir – Brasil 2015 a 2017

EH: extra-hepáticas; ALT.: alterações; DIST.: distúrbios

Uso concomitante de medicamentos

Ao início ou durante o tratamento com DAAs, cerca de 60% dos indivíduos (N=376) utilizaram alguma medicação ambulatorial regular, além dos ARVs para o HIV. A média de uso concomitante de medicamentos não-ARV por pacientes foi de 3, variando de 1 a 13. As classes dos medicamentos mais utilizados nessa população foram os anti-hipertensivos, as drogas psicotrópicas e aquelas utilizadas no tratamento da diabetes. Pesquisamos potenciais interações medicamentosas entre SOF e DAC e todas drogas em uso pelos pacientes. Identificamos 9 (1,4% do total) pacientes recebendo, durante o tratamento da hepatite C, medicações com interação clinicamente significativa com ambos os DAAs, as quais são contraindicadas pelo potencial risco de diminuição da concentração sérica de SOF e DAC. A Tabela 4 sintetiza as principais características desses pacientes.

Tabela 4 -Características dos participantes coinfetados VHC-HIV em uso de medicações com interações com DAAs – Brasil 2015 a 2017

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Comorbidade	Droga em uso
Paciente 1	Masculino	61	nerológica	fenitoína
Paciente 2	Masculino	50	psiquiátrica	carbamazepina
Paciente 3	Feminino	45	psiquiátrica	carbamazepina
Paciente 4	Masculino	48	psiquiátrica	fenobarbital
Paciente 5	Masculino	56	psiquiátrica	oxcarbazepina
Paciente 6	Feminino	54	psiquiátrica	carbamazepina
Paciente 7	Feminino	48	nerológica	fenobarbital
Paciente 8	Masculino	49	nerológica	fenitoína
Paciente 9	Masculino	57	psiquiátrica	carbamazepina

Características da infecção pelo HIV

Em relação à infecção pelo HIV, a maioria dos pacientes apresentava contagem de linfócitos TCD4⁺ realizada no pré-tratamento (média de 7 meses antes do início dos DAAs) superior a 200 células/mm³ e estavam com carga viral do HIV abaixo do limite de detecção. Apenas 7 pacientes dentre os 643 não estavam recebendo ARV e aqueles em uso estavam sob TARV por período médio de 13 anos (1 a 30 anos). Cerca de 40% dos pacientes (N=250) tiveram seu regime de ARV alterado antes da terapia do VHC para que fosse possível a utilização do DAC em sua dose padrão, com comprimidos de 60mg. A principal classe substituída foi a de ITRNN (efavirenz), sendo lopinavir/ritonavir em combinação com 2 ITRN o regime mais frequentemente utilizado ao início da terapia com DAA (para 360 pacientes; 56%). Todos os pacientes em uso de HAART receberam um regime adequado para dose de DAC prescrita. O antecedente de doença definidora de Aids foi relatado para 267 sujeitos (49,4%).

Características da infecção pelo VHC

Quanto às características da infecção pelo VHC, 53,3% dos pacientes (N=343) eram experimentados para esquemas com INF (pelo menos um tratamento com IFN convencional ou IFN peguillado), sendo que 7 receberam terapia com IP de primeira geração (telaprevir). O desfecho mais

frequentemente descrito do tratamento com combinação interferon e ribairina foi a resposta nula (127; 37% dos experimentados), seguido de recidiva viral (72 pacientes). Para 74 pacientes (21,6%), o tipo de resposta obtida no tratamento anterior não foi conhecido.

Em relação à distribuição dos genótipos do VHC, o genótipo 1 (GT1) foi mais frequente (80,2%), seguido pelos GT3 (13,2%), GT4 (5,1%) e GT2 (1,4%). O subtipo 1a do HCV foi mais prevalente, identificado em 322 indivíduos (50,1% da população do estudo).

Os métodos mais empregados para avaliação do grau de fibrose hepática foram biópsia e elastografia (transitória ou por ultrassonografia ARFI), utilizados em 418 pacientes (65%). Para 79 pacientes (12,3%) não obtivemos informação referente ao grau de fibrose hepática ao início do tratamento com os DAAs.

Cirrose hepática foi identificada em 238 pacientes (42,2% dos pacientes com grau de fibrose conhecida), sendo que a maioria classificada por biópsia, elastografia ou sinais clínicos de hipertensão portal, enquanto que 14 pacientes (5,9%) foram considerados cirróticos pelos critérios dos escores APRI e/ou FIB4. Trinta e cinco pacientes (5,4% do total de pacientes coinfectados) foram classificados em algum momento de seu seguimento prévio ao uso dos DAAs como Child-Pugh B. Não tivemos pacientes Child-Pugh C.

A Tabela 5 resume os principais dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos 643 pacientes incluídos em nossa casuística.

Tabela 5 - Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir conforme características demográficas, clínicas e laboratoriais – Brasil 2015 a 2017

Variável	Descrição N=643
Sexo, n (%)	
Masculino	480 (74,7)
Idade (anos)	
mediana (p25; p75)	50 (45; 55)
≥ 40 anos; n (%)	578 (89,9)
Cor, n (%)[#]	
Branca	437 (68)
Fatores de risco aquisição do VHC, n (%)^{##}	
Drogas injetáveis	217 (49,9)
Transusão	40 (10,1)
Outros	178 (41)
Comorbidades, n (%)	
Sim	403 (62,7)
Outras medicações (não-ARV), n (%)	
Sim	376 (58,5)
CD4 (cél/mm3)^{###}	
média ± DP	666,8 ± 339,8
mediana (mín.; máx.)	617 (73; 2321)
Valores no pré-tratamento, n (%)	
< 200	31(4,9)
200-499	190 (30,2)
≥ 500	409 (64,9)
CV do HIV, n (%)[£]	
Indetectável	551 (89,9)
AIDS C pelo CDC, n (%)^{££}	
Sim	267 (49,4)
Em uso de ARV, n (%)	
Sim	636 (98,9)
Terapia prévia IFN, n (%)	
Sim	343 (53,3)

continua

conclusão

Tabela 5 - Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir conforme características demográficas, clínicas e laboratoriais – Brasil 2015 a 2017

Variável	Descrição N=643
Genótipos do VHC, n (%)	
GT 1	516 (80,2)
1a	322
1b	111
1a/1b	12
subtipo ND	71
GT 2	9 (1,4)
GT 3	85 (13,2)
GT 4	33 (5,1)
Grau de fibrose hepática, n (%)^{£££}	
F0-F1	158 (28,1)
F2	100 (17,8)
F3	68 (12,1)
F4/Cirrose clínica	238 (42,2)
Child-Pugh A	203
Child-Pugh B	35
CV do VHC (log)^{&}	
média ± DP	6,42±6,59
mediana (mín.; máx.)	6,07 (2,65;7,68)
Hb pré-tratamento (g/dl)^{&&}	
mediana (mín.; máx.)	14,9 (7,1; 19,3)
Anemia*, n (%)	45 (8,6)
Plaqueta pré-tratamento (10³/mm³)^{&&&}	
mediana (mín.; máx.)	174 (13; 548)
< 100, n (%)	63 (12,1)

Dados não disponíveis: #26, ##208, ###13, £30, ££102, £££79, &43, &&76, &&&51

p25: percentil 25; p75: percentil 75; VHC: vírus da hepatite C; ARV: antirretroviral; CV: carga viral; CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças; IFN: interferon; GT: genótipo; Hb: hemoglobina

* < 12g/dl para mulheres e < 13g/dl para homens

5.3 Características do tratamento da hepatite C

Seguindo as recomendações do PCDT do Ministério da Saúde, todos os 643 pacientes receberam terapia baseada em SOF. Os esquemas terapêuticos foram iniciados de dezembro de 2015 a agosto de 2017. A combinação SOF-DAC foi utilizada por 98% (N=630) dos pacientes. Os regimes utilizados conforme genótipos do VHC são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6 - Regimes de tratamento utilizados pelos 643 participantes coinfetados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em Sofosbuvir, de acordo com genótipo do VHC – Brasil 2015 a 2017

Regime, n (%)	GT1 (n= 516)	GT2 (n=9)	GT3 (n=85)	GT4 (n=33)	Total (n=643)
SOF+DAC 12s	180 (34,9%)	1 (11,1%)	21 (24,7%)	19 (57,6%)	221 (34,4%)
SOF+DAC 24s	7 (1,4%)	0	2 (2,4%)	0	9 (1,4%)
SOF+DAC+RBV 12s	281 (54,5%)	2 (22,2%)	53 (62,4%)	13 (39,4%)	349 (54,3%)
SOF+DAC+RBV 24s	48 (9,3%)	0	2 (2,4%)	1 (3,0%)	51 (7,9%)
SOF+RBV 12s	0	6 (66,7%)	0	0	6 (0,9%)
SOF+pegIFN+RBV 12s	0	0	7 (8,2%)	0	7 (1,1%)

GT: genótipo do VHC; SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir; RBV: ribavirina; pegIFN: interferon peguilado; s: semanas

5.4 Efetividade do tratamento com DAAs

5.4.1 Efetividade do tratamento de acordo com análise por ITT

A taxa global de RVS12, na análise por intenção de tratamento, foi de 92,8% (n = 597; IC 95% 90,9-94,8). Dezesesseis indivíduos (2,5%) não alcançaram resposta virológica. Para 30 pacientes (4,7%) não tivemos dados de RVS: 9 indivíduos (1,4%) interromperam o tratamento com DAAs devido a EAG e 21 pacientes (3,3%) interromperam tratamento por razões não associadas a eventos adversos aos DAAs ou perderam o seguimento clínicos em seus respectivos serviços de saúde (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir, conforme análise por intenção de tratamento – Brasil 2015 a 2017

Na tabela abaixo (Tabela 7) apresentamos as taxas de RVS conforme o regime de tratamento utilizado e o genótipo do VHC.

Tabela 7 - Taxas de RVS conforme genótipos do VHC e regimes de tratamento utilizados pelos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir – Brasil 2015 a 2017

Regime	%RVS GT1 (n= 516)	%RVS GT2 (n=9)	%RVS GT3 (n=85)	%RVS GT4 (n=33)	%RVS Total (n=643)
SOF+DAC 12s	97,2 (175/180)	100 (1/1)	85,7 (18/21)	89,5 (17/19)	95,6 (211/221)
SOF+DAC 24s	85,7 (6/7)	0	50 (1/2)	0	77,8 (7/9)
SOF+DAC+RBV 12s	91,4 (257/281)	100 (2/2)	94,3 (50/53)	92,3 (12/13)	92 (321/349)
SOF+DAC+RBV 24s	95,8 (46/48)	0	50 (1/2)	100 (1/1)	94,1 (48/51)
SOF+RBV 12s	0	83,3 (5/6)	0	0	83,3 (5/6)
SOF+pegIFN+RBV 12s	0	0	71,4 (5/7)	0	71,4 (5/7)

RVS: resposta virológica sustentada, GT: genótipo; SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir; RBV: ribavirina; pegINF: interferon peguilado; s: semanas

Não houve diferença com significância estatística quando comparamos as taxas de RVS de acordo com o genótipo do VHC ($p=0,891$).

Pacientes cirróticos alcançaram menores taxas de RVS quando comparados aos não-cirróticos, mas sem diferença significativa ($p=0,208$).

Embora pacientes cirróticos com GT3 tenham apresentados as menores taxas de RVS (RVS = 74.1%), quando comparamos as taxas de RVS de pacientes com cirrose e GT3 *versus* as taxas de RVS dos pacientes cirróticos com os demais genótipos, também não encontramos diferenças significativa entre as mesmas, conforme demonstrado nos Gráficos 3 e 4.

Gráficos 3 e 4 - Taxas de RVS entre pacientes com cirrose hepática, conforme genótipo do VHC - 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir – Brasil 2015 a 2017

RVS: resposta virológica sustentada; CH: cirrose hepática, GT: genótipo do VHC

$\#$ teste razão de verossimilhança; $\#\#$ teste qui-quadrado

5.4.2 Efetividade do tratamento de acordo com análise por ITT modificada

Na análise por intenção de tratamento modificada, a taxa de RVS12 foi de 96% (IC 95% 94,4-97,5%). A Figura 2 apresenta o fluxograma da efetividade de tratamento conforme a abordagem de análise por ITT modificada.

Figura 2 - Fluxograma dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir, conforme análise por intenção de tratamento modificada – Brasil 2015 a 2017

Da mesma forma, nessa análise, pacientes cirróticos alcançaram menores taxas de RVS quando comparados aos não-cirróticos, mas sem significância estatística ($p=0,437$).

5.5 Segurança do tratamento com DAAs

Cento e três pacientes apresentaram algum EA durante a terapia com DAAs (taxa de EA: 16%; IC95% 13,2 – 18,9). No total, foram 107 eventos adversos reportados, os quais são apresentados no Gráfico 5. O EA mais

frequente foi anemia, relatada para 90 pacientes (14%), todos em uso de RBV. Quanto às intervenções para o manejo da anemia, 87 pacientes (96,7%) tiveram redução de dose ou suspensão de RBV e 2 pacientes receberam eritropoietina para tratamento da anemia (um deles recebia terapia com peglIFN). Nenhum caso de anemia levou à interrupção de sofosbuvir e daclatasvir.

Cinco pacientes (0,8%) apresentaram alteração psiquiátrica, sendo que nenhum estava em uso de peglIFN. Um dos pacientes que apresentou distúrbio psiquiátrico precisou interromper a terapia com DAAs.

Três pacientes (0,5%) apresentaram evento de descompensação hepática, todos cirróticos Child-Pugh B, e dois deles evoluíram ao óbito após o quadro de insuficiência hepática.

Quanto aos 8 casos (1,2%) de EA classificados como intolerância ao esquema de terapia da hepatite C, tivemos: 1 caso de aumento de transaminases, 6 eventos relacionados a sintomas gastrointestinais e 1 caso de erupção cutânea atribuída à RBV, a qual foi suspensa.

Gráfico 5 - Eventos adversos reportados - 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir – Brasil 2015 a 2017

Eventos adversos definidos como graves (EAG) ocorreram em 10 indivíduos (1,6%; IC 95% 0,6 – 2,5) e são apresentados no Gráfico 6. Em relação aos EAGs: 2 pacientes com cirrose Child-Pugh B evoluíram para óbito após quadro de descompensação hepática (um desses pacientes já estava em fila de transplante hepático). Houve 1 caso de complicação psiquiátrica em paciente cirrótica e com antecedente de depressão e piora do quadro durante o tratamento com DAAs (regime de terapia sem peglINr), o que determinou a necessidade de interrupção do tratamento com DAAs. Também interromperam a terapia: 1 paciente com elevação de transaminases (aumento superior a 10 vezes o LSN), o qual apresentava enzimas hepáticas normais no pré-tratamento e 6 pacientes com eventos de intolerância gastrointestinal (náuseas, vômitos, diarreia), sendo um desses pacientes em uso de esquema com peglINr.

Dentre os 10 pacientes que apresentaram EAG, 1 paciente com intolerância gastrointestinal completou 8 semanas de terapia e alcançou RVS; os demais pacientes que apresentaram EAG não alcançaram RVS.

Gráfico 6 - Eventos adversos graves reportados - 643 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir – Brasil 2015 a 2017

5.6 Resultados do rastreamento de RAVs

Realizamos pesquisa de mutações de resistência aos DAAs em amostras pré-tratamento dos pacientes incluídos no estudo. Foi possível realizar pesquisa de RAVs na região NS5A do VHC para 254 pacientes e na região NS5B para 261 pacientes.

Em relação à região NS5B do VHC, não foram identificadas substituições associadas à resistência ao SOF em amostras pré-tratamento.

Na análise da região NS5A do VHC, foram encontradas substituições em 52 pacientes (20,5% das 254 amostras), sendo que para 5 pacientes (2% das amostras) essas substituições conferiram resistência clínica ao antiviral daclatasvir^{113,116,147}. As variantes encontradas são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8 - Descrição das variantes de resistência encontradas nas amostras pré-tratamento dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV - Brasil, 2015-2017

Substituições na região NS5B	GT VHC	Total (N=261)	Resistência ao SOF
C316N	1b	6	NÃO
C316W	1a	1	NÃO
Substituições na região NS5A	GT VHC	Total (N= 254)	Resistência ao DAC
A92T	1b	2	NÃO
H58C	1a	1	NÃO
H58G	1a	2	NÃO
H58P	1a	26	NÃO
H58Q	1a	1	NÃO
H58R	1a	3	NÃO
H58S	1a	1	NÃO
H58Y	1a	1	NÃO
M28L	1a	2	NÃO
M28V	1a	2	NÃO
P58S	1b	3	NÃO
P58T	1b	1	NÃO
Y93T	1a	2	NÃO
L31M	1a	1	SIM
Y93C	1a	1	SIM
Y93H	1b	3	SIM

GT: genótipo; VHC: vírus da hepatite C; SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir

A Tabela 9 mostra os desfechos clínicos do tratamento dos 5 pacientes em cujas amostras pré-tratamento foram identificadas substituições de aminoácidos, as quais conferem resistência clinicamente relevante ao DAC.

Tabela 9 - Descrição dos desfechos clínicos segundo variantes associadas à resistência clínica ao daclatasvir - Brasil, 2015-2017

Substituição na região NS5A	GT VHC	Desfecho do tratamento
L31M	1a	RVS
Y93H	1b	RVS
Y93H	1b	RVS
Y93H+P58S	1b	não-RVS (perda de seguimento)
Y93C	1a	RVS

GT: genótipo; VHC: vírus da hepatite C; RVS: resposta virológica sustentada

5.7 Fatores associados à falha terapêutica

Com intuito de identificar fatores associados à falha terapêutica, realizamos análise bivariada seguida de regressão logística com algumas variáveis selecionadas que consideramos como possíveis fatores preditores de não-resposta.

Inicialmente apresentamos os resultados das análises bivariada e múltipla dos fatores preditores de falha terapêutica pela abordagem por ITT (Tabelas 10 e 11). Em seguida, pela abordagem por ITT modificada (Tabelas 12 e 13).

No modelo final da regressão logística, em ambas as análises, por ITT e por ITT-m, o uso de medicamentos que apresentam interação com os DAAs se associou de forma significativa a não-RVS ($p=0,004$ e $p=0,001$, respectivamente).

Na análise por ITT, também se associou à falha terapêutica a ausência de terapia prévia com IFN ($p=0,04$), enquanto que na análise por ITT modificada as variáveis sexo feminino e idade foram fatores preditivos de não-RVS ($p=0,046$ e $p=0,038$, respectivamente).

Tabela 10 - Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na análise bivariada, por **intenção de tratamento** - Brasil, 2015-2017

Variável	RVS (N = 597)	não-RVS (N = 46)	OR	IC (95%)		p
				Inferior	Superior	
Sexo, n (%)						0,127
Masculino	450 (75,4)	30 (65,2)	0,61	0,33	1,16	
Idade (anos)			1,044	1,005	1,085	0,028**
média ± DP	49,9 ± 8,1	52,7 ± 8,2				
mediana (mín.; máx.)	50 (21; 74)	50,5 (36; 70)				
Comorbidades, n (%)						0,316
Sim	371 (62,1)	32 (69,6)	1,39	0,73	2,67	
Outras medicações (não-ARV), n (%)						0,113
Sim	344 (57,6)	32 (69,6)	1,68	0,88	3,22	
Medicações com interações, n (%)						0,002*
Sim	5 (0,8)	4 (8,7)	11,28	2,92	43,56	
CD4 (cél/mm³)[#]			1	0,999	1,001	0,675 ^ε
média ± DP	668,7 ± 339,7	653,9 ± 344,7				
mediana (mín.; máx.)	617 (73; 2321)	610 (124; 1591)				
CV HIV, n (%)^{##}						0,602*
Detectável	57 (9,5)	5 (10,9)	1,22	0,46	3,23	
Em uso de ARV, n (%)						>0,999 *
Sim	590 (98,9)	46 (100)	&			
AIDS C pelo CDC, n (%)^{###}						0,051
Sim	243 (40,7)	24 (52,2)	1,98	0,99	3,98	
Terapia prévia IFN, n (%)						0,072
Sim	324 (54,3)	19 (41,3)	0,58	0,31	1,06	
GT 1, n (%)						0,059
Sim	484 (81)	25 (69,6)	0,53	0,28	1,04	
GT 3, n (%)						0,077
Sim	75 (12,6)	10 (21,7)	1,93	0,92	4,06	
Cirrose, n (%)						0,208
Sim	217 (36,3)	21 (45,7)	1,47	0,8	2,69	
Cirrose Child B, n (%)						0,305*
Sim	31 (5,2)	4 (8,7)	1,74	0,59	5,16	
CV VHC (log₁₀)			1	1	1	0,147 ^ε
média ± DP	6,43 ± 6,60	6,29 ± 6,37				
mediana (mín.; máx.)	6,07 (2,65; 7,68)	5,95 (2,26; 6,97)				

continua

conclusão

Tabela 10 - Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na análise bivariada, por **intenção de tratamento** - Brasil, 2015-2017

Variável	RVS (N = 597)	não-RVS (N = 46)	OR	IC (95%)		p
				Inferior	Superior	
Duração terapia DAA, n (%)						0,606*
12 semanas	542 (90,8)	41 (89,1)				
24 semanas	55 (9,2)	5 (10,9)	1,2	0,46	3,17	
Uso de RBV com DAA, n (%)						0,149
Sim	378 (63,3)	34 (73,9)	1,64	0,83	3,24	
Resistência ao DAC, n (%)####						0,280*
Sim	4 (0,7)	1 (2,2)	3,9	0,41	37,1	

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; ** Teste t-Student; [£] Teste Mann-Whitney; & Não há casos para estimar, #Somente 630 casos avaliados, ##Somente 613 casos avaliados, ###Somente 541 casos avaliados, ####Somente 254 avaliados

ARV: antirretroviral; CV: carga viral; CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças; IFN: interferon; GT: genótipo; VHC: vírus da hepatite C; DAA: agentes antivirais de ação direta; RBV: ribavirina; DAC: daclatasvir

Tabela 11 - Distribuição dos 643 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na regressão logística, por **intenção de tratamento** - Brasil, 2015-2017

Variável	OR	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
Idade (anos)	1,03	0,99	1,08	0,172
AIDS C pelo CDC	1,85	0,91	3,78	0,092
Terapia prévia IFN	0,47	0,23	0,97	0,040
GT 1	0,55	0,14	2,17	0,393
GT 3	0,90	0,19	4,23	0,891
Medicações com interações	12,01	2,17	66,62	0,004

CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças; IFN: interferon; GT: genótipo

Tabela 12 - Distribuição dos 622 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na análise bivariada, por **intenção de tratamento modificada** - Brasil, 2015-2017

Variável	RVS (N = 597)	não-RVS (N = 25)	OR	IC (95%)		p
				Inferior	Superior	
Sexo, n (%)						0,029
Masculino	450 (75,4)	14 (56)	0,42	0,19	0,94	
Idade (anos)			1,058	1,004	1,115	0,035**
média ± DP	49,9 ± 8,1	53,4 ± 7,5				
mediana (mín.; máx.)	50 (21; 74)	55 (36; 70)				
Comorbidades, n (%)						0,16
Sim	371 (62,1)	19 (76)	1,93	0,76	4,9	
Outras medicações (não-ARV), n (%)						0,068
Sim	344 (57,6)	19 (76)	2,33	0,92	5,92	
Medicações com interações, n (%)						0,003*
Sim	5 (0,8)	3 (12)	16,15	3,63	71,87	
CD4 (cél/mm³)[#]			1	0,999	1,001	0,865 [£]
média ± DP	668,7 ± 339,7	655 ± 351,3				
mediana (mín.; máx.)	617 (73; 2321)	668 (124; 1515)				
CV HIV, n (%)^{##}						>0,999*
Detectável	57 (9,5)	2 (8)	0,86	0,2	3,76	
Em uso de ARV, n (%)						>0,999*
Sim	590 (98,9)	25 (100)	&			
AIDS C pelo CDC, n (%)^{###}						0,141
Sim	243 (40,7)	13 (52)	2	0,78	5,08	
Terapia prévia IFN, n (%)						0,922
Sim	324 (54,3)	14 (56)	1,04	0,47	2,33	
GT 1, n (%)						0,121
Sim	484 (81)	17 (68)	0,5	0,21	1,18	
GT 3, n (%)						0,121
Sim	75 (12,6)	6 (24)	2,2	0,85	5,68	
Cirrose, n (%)						0,437
Sim	217 (36,3)	11 (44)	1,38	0,61	3,08	
Cirrose Child B, n (%)						0,151*
Sim	31 (5,2)	3 (12)	2,49	0,71	8,77	

continua

conclusão

Tabela 12 - Distribuição dos 622 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na análise bivariada, por **intenção de tratamento modificada** - Brasil, 2015-2017

Variável	RVS (N = 597)	não-RVS (N = 25)	OR	IC (95%)		p
				Inferior	Superior	
CV VHC (log₁₀)			1	1	1	0,402 [£]
média ± DP	6,43 ± 6,60	6,23 ± 5,26				
mediana (mín.; máx.)	6,07 (2,65; 7,68)	6,04 (4,59; 6,81)				
Duração terapia DAA, n (%)						0,284*
12 semanas	542 (90,8)	21 (84)				
24 semanas	55 (9,2)	4 (16)	1,88	0,62	5,67	
Uso de RBV com DAA, n (%)						0,376
Sim	378 (63,3)	18 (72)	1,49	0,61	3,62	
Resistência ao DAC, n (%)####						>0,999*
Sim	4 (0,7)	0 (0)	3,9	&		

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; ** Teste t-Student; [£] Teste Mann-Whitney; & Não há casos para estimar, #Somente 630 casos avaliados, ##Somente 613 casos avaliados, ###Somente 541 casos avaliados, ####Somente 254 avaliados

ARV: antirretroviral; CV: carga viral; CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças; IFN: interferon; GT: genótipo; VHC: vírus da hepatite C; DAA: agentes antivirais de ação direta; RBV: ribavirina; DAC: daclatasvir

Tabela 13 - Distribuição dos 622 participantes coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na regressão logística, por **intenção de tratamento modificada** - Brasil, 2015-2017

Variável	OR	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
Idade (anos)	1,06	1,00	1,12	0,038
Sexo (masculino)	0,42	0,18	0,99	0,046
Outras medicações (não-ARV)	1,62	0,62	4,27	0,329
Medicações com interações	12,54	2,68	58,54	0,001

ARV: antirretroviral

5.8 Análise do subgrupo de pacientes com dados completos

Para alguns pacientes incluídos (n=123; 19,1%), não foi possível obter informações referentes a importantes aspectos da infecção pelo HIV, como a contagem de células CD4 e carga viral do HIV antes do início do tratamento da hepatite C (para 13 e 30 pacientes, respectivamente) e a classificação clínica para Aids conforme os critérios do CDC (para 102 participantes).

Com o objetivo de avaliar se características associadas à infecção pelo HIV poderiam interferir nas chances de obtenção de RVS, realizamos análise adicional incluindo apenas aqueles pacientes (N=520 pacientes) que apresentavam todos dados clínicos relativos à infecção pelo HIV disponíveis para análise (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma dos 520 participantes coinfectados VHC-HIV tratados com esquemas baseados em sofosbuvir e com dados completos referentes à infecção pelo HIV – Brasil 2015 a 2017

Antes de analisarmos as taxas de RVS e os fatores preditores de falência terapêutica para esses 520 pacientes, realizamos uma análise com finalidade de comparar esse grupo de indivíduos com aqueles 123 pacientes que foram excluídos pela ausência de dados completos relativos à infecção pelo HIV. Para fins de comparação entre esses dois grupos selecionamos algumas

variáveis, as quais consideramos importantes e que poderiam impactar nos resultados de RVS. A tabela 14 apresenta essa análise, na qual vemos que os 123 pacientes excluídos por não possuímos dados referentes à infecção pelo HIV apresentam características demográficas, clínicas e laboratoriais semelhantes aos pacientes 520 com dados completos, diferindo apenas em relação ao uso de RBV nos regimes de tratamento da hepatite C.

Tabela 14 - Comparação entre os 520 participantes coinfectados VHC-HIV com dados completos e os 123 excluídos do estudo segundo características demográficas, clínicas, laboratoriais e efetividade da terapia com DAAs – Brasil 2015-2017

Variável	Grupo		Total (N = 643)	p
	Excluídos (N = 123)	Incluídos (N = 520)		
Sexo, n (%)				0,379
Masculino	88 (71,5)	392 (75,4)	480 (74,7)	
Idade (anos)				0,865**
média ± DP	50,2 ± 8,7	50,1 ± 8	50,1 ± 8,2	
mediana (mín.; máx.)	51 (22; 72)	50 (21; 74)	50 (21; 74)	
Comorbidades, n (%)				0,546
Sim	80 (65)	323 (62,1)	403 (62,7)	
Outras medicações (não-ARV), n (%)				0,228
Sim	66 (53,7)	310 (59,6)	376 (58,5)	
Medicações com interações, n (%)				0,384*
Sim	3 (2,4)	6 (1,2)	9 (1,4)	
CD4 (cél/mm³)^{&}				0,886 [£]
mediana (mín.; máx.)	614,5 (73; 2102)	617,5 (101; 2321)	617 (73; 2321)	
CV HIV, n (%)^{&}				0,369
Indetectável	86 (92,5)	465 (89,4)	551 (89,9)	
Em uso de ARV, n (%)				0,357*
Sim	123 (100)	513 (98,7)	636 (98,9)	
AIDS C pelo CDC, n (%)^{&}				0,777
Sim	11 (52,4)	256 (49,2)	267 (49,4)	
Terapia prévia IFN, n (%)^{&}				0,496
Sim	62 (51,2)	281 (54,7)	343 (54)	
GT 1, n (%)				0,091
Sim	92 (74,8)	424 (81,5)	516 (80,2)	
GT 3, n (%)				0,939
Sim	16 (13)	69 (13,3)	85 (13,2)	

continua

conclusão

Tabela 14 - Comparação entre os 520 participantes coinfectados VHC-HIV com dados completos e os 123 excluídos do estudo segundo características demográficas, clínicas, laboratoriais e efetividade da terapia com DAAs – Brasil 2015-2017

Variável	Grupo		Total (N = 643)	p
	Excluídos (N = 123)	Incluídos (N = 520)		
Cirrose, n (%)				0,256
Sim	51 (41,5)	187 (36)	238 (37)	
Cirrose Child B, n (%)				0,144
Sim	10 (8,1)	25 (4,8)	35 (5,4)	
CV VHC (log10) &				0,147 [£]
mediana (mín.; máx.)	6,00 (2,76; 7,39)	6,09 (2,66; 7,69)	6,07 (2,66; 7,69)	
Duração terapia DAA, n (%)				0,869
12 semanas	112 (91,1)	471 (90,6)	583 (90,7)	
24 semanas	11 (8,9)	49 (9,4)	60 (9,3)	
Uso de RBV com DAA, n (%)				<0,001
Sim	62 (50,4)	350 (67,3)	412 (64,1)	
Taxa de RVS, n (%)				0,213
RVS	111 (90,2)	486 (93,5)	597 (92,8)	

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; [£] Teste Mann-Whitney; & Nem todos os pacientes possuem a informação.

ARV: antirretroviral; CV: carga viral; CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças; IFN: interferon; GT: genótipo; VHC: vírus da hepatite C; DAA: agentes antivirais de ação direta; RBV: ribavirina; RVS: resposta virológica sustentada

Para o subgrupo de 520 pacientes coinfectados VHC-HIV, a taxa global de RVS12 foi de 93,5% (n = 486; IC 95% 91,3 – 95,6), em análise por intenção de tratamento. Onze indivíduos (2,1%) não alcançaram resposta virológica e para 23 pacientes (4,4%) não tivemos dados de RVS (interrupções de tratamento por EAGs e perdas de seguimento).

Na investigação de fatores preditores de não obtenção de RVS, na análise bivariada apenas a ausência de antecedente de tratamento prévio para hepatite C e uso concomitante de medicamentos com interação clinicamente significativa com DAAs estiveram associados à falha terapêutica.

No modelo final da regressão logística, apenas uso de drogas psicotrópicas permaneceu associado à falha terapêutica (p=0,011). Estes dados são apresentados nas Tabelas 15 e 16.

Tabela 15 - Distribuição dos **520 participantes** coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na análise bivariada - Brasil, 2015-2017

Variável	RVS (N = 486)	não-RVS (N = 34)	OR	IC (95%)		p
				Inferior	Superior	
Sexo, n (%)						0,135
Masculino	370 (76,1)	22 (64,7)	0,58	0,28	1,2	
Idade (anos)			1,019	0,975	1,064	0,419**
média ± DP	50 ± 8	51,2 ± 8,1				
mediana (mín.; máx.)	50 (21; 74)	49,5 (36; 70)				
Comorbidades, n (%)						0,492
Sim	300 (61,7)	23 (67,6)	1,3	0,62	2,72	
Outras medicações (não-ARV), n (%)						0,177
Sim	286 (58,8)	24 (70,6)	1,68	0,79	3,59	
Medicações com interações, n (%)						0,004*
Sim	3 (0,6)	3 (8,8)	15,58	3,02	80,4	
CD4 (cél/mm³)			1	0,999	1,001	0,593 ^E
média ± DP	668,7 ± 341,3	643 ± 338,5				
mediana (mín.; máx.)	618 (101; 2321)	610 (184; 1591)				
CV HIV, n (%)						0,389*
Detectável	50 (10,3)	5 (14,7)	1,5	0,56	4,06	
Em uso de ARV, n (%)						>0,999*
Sim	479 (98,6)	34 (100)	&			
AIDS C pelo CDC, n (%)						0,062
Sim	234 (48,1)	22 (64,7)	1,97	0,96	4,08	
Terapia prévia IFN, n (%)						0,046
Sim	268 (55,1)	13 (38,2)	0,49	0,24	1	
GT 1, n (%)						0,213
Sim	399 (82,1)	25 (73,5)	0,61	0,27	1,34	
GT 3, n (%)						0,433
Sim	63 (13)	6 (17,6)	1,44	0,57	3,61	
Cirrose, n (%)						0,163
Sim	171 (35,2)	16 (47)	1,64	0,81	3,29	
Cirrose Child B, n (%)						0,219*
Sim	22 (4,5)	3 (8,8)	2,04	0,58	7,2	

continua

conclusão

Tabela 15 - Distribuição dos **520 participantes** coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na análise bivariada - Brasil, 2015-2017

Variável	RVS (N = 486)	não-RVS (N = 34)	OR	IC (95%)		p
				Inferior	Superior	
CV VHC (log₁₀)			1	1	1	0,457 [£]
média ± DP	6,43 ± 6,60	6,34 ± 6,40				
mediana (mín.; máx.)	6,09 (2,65; 7,68)	6,04 (3,26; 6,97)				
Duração terapia DAA, n (%)						>0,999*
12 semanas	440 (90,5)	31 (91,2)	1			
24 semanas	46 (9,5)	3 (8,8)	0,93	0,27	3,15	
Uso de RBV com DAA, n (%)						0,12
Sim	323 (66,5)	27 (79,4)	1,95	0,83	4,57	
Resistência ao DAC[#], n(%)						0,280*
Sim	4 (0,8)	1 (2,9)	3,9	0,41	37,1	

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; ** Teste t-Student; [£] Teste Mann-Whitney; & Não há casos para estimar, [#]Somente 254 casos avaliados

ARV: antirretroviral; CV: carga viral; CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças; IFN: interferon; GT: genótipo; VHC: vírus da hepatite C; DAA: agentes antivirais de ação direta; RBV: ribavirina; DAC: daclatasvir

Tabela 16 - Distribuição dos **520 participantes** coinfectados VHC-HIV segundo variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e RVS, na regressão logística. Brasil, 2015-2017

Variável	OR	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
Terapia prévia IFN	0,52	0,25	1,08	0,081
AIDS C pelo CDC	1,88	0,90	3,95	0,093
Medicações com interações	9,94	1,69	58,37	0,011

IFN: interferon; CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a segurança e a efetividade do tratamento da hepatite C crônica com esquemas contendo sofosbuvir em 643 pacientes coinfectados pelo HIV atendidos em dez centros de referência no Brasil.

Nossos resultados revelaram que nessa coorte de vida real a taxa de RVS foi de 92,8% na análise por intenção de tratamento e de 96% na análise por intenção de tratamento modificada.

Na investigação de fatores preditores de falha terapêutica, identificamos na análise por intenção de tratamento que o uso concomitante de medicamentos com interação clinicamente significativa com SOF ou DAC (especificamente anticonvulsivantes) e a ausência de tratamento prévio com IFN foram associados à não-RVS ($p=0,004$ e $p=0,04$ na análise múltipla, respectivamente). Já na análise por intenção de tratamento modificada, a falha terapêutica esteve associada ao uso concomitante de medicamentos com interação com SOF ou DCV ($p = 0,001$), mas também se associou com significância estatística à idade ($p= 0,038$) e ao sexo feminino ($p=0,046$).

Em relação à segurança dos medicamentos utilizados, menos de 2% dos pacientes descontinuaram a terapia por eventos adversos.

Nosso estudo também avaliou a frequência de mutações associadas à resistência clínica aos medicamentos de ação direta utilizados, sofosbuvir e daclatasvir, ao início da terapia. Não foram identificadas substituições associadas à resistência ao SOF em amostras pré-tratamento e na análise da região NS5A do VHC, em 2% das amostras foram identificadas substituições associadas à resistência clinicamente relevante ao daclatasvir^{113,116,147}.

Em relação à alta taxa de RVS alcançada na população do nosso estudo, confirmamos os resultados observados por diversos autores em estudos de vida real que utilizaram o mesmo esquema terapêutico, os quais também descrevem taxas de cura superiores a 90% em indivíduos com HIV¹¹⁷⁻¹²⁰.

Na era dos novos DAAs, embora diversos estudos não revelem diferença significativa nas taxas de RVS ao compararem pacientes monoinfectados com

coinfectados VHC-HIV, ainda alguns autores associam a presença da infecção pelo HIV à falha virológica^{52,122-126}. Neukan e colaboradores encontraram taxas de RVS significativamente diferentes entre mono e coinfectados pelo HIV, os quais apresentaram maiores taxas de recaídas¹²⁴. O trabalho de Arias também identificou a infecção pelo HIV como fator preditor negativo de RVS e na coorte espanhola com mais de dois mil pacientes com HIV, Berenguer e colaboradores identificaram variáveis relacionadas à imunossupressão (categoria C da classificação do CDC para Aids e contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200) como fatores associados à falha terapêutica a diversos regimes de DAAs livres de IFN^{125,126}.

Em nossa coorte, os fatores referentes à imunossupressão relacionada à infecção pelo HIV não estiveram associados a menores taxas de resposta virológica, mesmo quando excluímos aqueles indivíduos sem os dados relativos à contagem de linfócitos CD4+, carga viral do HIV e antecedente de doença oportunista e analisamos apenas o grupo com todas as variáveis conhecidas. Importante comentar que em nosso estudo, a maioria dos pacientes envolvidos (98,9%) estava em uso de adequada terapia antirretroviral, com adequado controle virológico e imunológico. Menos de 5% dos participantes apresentava contagem de células T CD4+ inferior a 200/mm³. É possível que essa condição, de adequado controle da infecção pelo HIV, observada em nossa casuística tenha contribuído para não identificarmos qualquer impacto dessas variáveis associadas à infecção pelo HIV nas taxas de sucesso terapêutico observadas.

Alguns outros fatores, na era dos DAAs, têm sido relacionados a menores chances de RVS. Entre eles destacam-se a presença de genótipo 3, de cirrose hepática ou de RAVs no pré-tratamento^{102,115,129}. Também o uso de associado de RBV e o tempo de terapia com DAAs parece interferir nas taxas de RVS em algumas populações específicas, de acordo com alguns autores^{114,116,123}. Entretanto, no presente estudo, estas variáveis não estiveram associadas a menores taxas de RVS. Particularmente, em nosso estudo, pacientes com cirrose hepática apresentaram taxas de RVS levemente inferiores às observadas na população não cirrótica, porém, sem significância estatística ($p=0,208$ na análise por ITT e $p=0,437$ na análise por ITT-m). Quando

analisamos apenas o subgrupo de pacientes cirróticos (N=238), aqueles com genótipo 3 alcançaram as menores taxa de cura (RVS GT3=74,1%), mas também sem significância estatística quando comparados aos cirróticos com os demais genótipos do HCV ($p=0,903$).

Importante mencionar que em nosso estudo, do total de 643 pacientes incluídos, para 79 (12,3%) não obtivemos informação referente ao estadiamento da fibrose hepática e dos 238 classificados como portadores de cirrose hepática, 14 (5,9%) foram classificados como cirróticos pelos critérios dos escores APRI e/ou FIB4. Tais escores são validados e, embora tenham acurácia inferior à biópsia e à elastografia, são testes recomendados pela OMS para avaliação do grau de fibrose hepática em locais que não dispõem de avaliação histológica ou elastografia⁶. Entretanto, o uso isolado de APRI e/ou FIB4 para determinação do grau de doença hepática é discutível na literatura, especialmente nos indivíduos infectados pelo HIV¹⁵⁰⁻¹⁵³. O APRI, índice da relação aspartato aminotransferase (AST) sobre plaquetas, é o teste não-comercial mais comumente utilizado por exigir para seu cálculo exames frequentemente disponíveis na prática clínica^{139,150}. No presente estudo, utilizamos o APRI na maioria dos 14 pacientes identificados como cirróticos. Diversos estudos sugerem que esse índice é uma ferramenta útil para excluir ou prever cirrose hepática, mas que, no entanto, a performance do teste na avaliação da fibrose hepática pode ser afetada por diversos fatores, como a plaquetopenia induzida pelo HIV, os potenciais efeitos da hepatotoxicidade associada aos ARV (como inibidores de protease e nevirapina), as alterações metabólicas frequentes nessa população e mesmo a síndrome inflamatória de reconstituição imune que ocorre após o início dos antirretrovirais^{139,150-153}. Dessa forma, alguns autores sugerem que testes não invasivos para estadiar as doenças hepáticas devam ser empregados com cautela nessa população¹⁵⁰⁻¹⁵³.

Um dos fatores que identificamos como associado com significância estatística à menor chance de RVS foi o uso de medicações com potencial interação medicamentosa com SOF e DAC. Essa associação permaneceu com forte associação à falha virológica em todas as análises realizadas, seja na

análise por ITT (OR=12,01) ou por ITT modificada (OR=12,54) ou ainda quando analisamos separadamente 520 pacientes (OR=9,94).

Interações medicamentosas estão, em sua maioria, relacionadas ao metabolismo desses medicamentos a nível hepático (citocromo P450-CYP3A4) ou ainda a interações com alguns transportadores hepáticos ou intestinais (polipeptídeo OATP1B1 e P-glicoproteína)^{120,121,154,155}. SOF e DAC apresentam menor potencial de interações quando comparados aos regimes contendo inibidores de protease, porém, não estão livres de tais interações^{120,154}. Especificamente na população de coinfectados VHC-HIV, as potenciais interações entre esses DAAs e ARV são amplamente discutidas na literatura^{121,122,154,155}. Em nossa casuística, observamos que 9 (1,4%) dos pacientes incluídos receberam medicamentos com importantes interações com DAAs. Essas medicações foram utilizadas para controle de patologias crônicas neurológicas ou psiquiátricas dos pacientes envolvidos. Nestes casos, a utilização de fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina e fenobarbital esteve fortemente associada à falha na resposta terapêutica aos DAAs.

Ressaltamos que, em nossa casuística, cerca de 40% dos pacientes tiveram seu regime de ARV modificado antes do início do tratamento com DAAs, visando adequar a dose padrão do comprimido de DAC de 60mg a outros medicamentos que constituíam o tratamento da infecção pelo HIV. Portanto, apesar dessa preocupação com o ajuste dos medicamentos que compunham a TARV, em relação ao uso dos medicamentos anticonvulsivantes não se observou o mesmo cuidado, o que acabou por determinar falha terapêutica para alguns pacientes, conforme demonstram nossas análises.

Smolder e colaboradores, assim como outros autores, ao descreverem os desfechos da terapia da hepatite C em pacientes coinfectados, ressaltam a importância do reconhecimento das possíveis interações entre os entre DAAs e medicações não-ARV, uma vez que comumente são subestimadas nas avaliações dos pacientes que serão tratados com os novos DAAs¹⁵⁵. De fato, há evidências na literatura médica de que indivíduos com coinfecção VHC-HIV, quando comparados a pacientes monoinfectados (seja com monoinfecção pelo VHC ou com monoinfecção pelo HIV), apresentam maior prevalência e maior número de comorbidades e mais frequentemente fazem uso de “polifarmácia”,

aumentando, portanto, as chances de potenciais interações^{154,155}. Nossos resultados claramente confirmam esse achado. Conforme acima detalhado 376 (58,5%) dos pacientes incluídos, além de utilizarem TARV, relatavam uso concomitante de outros medicamentos não associados ao tratamento da infecção pelo HIV. A média do número de medicamentos utilizados por esses indivíduos foi de 3, variando de 1 a 13. Esta alta frequência de uso de diferentes medicamentos reforça a necessidade de cautela quando do uso de DAAs nessa população.

No presente estudo, na análise por ITT, não ter recebido terapia prévia do VHC com IFN também foi variável associada à não-RVS ($p=0,040$), enquanto que sexo feminino e idade também com significância estatística à menor chance de RVS ($p=0,046$ e $p=0,038$) à análise por ITT modificada. Sabemos que na terapia baseada em IFN, antecedente de falha a tratamento prévio, sexo (especificamente o masculino) e idade avançada constituíam variáveis preditoras de não-resposta ao tratamento^{91,93}. Com o advento dos DAAs, essas variáveis se tornaram menos valorizadas, uma vez que altas taxas de RVS passaram a ser alcançadas e que a maioria dos estudos de registro e de vida real não reportaram associação das mesmas com falha terapêutica^{129,156-158}. De fato, nos poucos estudos que encontraram impacto do sexo e da idade na RVS na era DAAs, os resultados são conflitantes. Berenguer e colaboradores encontraram que sexo masculino se associou à falência virológica na coorte espanhola de coinfectados VHC-HIV; já na coorte alemã de pacientes com HIV reportada por Bischoff, sexo masculino e idade acima de 50 anos se associaram à RVS^{123,126}.

Algumas características da nossa casuística podem ter contribuído para os achados de nossas análises. Uma vez que utilizamos amostra de conveniência, sem prévio cálculo amostral, tivemos distribuição heterogênea quanto ao gênero e idade, sendo a população do estudo constituída predominantemente por homens (74,7%) e por indivíduos com mais de 40 anos (89,9%). Por outro lado, quando analisamos algumas características clínicas dos pacientes envolvidos no estudo, evidenciamos que a prevalência de comorbidades, de distúrbios psiquiátricos e do uso de medicações que não-ARV foi maior entre o sexo feminino, quando comparadas aos pacientes do

sexo masculino (69% *versus* 61%, 32% *versus* 19% e 71% *versus* 54%, respectivamente). Possivelmente essas características, em conjunto, possam ter contribuído para que sexo feminino se associasse à falência terapêutica.

E de fato, o impacto das comorbidades nos desfechos do tratamento com os DAAs foi descrito por alguns autores, tanto em monoinfectados como em pacientes com infecção pelo HIV¹⁵⁹⁻¹⁶². Recente estudo brasileiro com pacientes monoinfectados evidenciou que ter um maior número de comorbidades se associou de forma significativa à falha terapêutica com uso de esquemas baseados em SOF¹⁶¹. Na coorte de vida real com pacientes coinfectados VHC-HIV descrita por Cachay E, o único fator identificado como associado à menor chance de RVS foi a presença de doença psiquiátrica¹⁶². Considerando as evidências de que indivíduos com infecção pelo HIV apresentam maior prevalência e maior número de patologias associadas, especialmente psiquiátricas, torna-se fundamental, nessa população, a avaliação de todos esses aspectos que envolvem as diversas comorbidades, medicações em uso, interações medicamentosas e adesão para que se alcance os desfechos esperados com os novos agentes antivirais para o tratamento da hepatite C^{132,159,162,163}.

Em relação à presença de variantes de resistência associadas à resistência clinicamente relevante aos DAAs, essas foram identificadas em menos de 2% dos pacientes analisados. As taxas encontradas parecem inferiores às observadas na literatura, em diferentes regiões do mundo¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. De acordo com nossas análises, a presença dessas RAVs não impactou na obtenção da RVS na população do estudo. Sabemos que as RAVs, especialmente aquelas relacionadas à região NS5A do VHC, parecem impactar na resposta ao tratamento principalmente de pacientes com os genótipos 1a e 3a do VHC^{113,164,165,167}. Ressaltamos que no presente estudo, não identificamos substituições de aminoácidos nas regiões NS5A ou NS5B do VHC nas amostras pré-tratamento nos pacientes com genótipo 3 do VHC (total de 32 pacientes com GT3 analisados). Nosso resultado contrasta com os achados descritos por dois estudos brasileiros nos quais substituições nas posições 30 e 93 de pacientes com genótipo 3 foram identificadas em amostras de pacientes sem terapia prévia com DAAs^{168,169}.

Importante comentar algumas limitações de nosso estudo. Em primeiro lugar, a natureza retrospectiva do estudo não nos permitiu obter informações sobre todas as variáveis selecionadas para análise para todos os pacientes incluídos. Ainda por ser um estudo retrospectivo, não foi possível avaliar a adesão ao tratamento de forma adequada, utilizando-se apenas os dados presentes em prontuários. É possível que essa variável pudesse ter tido algum impacto nas taxas de RVS observadas e que não tenhamos tido a oportunidade de observar tal influência, pela natureza dos dados retrospectivamente obtidos. Em segundo lugar a elevada taxa de RVS observada dificultou a identificação de fatores preditores de falha no tratamento, resultando na redução de poder estatístico de nossas análises.

Apesar dessas limitações, acreditamos que essa seja uma das maiores casuísticas publicadas em toda a literatura internacional, utilizando-se a combinação SOF-DAC em pessoas vivendo com HIV. E que seja de nosso conhecimento, possivelmente, trata-se da maior casuística de vida real publicada com pacientes coinfectados VHC-HIV da América Latina.

Ressaltamos que, apesar do esquema SOF-DAC atualmente não constituir esquema de primeira linha nas recomendações terapêuticas americana, europeia e mesma na brasileira, este esquema ainda configura como um dos esquemas preferenciais, segundo as recomendações da OMS⁶.

Além disso, considerando-se o cenário epidemiológico e o impacto da coinfecção VHC-HIV e de seus desfechos na saúde pública global, os resultados referentes à resposta de tratamento do HCV nessa população merecem destaque e podem contribuir na condução de estratégias globais para a eliminação da hepatite C. No entanto, é importante que se ressalte que a atenção ao tratamento da hepatite C nesta população não deve se concluir com a obtenção da RVS. Orientações sobre o risco de reinfecção e a necessidade de programas de vigilância para a prevenção de hepatocarcinoma, principalmente em pacientes com doença hepática avançada, constituem prioridades no seguimento clínico dessa população.

Além disso, importante mencionar que certos grupos de pacientes coinfectados apresentam ainda barreiras específicas ao acesso ao tratamento da hepatite C. A presença de comorbidades, principalmente as psiquiátricas,

dependência ao álcool e outras drogas, dificuldades de adesão aos serviços de saúde e eventualmente até situações de encarceramento constituem barreiras adicionais ao acesso ao tratamento da hepatite C nessa população^{131,132,170}. Programas de saúde que envolvam equipes multidisciplinares poderiam constituir alternativas para o manejo clínico global dessa população. No entanto, as altas taxas de RVS obtidas após o uso de DAAs, a segurança da utilização desses medicamentos e os importantes impactos na qualidade de vida desses pacientes após o sucesso terapêutico dessa afecção confirmam a acertada política de distribuição universal desse tratamento para toda a população dele necessitada, seja no Brasil ou em qualquer outra parte do mundo.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- O tratamento da hepatite C crônica baseado em esquemas com sofosbuvir apresentou elevada taxa de RVS na população coinfectada pelo HIV nessa coorte de vida real;

- O tratamento com esquemas baseados em sofosbuvir apresentou baixa taxa de eventos adversos;

- Fatores relacionados à imunossupressão do HIV parecem não afetar as taxas de RVS nessa população;

- Nossos resultados ressaltam a importância das interações medicamentosas e a necessidade de cautela no uso concomitante de anticonvulsivantes e DAAs.

8 ANEXOS

8.1 Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Segurança e efetividade do tratamento da hepatite C crônica, baseado em esquemas que incluem sofosbuvir, em pacientes coinfectados pelo HIV, fora de estudos clínicos, em diferentes centros de referência no Brasil.**

PESQUISADOR: Maria Cassia Jacintho Mendes Correa

CARGO/FUNÇÃO: Médica –Assistente. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 52275

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão Moléstias Infeciosas e Parasitárias

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 36 SEMANAS

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

1 – Conforme você foi informado pelo seu médico, você tem hepatite C, que é uma infecção que acomete o fígado e você deverá ser tratado para essa doença. O objetivo do presente estudo é conhecer o resultado desse tratamento e investigar, em pacientes brasileiros, quais os fatores que estão associados a uma maior chance de cura. Na verdade, o tipo de tratamento que você deverá receber já foi testado em outros países e foi considerado seguro e eficaz.

2 – Para participar nesse estudo você deverá receber um tratamento que utiliza um medicamento cujo nome é *sofosbuvir*. Esse tratamento será indicado e acompanhado pelo seu médico assistente. Não haverá qualquer modificação na recomendação do tratamento ou dos medicamentos utilizados para que você participe dessa pesquisa. Para participar nessa pesquisa você deverá autorizar que as informações relacionadas ao seu tratamento (tempo de tratamento, tipo de medicamentos utilizados etc.) sejam utilizadas nesse estudo. E você também deverá autorizar que sejam coletadas duas amostras de sangue, ao início do tratamento e fim de tratamento. Essas amostras serão utilizadas para uma análise detalhada do tipo de vírus de hepatite C, que você apresenta.

3 – O único procedimento especial desse estudo, será essa coleta de sangue, por punção periférica da veia do antebraço duas vezes durante o tratamento, conforme detalhado no parágrafo anterior. O único risco associado a esse procedimento é eventualmente, a presença de dor ou hematoma no local da coleta de sangue.

4- Os resultados obtidos nesse estudo poderão auxiliar seu médico, no futuro, a decidir por melhores tratamentos, caso isso seja necessário.

6- Em qualquer etapa do estudo, você poderá decidir se retirar do mesmo e poderá ter todas as informações sobre esse estudo. Não haverá qualquer modificação de seu tratamento, caso você não deseje mais participar do estudo.

7- As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada qualquer informação individual a seu respeito, assim como sua identificação.

8- Não haverá qualquer compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de qualquer dúvida, você deve procurar o investigador responsável, Dra **Maria Cassia Mendes Correa** que pode ser encontrado no endereço **na Av. Enéas de Carvalho Aguiar, n. 255, quinto andar, Prédio dos Ambulatórios, sala 2 a. todos os dias** das 8 às 17 horas. Telefone (s): 2661-6530, 2661- 6397.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **“Segurança e efetividade do tratamento da hepatite C crônica, baseado em esquemas que incluem sofosbuvir, em pacientes coinfectados pelo HIV, fora de estudos clínicos, em diferentes centros de referência no Brasil”**. Eu discuti com o Dr (a) _____ (**preencher o nome do pesquisador principal**) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

(Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

8.2 Anexo B - Ficha clínica

Segurança e efetividade do tratamento da hepatite C crônica, baseado em esquemas que incluem sofosbuvir, em pacientes coinfectados pelo HIV, fora de estudos clínicos, em diferentes centros de referência no Brasil.

Nome do Centro _____

1 - Identificação:

Matrícula: _____

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: ()M ()F

Etnia: ()Branco ()Amarelo ()Pardo ()Negro ()ignorado

Peso: _____Kg Alt: _____m IMC: _____

2 – Variáveis associadas ao hospedeiro: (Assinale quando necessário)

FR associado à transmissão HCV:

() parenteral Se parenteral: () transfusão () drogas injetáveis

() sexual Se sexual: () homossexual () heterossexual

() outros

() dado não disponível

Comorbidades: HAS () DM () Diagnóstico psiquiátrico ()

Outra comorbidade () Qual? _____

Manifestação extra-hepática () Qual? _____

Descompensação hepática prévia? ()

AgHBs + atualmente? Sim () Não ()

Tratamento de HCV prévio com PEG OU IFN? Sim () Não ()

Se sim, qual desfecho do último tratamento?

() Reducivante () Breakthrough () Respondedor parcial ()

Respondedor nulo () Interrupção por intolerância/EA () Resultado não disponível

Tratamento de HCV prévio com IP (Boc/Tela)? Sim () Não ()

Avaliação laboratorial e clínica antes e durante o tratamento (Se disponível):

	Baseline	Semana 4	Semana 12	Semana 24	S12 PT	S24 PT
Hemoglobina						
Plaquetas						
ALT						
AST						
BT						
Creatinina						
Uréia						
CD4						
CV HIV						
CV HCV (UI/ml)						
CV HCV log						
albumina						
INR						
Child*						
Child Pontos*						
Meld*						
Varizes Esôfago (sim ou não)						

*Se não cirrótico, identificar como NA (NÃO SE APLICA)

Valores de Referência do Laboratório: AST= ALT=

3 – Variáveis associadas ao HCV:

Identificado mais do que um genótipo? Sim () Não ()

Genótipo? () 1a () 1b () 1a/1b () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

(Se mais de um genótipo, assinalar todos)

4 – Avaliação da fibrose

Tempo decorrido entre a avaliação da fibrose e o início do tratamento:
_____ meses

Grau de fibrose (Marque o mais avançado): () F0 () F1 () F2 () F3
() F4 () Não disponível

Esta fibrose foi diagnosticada através de que método (s)?

() Biópsia hepática

() Sinais de hipertensão portal (atual ou prévio)

() Elastografia transitória Valor _____

() ARFI Valor _____
 () APRI Valor _____
 () FIB 4 Valor _____

5 – Variáveis associadas ao tratamento do HCV

Tempo de tratamento: () 12 semanas () 24 semanas

Medicamento: () SOF () DAC 30mg () DAC 60mg () DAC 90mg () RBV
 () PEG

Data início: __/__/__ Data fim: __/__/__

Paciente alcançou RVS12? () Sim () Não

6- Variáveis associadas a eventos adversos

() **Anemia** *(assinalar apenas se queda de Hb com sinais/sintomas e/ou necessidade de uma das intervenções abaixo). Se intervenção, qual?*
 () redução dose RBV () uso de EPO () Transfusão

() **Complicação psiquiátrica** *(assinalar apenas se houve intervenção medicamentosa ou interrupção do tratamento devido à complicação psiquiátrica)*

() **Descompensação hepática** Se sim, qual:

() encefalopatia () hemorragia digestiva () ascite () Outra _____

() **Alteração da função renal** *(assinalar apenas se houve intervenção medicamentosa ou interrupção do tratamento devido à alt. renal)*

() **Intolerância à medicação** *(assinalar qualquer sinal/sintoma que tenha levado a intervenção medicamentosa ou que tenha levado à interrupção do tratamento e que não esteja elencado acima)*

7-Variáveis associadas à interrupção do tratamento

O paciente descontinuou o tratamento? () Sim () Não

Se sim, informe o motivo ou os motivos:

() Anemia
 () Complicação psiquiátrica
 () Descompensação hepática
 () Alteração da função renal

- () Intolerância à medicação
- () Outro evento adverso - Se sim, especifique _____
- () Abandono/não adesão
- () Óbito durante o tratamento - Se sim, causa do óbito _____

8- Variáveis associadas ao HIV

Uso de TARV: Sim () Não ()

#Se sim: Tempo do início antes do tratamento da hepatite C: _____ anos

Dado não disponível ()

Nadir CD4: _____ Tempo decorrido antes do início tratamento do HCV: -
_____ anos

Nadir não disponível ()

Tempo decorrido não disponível ()

CD4 antes de iniciar tratamento HCV (do baseline): _____

Tempo decorrido antes do início do tratamento HCV: _____ meses

() Dado não disponível

Já teve doença definidora de AIDS: Sim () Não () Dado não disponível ()

Esquema da TARV ao início do tratamento HCV:

#Necessidade de mudança da TARV antes do início do tratamento? Sim () Não
()

Se sim, qual o medicamento substituído? _____

Uso de outros medicamentos concomitantes à terapia para Hepatite C?

Sim () Não ()

Se sim, listar nome do medicamento, dose (se disponível) e tempo de uso durante tratamento do HCV (ex: por 14 dias ou contínuo):

8.3 Anexo C- Parecer de aprovação pelo Comitê de Ética

<p align="center">USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE</p>
<p align="center">PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</p>		
<p>DADOS DA EMENDA</p>		
<p>Título da Pesquisa: Segurança e efetividade do tratamento da hepatite C crônica, baseado em esquemas que incluem sofosbuvir, em pacientes co-infectados pelo HJV, fora de estudos clínicos, em diferentes centros de referência no Brasil.</p>		
<p>Pesquisador: Maria Cassia Jacintho Mendes Correa</p>		
<p>Área Temática:</p>		
<p>Versão: 5</p>		
<p>CAAE: 46221015.0.0000.0068</p>		
<p>Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP</p>		
<p>Patrocinador Principal: Financiamento Próprio</p>		
<p>DADOS DO PARECER</p>		
<p>Número do Parecer: 2.506.664</p>		
<p>Apresentação do Projeto:</p>		
<p>Trata-se de uma emenda para inclusão do Centro do Ambulatório de Moléstias Infecciosas de Jundiaí (Dra Ana Cláudia Marques Barbosa), do Hospital de Base Fundação Faculdade Regional de Medicina (FUNFARME)(Dra Delzi V Nunes de Gongora) e da Secretaria da Saúde Hospital Heliópolis (Dr Kleber Pardo) como co-participantes.</p>		
<p>Objetivo da Pesquisa:</p>		
<p>Inclusão dos outros centros no projeto.</p>		
<p>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</p>		
<p>Mantidos.</p>		
<p>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</p>		
<p>Nenhum</p>		
<p>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:</p>		
<p>Nenhuma</p>		
<p>Recomendações:</p>		
<p>Nenhuma</p>		
<p>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</p>		
<p>Adequado para aprovação.</p>		
<p>Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br</p>

**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE**

Continuação do Parecer: 2.506.664

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1035118_E3.pdf	02/02/2018 12:06:35		Aceito
Outros	carta_submissao_pendencia_1.pdf	02/02/2018 12:02:47	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	TERMO_DE_ANUENCIA_sao_rio_preto.jpg	19/01/2018 11:16:56	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	Termo_de_Autorizacao_Heliopolis.pdf	19/01/2018 11:16:03	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	declaracao_infraestrutura_jundiai.pdf	19/01/2018 11:15:06	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	declaracao_Autorizacao_arquivo_jundiai.pdf	19/01/2018 11:13:00	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	Protocolo_emenda.pdf	16/11/2017 11:20:29	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	Parecer_departamento_emenda.pdf	16/11/2017 11:19:49	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	formulario_submissao_emenda.pdf	16/11/2017 11:19:12	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	carta.pdf	16/11/2017 11:16:22	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	Formulario_submissoa_emenda.pdf	24/08/2017 14:45:08	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	carta_submissao.pdf	24/08/2017 14:40:52	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	departamento_1.pdf	26/07/2017 09:47:44	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	carta_submisao_emenda.pdf	07/03/2016 16:22:29	Maria Cassia Jacintho Mendes	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.506.664

Outros	carta_submisao_emenda.pdf	07/03/2016 16:22:29	Correa	Aceito
Outros	projeto.pdf	07/03/2016 16:18:41	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	formulario_submissao.pdf	07/03/2016 16:14:59	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
Outros	Parecer_departamento.pdf	07/03/2016 16:13:59	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE corrigido.doc	06/05/2015 23:29:03		Aceito
Outros	Anexo II online - Cadastro da Pesquisa SOFOSBUVIR.pdf	13/04/2015 09:51:44		Aceito
Outros	Parecer CEP-DMIP - SOFOSBUVIR.pdf	13/04/2015 09:49:17		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto - SOFOSBUVIR.pdf	13/04/2015 09:48:57		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto (1).docx	13/02/2015 05:52:22		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Global Hepatitis Report, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
2. Global AIDS Update, 2016. Geneva: United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf.
3. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S6-9.
4. Barreiro P, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Towards hepatitis C eradication from the HIV-infected population. *Antiviral Res*. 2014; 105:1-7.
5. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(1):107-12.
6. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2016 [update 2016 apr; cited 2019]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1
7. Klevens RM, Hu DJ, Jiles R, Holmberg SD. Evolving epidemiology of Hepatitis C Virus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(S1):S3-9.
8. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, Yanny I, Razavi H, Vickerman P. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 797–808.
9. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015 Mar 21;385(9973):1124-35.
10. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.
11. PetruzzIELLO A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuotì C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: na up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824-40.
12. Kleven RM, Hu DJ, Jiles R, Holemberg SD. Envolving epidemiology of hepatitis C virus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (S1):S3-9.

13. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl.* 2003;9:331-8.
14. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, Vogel W, Mendes Correa MC, Hézode C, Lázaro P, Akarca U, Aleman S, Balık I, Berg T, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Brandão Mello CE, Bruggmann P, Buti M, Calleja JL, Cheinquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HS, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, Duberg AS, El-Sayed MH, Ergör G, Esmat G, Falconer K, Félix J, Ferraz ML, Ferreira PR, Frankova S, García-Samaniego J, Gerstoft J, Gira JA, Gonçalves FL Jr, Gower E, Gschwantler M, Guimarães Pessôa M, Hindman SJ, Hofer H, Husa P, Kåberg M, Kaita KD, Kautz A, Kaymakoglu S, Krajden M, Krarup H, Laleman W, Lavanchy D, Marinho RT, Marotta P, Mauss S, Moreno C, Murphy K, Negro F, Nemecek V, Örmeci N, Øvrehus AL, Parkes J, Pasini K, Peltekian KM, Ramji A, Reis N, Roberts SK, Rosenberg WM, Roudot-Thoraval F, Ryder SD, Sarmento-Castro R, Semela D, Sherman M, Shiha GE, Sievert W, Sperl J, Stärkel P, Stauber RE, Thompson AJ, Urbanek P, Van Damme P, van Thiel I, Van Vlierberghe H, Vandijck D, Wedemeyer H, Weis N, Wiegand J, Yosry A, Zekry A, Cornberg M, Müllhaupt B, Estes C. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014; 21(Suppl 1):34-59.
15. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, Örmeci N, Van Vlierberghe H, Gschwantler M, Akarca U, Aleman S, Balık I, Berg T, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Brandão Mello CE, Bruggmann P, Calinas F, Calleja JL, Cheinquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HS, Cornberg M, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, El-Sayed MH, Ergör G, Estes C, Falconer K, Félix J, Ferraz ML, Ferreira PR, García-Samaniego J, Gerstoft J, Gira JA, Gonçalves FL Jr, Guimarães Pessôa M, Hézode C, Hindman SJ, Hofer H, Husa P, Idilman R, Kåberg M, Kaita KD, Kautz A, Kaymakoglu S, Krajden M, Krarup H, Laleman W, Lavanchy D, Lázaro P, Marinho RT, Marotta P, Mauss S, Mendes Correa MC, Moreno C, Müllhaupt B, Myers RP, Nemecek V, Øvrehus AL, Parkes J, Peltekian KM, Ramji A, Razavi H, Reis N, Roberts SK, Roudot-Thoraval F, Ryder SD, Sarmento-Castro R, Sarrazin C, Semela D, Sherman M, Shiha GE, Sperl J, Stärkel P, Stauber RE, Thompson AJ, Urbanek P, Van Damme P, van Thiel I, Vandijck D, Vogel W, Waked I, Weis N, Wiegand J, Yosry A, Zekry A, Negro F, Sievert W, Gower E. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat.* 2014; 21 (Suppl 1):60-89.

16. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128. Erratum in: *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added].
17. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC Infect Dis*. 2012;12(Suppl 2):S2.
18. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48:353–67.

19. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S, Peters L, Karlsson A, Katlama C, Toro C, Kupfer B, Vogel M, Lundgren J; EuroSIDA Study Group. Spontaneous viral clearance, viral load and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis.* 2008 Nov 1;198(9):1337-44.
20. Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? *Curr Opin Infect Dis.* 2013 Feb;26(1):66-72.
21. Witt MD, Seaberg EC, Darilay A, Young S, Badri S, Rinaldo CR, Jacobson LP, Detels R, Thio CL. Incident hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a prospective cohort analysis, 1984-2011. *Clin Infect Dis.* 2013 Jul;57(1):77-84.
22. Luetkemeyer AF, Wyles DL. CROI 2018: Highlights of viral hepatitis. *Top Antivir Med.* 2018 Apr; 26(1):30-8.
23. Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, Figueiredo GM, Montarroyos UR, Braga C, Turchi MD, Coral G, Crespo D, Lima ML, Alencar LC, Costa M, dos Santos AA, Ximenes RA. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013 Feb 1;13:60.
24. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, Pereira LMMB, Coelho HSM, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lacet CMC, Bernardini AP. Geographic distribution of hepatitis C virus genotype in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(1):41-9.
25. Amaku M, Burattini MN, Coutinho FB, Lopez LF, Mesquita F, Naveira MM, Pereira GFM, Santos ME, Massad E. Estimating the size of the HCV infection prevalence: a modeling approach using the incidence of cases reported to an Official Notification System. *Bull Math Biol.* 2016;78:970-90.
26. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, Almeida EC, Vivaldini S, Fernandes N, Razavi H, Schmelzer J, Ferraz ML, Ferreira PRA, Pessoa MG, Martinelli A, Souto FJD, Walsh N, Mendes-Correa MC. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis.* 2019;23(3):182-90.
27. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Hepatites virais [Internet]. 2019 [citado em jan 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2019>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções [Internet]. 2015. [citado jan 2019]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_hepatite_co_coinfeccoes.pdf.

29. Ferreira PR, Brandão-Mello CE, Estes C, Gonçalves Júnior FL, Coelho HS, Razavi H, Cheinquer H, Wolff FH, Ferraz ML, Pessoa MG, Mendes-Correa MC. Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2015 Jul-Aug;19(4):363-8.
30. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais Boletim Epidemiológico HIV AIDS 2019 [internet]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>.
31. Grangeiro A, Castanheira ER, Nemes MAB. A re-emergência da epidemia de aids no Brasil: desafios e perspectivas para o seu enfrentamento. *Interface*. 2015;19(52):7-8.
32. Oliveira SB, Merchán-Hamann E, Amorim LDF. HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2014;30(2):433-8.
33. Kuehlkamp VM, Schuelter-Trevisol F. Prevalence of human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection in Brazil and associated factors: a review. *Braz J Infect Dis*. 2013 Jul-Aug;17(4):455-63.
34. Tengan FM, Ibrahim KY, Dantas BP, Manchiero C, Magri MC, Bernardo WM. Seroprevalence of hepatitis C virus among people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2016 Nov 9;16(1):663.
35. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
36. Thomas DL. The natural history of hepatitis C virus infection. *JAMA* 2000;284:450-6.
37. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1283-97; quiz 1298.
38. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, Morris MD, Hajarizadeh B, Amin J, Cox AL, Kim AY, McGovern BH, Schinkel J, George J, Shoukry NH, Lauer GM, Maher L, Lloyd AR, Hellard M, Dore GJ, Prins M; InC3 Study Group. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):109-20.
39. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5):S35-46.
40. Rockstroh JK, Ingiliz P. Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression. *Curr Opin HIV AIDS* 2015;10(5):303-8.

41. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, Smith J, McClure MO, Karayiannis P. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut*. 2011 Jun;60(6):837-45.
42. Kokordelis P, Krämer B, Körner C, Boesecke C, Voigt E, Ingiliz P, Glässner A, Eisenhardt M, Wolter F, Kaczmarek D, Nischalke HD, Rockstroh JK, Spengler U, Nattermann. An effective interferon-gamma-mediated inhibition of hepatitis C virus replication by natural killer cells is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Hepatology*. 2014;59(3):814-27.
43. Afdal NH. The natural history of hepatitis C. *Sem Liver Dis*. 2004;24(Suppl 2):3-8
44. Rockstroh JK, Mohr R, Behrens G, Spengler U. Liver fibrosis in HIV: which role does HIV itself, long-term drug toxicities and metabolic changes play? *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Jul;9(4):365-70.
45. Sánchez-Quijano A, Andreu J, Gavilán F, Luque F, Abad MA, Soto B, Muñoz J, Aznar JM, Leal M, Lissen E. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995 Nov;14(11):949-53.
46. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodríguez M, Sales Gilabert M, González F, Mirón P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol*. 1997 Jan;26(1):1-5.
47. Klein MB, Rockstroh JK, Wittkop L. Effect of coinfection with hepatitis C virus on survival of individuals with HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Sep;11(5):521-6.
48. Rider PJ, Liu F. Crosstalk between HIV and hepatitis C virus during co-infection. *BMC Med*. 2012 Apr 3;10:32.
49. Hernandez MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011 Nov;6(6):478-82.
50. Han SH, Kim SU, Kim CO. Abnormal liver stiffness assessed using transient elastography (Fibroscan1) in HIV-infected patients without HBV/HCV coinfection receiving combined antiretroviral treatment. *PLoS One*. 2013;8:e52720.
51. DallaPiazza M, Amorosa VK, Localio R, Kostman JR, Lo Re V 3rd. Prevalence and risk factors for significant liver fibrosis among HIV-monoinfected patients. *BMC Infect Dis*. 2010;10:116.

52. Rockstroh J, Bhagani S. Managing HIV/hepatitis C co-infection in the era of direct acting antivirals. *BMC Med.* 2013;11:234.
53. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U. Effect of antiretroviral therapy on liver related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet.* 2003 Nov 22;362(9397):1708-13.
54. Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, Brinkley S, Mirel L, Chaisson RE, Moore RD, Sulkowski MS. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology.* 2005 Jan;41(1):123-31.
55. Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V 3rd, Tate JP, Williams PL, Seage GR 3rd, Horsburgh CR, Lim JK, Goetz MB, Rimland D, Rodriguez-Barradas MC, Butt AA, Klein MB, Justice AC. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV- and Hepatitis C virus–coinfected veterans. *Clin Infect Dis.* 2014 Mar 1;58(5): 719-27.
56. Gras L, de Wolf F, Smit C, Prins M, van der Meer JT, Vanhommerig JW, Zwinderman AH, Schinkel J, Geskus RB; ATHENA national observational cohort and the MOSAIC study. Changes in HIV RNA and CD4 cell count after acute HCV infection in chronically HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015 Apr 15;68(5):536-42.
57. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, Phillips A, Ledergerber B, Lundgren J; EuroSIDA Study Group. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005 Sep 15;192(6):992-1002.
58. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011 Mar;8(1):12-22
59. Zampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Rinaldi L, Romano C, Adinolfi LE. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol.* 2013 Oct 27;5(10):528-40.
60. Ruzicka DJ, Tetsuka J, Fujimoto G, Kanto T. Comorbidities and co-mediations in populations with and without chronic hepatitis C virus infection in Japan between 2015 and 2016. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):237.
61. Soriano V and Berenguer J. Extrahepatic comorbidities associated with hepatitis C virus in HIV infected patients. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10:309-15.
62. Gillis J, Smieja M, Cescon A, Rourke SB, Burchell AN, Cooper C, Raboud JM; OHTN Cohort Study Group. Risk of cardiovascular disease associated with HCV and HBV coinfection among antiretroviral-treated HIV-infected individuals. *Antivir Ther.* 2014;19(3):309-17.

63. Lo Re V 3rd, Volk J, Newcomb CW, Yang YX, Freeman CP, Hennessy S, Kostman JR, Tebas P, Leonard MB, Localio AR. Risk of hip fracture associated with hepatitis C virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology*. 2012 Nov;56(5):1688-98.
64. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, Klotman PE, Parikh CR. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2008 Sep 12;22(14):1799-807.
65. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, Wang CH, Chen WJ, Chen CJ; R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis*. 2012 Aug 15;206(4):469-77.
66. Fernandez-Montero JV, Barreiro P, C. de Mendoza, P. Labarga and V. Soriano. *Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of cardiovascular disease in HIV-positive patient*. *J Viral Hepat*. 2016;23:47-52.
67. Hinkin CH, PhD, Castellon SA, Levine AJ, Barclay TR, Singer EJ. Neurocognition in Individuals Co-Infected with HIV and Hepatitis C. *J Addict Dis*. 2008;27(2):11-7.
68. Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Simberkoff M, Goetz MB, Leaf D, Justice AC; Veterans Aging Cohort Stud. HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS*. 2009. Jun 19;23(10):1227-34.
69. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, Kowalska D, de Wit S, Law M, Wafaa el Sadr, Ole Kirk, Nina Friis-Moller, Antonella d'Arminio Monforte, Andrew N Phillips, Caroline A Sabin, Jens D Lundgren, for the D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384:241-8.
70. Gjørde LI, Shepherd L, Jablonowska E, Lazzarin A, Rougemont M, Darling K, Battegay M, Braun D, Martel-Laferrriere V, Lundgren JD, Rockstroh JK, Gill J, Rauch A, Mocroft A, Klein MB, Peters L. Trends in incidences and risk factors for hepatocellular carcinoma and other liver events in HIV and hepatitis C virus-coinfected individuals from 2001 to 2014: a multicohort study. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 15;63(6):821-9.
71. Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Céron D, Georget A, Hénard S, Huleux T, Gueit I, Mortier E, Costagliola D, Morlat P, Chêne G, Cacoub P; Mortalité 2010 and GERMIVIC study groups. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: the Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalité 2010 survey. *HIV Med*. 2015. Apr;16(4):230-9.

72. Nunnari G, Berretta M, Pinzone MR, Di Rosa M, Berretta S, Cunsolo G, Malaguarnera M, Cosentino S, De Paoli P, Schnell JM, Cacopardo B. Hepatocellular carcinoma in HIV positive patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Sep;16(9):1257-70.
73. Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, Costagliola D, Salmon D, Chêne G, Morlat P. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2004 Jul 15;101(2):317-24.
74. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodrigues-Rosado R, Carbo J, Asensi V, Soriano V. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:179-83.
75. 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;244(4902):359-62.
76. Lindenbach BT, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005;436(7053):933-8.
77. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis c virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):318-27.
78. Zeisel MB, Felmlee DJ, Baumert TF. Hepatitis C virus entry. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:87-112.
79. Buhler S, Bartenschlager R. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2012 Feb;32(Suppl 1):9-16.
80. Friebe P, Lohmann V, Krieger N, Bartenschlager R. Sequences in the 5 nontranslated region of hepatitis C virus required for RNA replication. *J Virol*. 2001 Dec;75(24):12047-57.
81. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/manual-tecnico-para-o-diagnostico-das-hepatites-virais>
82. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026> [Cited 2019 mar]. Disponível em: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf>

83. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584-93.
84. Van der Meer and Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S95-S108.
85. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, Aghemo A, Cabibbo G, Viganò M, Boccaccio V, Craxi A, Colombo M, Maisonneuve P. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1217-23.
86. Sulkowski MS. Interferon-containing and Interferon-free HCV Therapy for HIV-infected Patients. *Semin Liver Dis*. 2014;34:72-8.
87. Parekh PJ, Shiffman ML. The role of interferon in the new era of hepatitis C treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;8(6):649-56.
88. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005;436(7053):967-72.
89. Afdhal NH, Zeuzem S, Schooley RT, Thomas DL, Ward JW, Litwin AH, Razavi H, Castera L, Poynard T, Muir A, Mehta SH, Dee L, Graham C, Church DR, Talal AH, Sulkowski MS, Jacobson IM; New Paradigm of HCV Therapy Meeting Participants. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices. *J Viral Hepat*. 2013 Nov;20(11):745-60.
90. McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 1999;19(Suppl 1):57-65. Erratum in: *Semin Liver Dis* 1999;19(3):353.
91. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975-82.
92. Grando AV. Efetividade de interferon peguilado e ribavirina no tratamento da hepatite C crônica em pacientes atendidos em um centro universitário no Estado de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.
93. Bourlière M, Ouzan D, Rosenheim M, Doffoël M, Marcellin P, Pawlotsky JM, Salomon L, Fagnani F, Rouanet S, Pinta A, Vray M. Pegylated interferon- α 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in a real-life setting: the Hepatys French cohort (2003-2007). *Antivir Ther*. 2012;17(1):101-10.
94. Vogel M, Rockstroh JK. The treatment of chronic hepatitis C virus infection in HIV co-infection. *Eur J Res*. 2009;14:507-51.

95. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Passe S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT; APRICOT Study Group. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):438-50.
96. Barcaui HS, Tavares GC, May SB, Brandão-Mello CE, Amendola Pires MM, Barroso PF. Low rates of sustained virologic response with peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2013 Jul 9;8(7):e67734.
97. Beisel C, Heuer M, Otto B, Jochum J, Schmiedel S, Hertling S, Degen O, Lüth S, van Lunzen J, Schulze Zur Wiesch J. German cohort of HCV mono-infected and HCV/HIV co-infected patients reveals relative under-treatment of co-infected patients. *AIDS Res Ther*. 2014 Jul 1;11:16.
98. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, De Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourliere M, Alric L, Raabe JJ, Zarski JP, Marcellin P, Riachi G, Bernard PH, Loustaud-Ratti V, Chazouilleres O, Abergel A, Guyader D, Metivier S, Tran A, Di Martino V, Causse X, Dao T, Lucidarme D, Portal I, Cacoub P, Gournay J, Grando-Lemaire V, Hillon P, Attali P, Fontanges T, Rosa I, Petrov-Sanchez V, Barthe Y, Pawlotsky JM, Pol S, Carrat F, Bronowicki JP; CUPIC Study Group. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014 Jul;147(1):132-42.
99. Callefi LA, Villela-Nogueira CA, de Barros Tenore S, Carnaúba-Júnior D, Coelho HSM, Pinto PTA, Nabuco LC, Pessoa MG, Ferraz MLCG, Ferreira PRA, de Lourdes Candolo Martinelli A, Chachá SGF, de Souza Paiva Ferreira A, de Macedo Bisio AP, Brandão-Mello CE, Álvares-da-Silva MR, Reuter T, Ivantes CAP, de Mello Perez R, Mendes-Correa MCJ. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in real-world patients with hepatitis C virus genotype 1 infection in Brazil: a multicenter study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017 Jun;72(6):378-85.
100. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) - a new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther*. 2018;183:118-26.
101. Zając M, Muszalska I, Sobczak A, Dadej A, Tomczak S, Jelińska A. Hepatitis C - new drugs and treatment prospects. *Eur J Med Chem*. 2019 Mar 1;165:225-49.
102. Li G, De Clercq E. Current therapy for chronic hepatitis C: the role of direct-acting antivirals. *Antiviral Res*. 2017;142:83-122.
103. D'Ambrosio R, Degasperis E, Colombo M, Aghemo A. Direct-acting antivirals: the endgame for hepatitis C? *Curr Op Virol*. 2017;24:31-7.

104. American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America (AASLD-IDSA). Hepatitis C Guidance: recommendations for testing, managing, and treating. November 2018 update. Published in *Clinical Infectious Diseases*. [Last Updated: May 24, 2018]. Disponível em: <https://www.hcvguidelines.org/contents>.
105. Sofosbuvir Prescribing Information. Disponível em: https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf.
106. Lawitz E, Jacobson IM, Nelson DR, Zeuzem S, Sulkowski MS, Esteban R, Brainard D, McNally J, Symonds WT, McHutchison JG, Dieterich D, Gane E. Development of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1358:56-67.
107. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Rodriguez-Torres M, Dieterich D; PHOTON-1 Investigators. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 2014 Jul;312(4):353-61.
108. Sovaldi 400 mg. Resumo dos características do medicamento. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
109. Donaldson EF, Harrington PR, O'Rear JJ, Naeger LK. Clinical evidence and bioinformatics characterization of potential hepatitis C virus resistance pathways for sofosbuvir. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):56-65.
110. Paolucci S, Fiorina L, Mariani B, Gulminetti R, Novati S, Barbarini G, Bruno R, Baldanti F. Naturally occurring resistance mutations to inhibitors of HCV NS5A region and NS5B polymerase in DAA treatment-naïve patients. *Viral J*. 2013 Dec 17;10:355.
111. Sandres-Sauné K, Deny P, Pasquier C, Thibaut V, Duverlie G, Izopet J. Determining hepatitis C genotype by analyzing the sequence of the NS5b region. *J Virol Methods*. 2003 May;109(2):187-93.
112. Daclatasvir. Bula do Medicamento. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
113. Lontok E, Harrington P, Howe A, Kieffer T, Lennerstrand J, Lenz O, McPhee F, Mo H, Parkin N, Pilot-Matias T, Miller V. Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: state of the art summary. *Hepatology*. 2015 Nov;62(5):1623-32.
114. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1127-35.

115. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, Pol S, Stuart K, Tse E, McPhee F, Bhore R, Jimenez-Exposito MJ, Thompson AJ. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized phase III study (ALLY-3b). *Hepatology*. 2016;63:1430-41.
116. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, Sherman KE, Dretler R, Fishbein D, Gathe JC Jr, Henn S, Hinestrosa F, Huynh C, McDonald C, Mills A, Overton ET, Ramgopal M, Rashbaum B, Ray G, Scarsella A, Yozviak J, McPhee F, Liu Z, Hughes E, Yin PD, Noviello S, Ackerman P; ALLY-2 Investigators. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfectd with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):714-25.
117. Mandorfer M, Schwabl P, Steiner S, Scheiner B, Chromy D, Bucsics T, Stättermayer AF, Aichelburg MC, Grabmeier-Pfistershammer K, Trauner M, Reiberger T, Peck-Radosavljevic M. Interferon-free treatment with sofosbuvir/daclatasvir achieves sustained virologic response in 100% of HIV/hepatitis C virus-coinfectd patients with advanced liver disease. *AIDS*. 2016 Apr 24;30(7):1039-47.
118. Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, Peck-Radosavljevic M, Welzel TM, Van der Valk M, Zhao Y, Jimenez-Exposito MJ, Zeuzem S. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. *Antivir Ther*. 2017;22(3):225-36.
119. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Metivier S, Rosenthal E, Antonini T, Valantin MA, Mialhes P, Harent S, Batisse D, Pageaux GP, Chas J, Aumaitre H, Dominguez S, Allegre T, Lafeuillade A, Billaud E, De Truchis P, Perre P, Leroy V, De Ledinghen V, Sogni P, Dabis F, Zhao Y, Filipovics A, Fedchuk L, Akremi R, Bennai Y, Salmon Ceron D. Real-World Efficacy of Daclatasvir and Sofosbuvir, With and Without Ribavirin, in HIV/HCV Coinfectd Patients With Advanced Liver Disease in a French Early Access Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 May 1;75(1):97-107.
120. Bonora S, Puoti M. Use of Daclatasvir in HCV/HIV-coinfectd patients in a real-life setting. *AIDS Rev*. 2017 Jan-Mar;19(1):24-34.
121. Garimella T, You X, Wang R, Huang SP, Kandoussi H, Bifano M, Bertz R, Eley T. A review of Daclatasvir drug-drug interactions. *Adv Ther*. 2016;33(11):1867-84.
122. Childs K, Taylor C, Dieterich D, Agarwal K. Directly acting antivirals for hepatitis C virus arrive in HIV/hepatitis C virus co-infectd patients: from 'mind the gap' to 'where's the gap? *AIDS*. 2016, 30(7):975-89.

123. Bischoff J, Mauss S, Cordes C, Lutz T, Scholten S, Moll A, Jäger H, Cornberg M, Manns MP, Baumgarten 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 German HCV registry: does HIV coinfection impair the response to DAA combination therapy? *HIV Med.* 2018 Apr;19(4):299-307.
124. Neukam K, Morano-Amado LE, Rivero-Juárez A, Mancebo M, Granados R, Téllez F, Collado A, Ríos MJ, de Los Santos-Gil I, Reus-Bañuls S, Vera-Méndez F, Geijo-Martínez P, Montero-Alonso M, Suárez-Santamaría M, Pineda JA. HIV-coinfected patients respond worse to direct-acting antiviral-based therapy against chronic hepatitis C in real life than HCV-monoinfected individuals: a prospective cohort study. *HIV Clin Trials.* 2017 May;18(3):126-34.
125. Arias A, Aguilera A, Soriano V, Benítez-Gutiérrez L, Lledó G, Navarro D, Treviño A, Otero E, Peña JM, Cuervas-Mons V, de Mendoza C. Rate and predictors of treatment failure to all-oral HCV regimens outside clinical trials. *Antivir Ther.* 2017;22(4):307-12.
126. Berenguer J, Gil-Martin Á, Jarrin I, Moreno A, Dominguez L, Montes M, Aldámiz-Echevarría T, Téllez MJ, Santos I, Benitez L, Sanz J, Ryan P, Gaspar G, Alvarez B, Losa JE, Torres-Perea R, Barros C, Martín JVS, Arponen S, de Guzmán MT, Monsalvo R, Vegas A, Garcia-Benayas MT, Serrano R, Gotuzzo L, Menendez MA, Belda LM, Malmierca E, Calvo MJ, Cruz-Martos E, González-García JJ. All-oral direct-acting antiviral therapy against hepatitis C virus (HCV) in human immunodeficiency virus/HCV-coinfected subjects in real-world practice: Madrid coinfection registry findings. *Hepatology.* 2018 Jul;68(1):32-47.
127. Boesecke C, Ingiliz P, Berger F, Lutz T, Schewe K, Schulze Zur Wiesch J, Baumgarten A, Christensen S, Rockstroh JK, Mauss S; GECCO Study Group. Liver cirrhosis as a risk factor for direct-acting antiviral therapy failure in real-life hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Jul 27;4(3):ofx158.
128. Mínguez C, García-Deltoro M, Flores J, Galindo MJ, Montero M, Reus S, Carmena J, Masiá M, Amador C, Ortega E; on the behalf of the COINFECOVA-2 study group. Interferon-free therapy for treating hepatitis C virus in difficult-to-treat HIV-coinfected patients. *AIDS.* 2018 Jan 28;32(3):337-46.
129. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Mialhes P, Gervais A, Esterle L, Chas J, Poizot-Martin I, Dominguez S, Simon A, Morlat P, Neau D, Zucman D, Bouchaud O, Lascoux-Combe C, Bani-Sadr F, Alric L, Goujard C, Vittecoq D, Billaud E, Aumaître H, Boué F, Valantin MA, Dabis F, Salmon D, Wittkop L. All-oral direct-acting antiviral regimens in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis are efficient and safe: real-life results from the prospective ANRS CO13-HEPAVIH cohort. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 15;63(6):763-70.

130. Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, Ridolfo AL, Gervasoni C, Galli M, Antinori S, Sollima S. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med.* 2017 Apr;18(4):284-91.
131. Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: No longer a difficult-to-treat population. *Hepatology.* 2018 Mar;67(3):847-57.
132. Cachay E, Soriano V. Is HIV still a special population for the treatment of hepatitis C? *AIDS.* 2016 Jul31;30(12):2001-3.
133. Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência de Média e Alta Complexidade no SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. (Coleção Progestores – Para entender a gestão do SUS, 9) – Brasília : CONASS, 2007. 248 p.
134. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Portal da saúde - SUS. Informações da saúde. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>.
135. Centers for Disease Control and Prevention - CDC - 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. Disponível em: <https://www.cdc.gov/MMWR/preview/MMWRhtml/00018871.htm>.
136. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-9.
137. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Performance of the Abbott real-time PCR assay using m2000sp and m2000rt for hepatitis C virus RNA quantification. *J Clin Microbiol.* 2009 Jun;47(6):1726-32.
138. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996 Aug;24(2):289-93.
139. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Lédinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005 Feb;128(2):343-50.
140. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticевич C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2012 Feb;19(2):e212-9.

141. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):807-20.
142. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology.* 2006;43:1317-1325.
143. Montori VM, Guyatt GM. Intention-to-treat principle. *CMAJ.* 2001;165(10):1339-41.
144. Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxí A, Foster G, Klinker H, Larrey D, Nikitin I, Pol S, Puoti M, Romero-Gómez M, Wedemeyer H, Zeuzem S. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. 2013 Apr;58(4):792-800.
145. Andre-Garnier E, Besse B, Rodallec A, Ribeyrol O, Ferre V, Luco C, Le Guen L, Bourgeois N, Gournay J, Billaud E, Raffi F, Coste-Burel M, Imbert-Marcille BM. An NS5A single optimized method to determine genotype, subtype and resistance profiles of hepatitis C strains. *PLoS One.* 2017 Jul 20;12(7):e0179562.
146. Sandres-Sauné K, Deny P, Pasquier C, Thibaut V, Duverlie G, Izopet J. Determining hepatitis C genotype by analyzing the sequence of the NS5b region. *J Virol Methods.* 2003 May;109(2):187-93.
147. Kalaghatgi P, Sikorski AM, Knops E, Rupp D, Sierra S, Heger E, Neumann-Fraune M, Beggel B, Walker A, Timm J, Walter H, Obermeier M, Kaiser R, Bartenschlager R, Lengauer T. Geno2pheno [HCV] – a web-based interpretation system to support hepatitis C treatment decisions in the era of direct-acting antiviral agents. *PLoS One.* 2016 May 19;11(5):e0155869.
148. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics.* 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA. 2006. p.502.
149. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* 2a. ed. New York: Wiley. 2000. 320p.
150. Antonello VS, Tovo CV, Kliemann DA, Santos BR, Zaltron VF. Uso do score APRI na avaliação de doença hepática, após início de terapia antirretroviral, em pacientes portadores do HIV co-infectados com HCV versus mono infectados por HIV. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(6):678-81.
151. Kliemann DA, Wolff FH, Tovo CV, Alencastro PR, Ikeda ML, Brandão AB, Barcellos N, Fuchs SC. Biochemical non-invasive assessment of liver fibrosis cannot replace biopsy in HIV-HCV coinfecting patients. *Ann Hepatol.* 2016 Jan-Feb;15(1):27-32.

152. Merli M, Galli L, Castagna A, Salpietro S, Gianotti N, Messina E, Poli A, Morsica G, Bagaglio S, Cernuschi M, Bigoloni A, Uberti-Foppa C, Lazzarin A, Hasson H. Diagnostic accuracy of APRI, FIB-4 and forns for the detection of liver cirrhosis in HIV/HCV-coinfected patients. *New Microbiol.* 2016 Apr;39(2):110-3.
153. Nunes D, Fleming C, Offner G, O'Brien M, Tumilty S, Fix O, MD, Heeren T, Koziel M, Graham C, Craven DE, Horsburgh CR. HIV infection does not affect the performance of noninvasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Dec 15;40(5):538-44.
154. Roncero C, Villegas JL, Martínez-Rebollar M, Buti M. The pharmacological interactions between direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis c and psychotropic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Oct; 11(10):999-1030.
155. Smolders EJ, Smit C, de Kanter C, Dofferhoff A, Arends JE, Brinkman K, Rijnders B, van der Valk M, Reiss P, Burger DM; ATHENA National HIV Observational Cohort. Management of drug interactions with direct-acting antivirals in Dutch HIV/hepatitis C virus-coinfected patients: adequate but not perfect. *HIV. Medicine.* 2018;19(3):216-26.
156. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. 12 weeks of Daclatasvir in combination with Sofosbuvir for HIV-HCV coinfection (ALLY-2 Study): efficacy and safety by HIV combination antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis.* 2016 Jun 15; 62(12):1489-96.
157. Rockstroh JK, Orkin C, Viani RM, Wyles D, Luetkemeyer AF, Lazzarin A, Soto-Malave R, Nelson MR, Bhagani SR, Klinker HHF, Rizzardini G, Girard PM, Tural C, Shulman NS, Mobashery N, Hu YB, Fredrick LM, Pilot-Matias T, Trinh R, Gane E. Safety and efficacy of Ombitasvir, Paritaprevir with Ritonavir ± Dasabuvir with or without Ribavirin in patients with Human Immunodeficiency Virus-1 and hepatitis C Virus genotype 1 or genotype 4 coinfection: TURQUOISE-I part 2. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Jul 22; 4(3):ofx154.
158. Bhattacharya D, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Goetz MB, Mole LA, Backus LI. Effectiveness of all-oral antiviral regimens in 996 Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C virus genotype 1-coinfected patients treated in routine practice. *Clin Infect Dis.* 2017 Jun 15;64(12):1711-20.
159. Goulet JL, Fultz SL, McGinnis KA, Justice AC. Relative prevalence of comorbidities and treatment contraindications in HIV-mono-infected and HIV/HCV-co-infected veterans. *AIDS.* 2005 Oct; 19(Suppl 3):S99-105.
160. Nagaty A, Abd El-Wahab EW. Real-life results of sofosbuvir based therapy in chronic hepatitis C - naïve and -experienced patients in Egypt. *PLoS One.* 2017 Oct 5;12(10):e0184654.

161. Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, Lazarini MSK, Gonçalves ESL, Pedro MN, Goncales FL Jr, Stucchi RSB, Vigani AG. All-oral direct antiviral treatment for hepatitis C chronic infection in a real-life cohort: the role of cirrhosis and comorbidities in treatment response. *PLoS One*. 2018 Jul 10; 13(7):e0199941.
162. Cachay E, Mena A, Benitez L, Maida I, Fernández CM, Castro A, Dore E, Ballard C, Soriano V, Mathews WC. Predictors of lack of hepatitis C eradication using direct-acting antivirals [Poster 609]. *25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*, Boston, Massachusetts. 2018.
163. Fuller BE, Loftis JM, Rodriguez VL, McQuesten MJ, Hauser P. Psychiatric and substance use disorders comorbidities in veterans with hepatitis C virus and HIV coinfection. *Curr Opin Psychiatry*. 2009 Jul; 22(4):401-8.
164. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017; 66:153–194.
165. Hernandez D, Zhou N, Ueland J, Monikowski A, McPhee F. Natural prevalence of NS5A polymorphisms in subjects infected with hepatitis C virus genotype 3 and their effects on the antiviral activity of NS5A inhibitors. *J Clin Virol*. 2013 May; 57(1):13-8.
166. Chen ZW, Li H, Ren H, Hu P. Global prevalence of pre-existing HCV variants resistant to direct-acting antiviral agents (DAAs): mining the GenBank HCV genome data. *Sci Rep*. 2016 Feb 4; 6:203-10.
167. Cudai C, Materazzi A, Saladini F, Di Giambenedetto S, Torti C, Ricciardi B, Rossetti B, Almi P, De Luca A, Zazzi M. Natural NS5A inhibitor resistance associated substitutions in hepatitis C virus genotype 1 infected patients from Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Mar; 24(3):308.e5-308.e8.
168. Malta F, Gaspareto KV, Lisboa-Neto G, Carrilho FJ, Mendes-Correa MC, Pinho JRR. Prevalence of naturally occurring NS5A resistance-associated substitutions in patients infected with hepatitis C virus subtype 1a, 1b, and 3a, co-infected or not with HIV in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017 Nov 13; 17(1):716.
169. Costa VD, Brandão-Mello CE, Nunes EP, dos Santos Silva PGC, de Souza Rodrigues LLLX, Lampe E, do Amaral Mello FC. Treatment of chronic HCV infection with DAAs in Rio de Janeiro/Brazil: SVR rates and baseline resistance analyses in NS5A and NS5B genes. *PLoS ONE*. 2019;14(5): e0216327.
170. Collins LF, Chan A, Zheng J, Chow SC, Wilder JM, Muir AJ, Naggie S. Direct-acting antivirals improve access to care and cure for patients with HIV and chronic HCV infection. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Jan;5(1):ofx264.