

# EFETIVIDADE DE ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA NO TRATAMENTO DA COINFEÇÃO VÍRUS DA HEPATITE C E VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

*EFFECTIVENESS OF DIRECT-ACTING ANTIVIRALS IN THE TREATMENT OF HEPATITIS C VIRUS AND HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS CO-INFECTION*

*EFICACIA DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA COINFECCIÓN VIRUS DE LA HEPATITIS C E VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA*

✉ *Jardel Oliveira Rocha*<sup>1</sup>, ✉ *Elodie Bomfim Hyppolito*<sup>2</sup>, ✉ *Maria Macedo Saraiva Tavares*<sup>3</sup>, ✉ *Érico Antonio Gomes de Arruda*<sup>4</sup>,  
✉ *Lara Gurgel Fernandes Távora*<sup>5</sup>, ✉ *Roberto da Justa Pires Neto*<sup>6</sup> e ✉ *Melissa Soares Medeiros*<sup>7</sup>

## RESUMO

Analisar o desfecho dos tratamentos da hepatite C crônica com os antivirais de ação direta em pacientes coinfectados com vírus da imunodeficiência humana, tanto em relação à efetividade quanto à segurança terapêutica. Estudo transversal e unicêntrico, com abordagem quantitativa, conduzido em um ambulatório público de referência em hepatites virais do Ceará. Foram coletadas informações demográficas e clínicas em prontuários de pacientes com coinfeção vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana tratados entre outubro de 2015 e fevereiro de 2022. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, faixa etária de 40 a 60 anos, infectados pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C e tratados com os antivirais sofosbuvir e daclatasvir. Apenas 7,9% apresentaram falha terapêutica, sendo 66,7% destes infectados pelo genótipo 3. A maioria (35; 92,1%) dos pacientes obteve resposta virológica sustentada. Reações adversas leves foram documentadas na menor parcela dos indivíduos. O genótipo 3 parece ser um desafio no regime terapêutico da população com coinfeção vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana.

**Descritores:** *Tratamento Farmacológico; Resultado do Tratamento; Hepatite C Crônica; Infecção por HIV; Coinfeção.*

## ABSTRACT

To analyze the outcome of treatments for chronic hepatitis C with direct-acting antivirals in patients coinfecting with the human immunodeficiency virus, both in terms of effectiveness and therapeutic safety. Cross-sectional, single-center study, with a quantitative approach, conducted in a public outpatient clinic of reference in viral hepatitis in Ceará. Demographic and clinical information was collected from medical records of patients with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infection treated between October 2015 and February 2022. Most patients were male, aged between 40 and 60 years, infected with hepatitis C virus genotype 1 and treated with the antivirals sofosbuvir and daclatasvir. Only 7.9% had therapeutic failure, with 66.7% of these infected by genotype 3. Most (35; 92.1%) patients had sustained virological response. Mild adverse reactions have been documented in — the smallest proportion of subjects. Genotype 3 appears to be a challenge in the therapeutic regimen of the population with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infection.

**Descriptors:** *Drug Therapy; Treatment Outcome; Hepatitis C, Chronic; HIV Infections; Coinfection.*

## RESUMEN

Analizar el resultado de los tratamientos de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, tanto en términos de efectividad como de seguridad terapéutica. Estudio transversal, unicéntrico, con enfoque cuantitativo, realizado en un ambulatorio público de referencia en hepatitis virales en Ceará. La información demográfica y clínica se recopiló de las historias clínicas de pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana tratados entre octubre de 2015 y

<sup>1</sup> Hospital São José de Doenças Infecciosas. Fortaleza, CE - Brasil. 

<sup>2</sup> Hospital São José de Doenças Infecciosas. Fortaleza, CE - Brasil. 

<sup>3</sup> Hospital São José de Doenças Infecciosas. Fortaleza, CE - Brasil. 

<sup>4</sup> Hospital São José de Doenças Infecciosas. Fortaleza, CE - Brasil. 

<sup>5</sup> Hospital São José de Doenças Infecciosas. Fortaleza, CE - Brasil. 

<sup>6</sup> Hospital São José de Doenças Infecciosas. Fortaleza, CE - Brasil. 

<sup>7</sup> Hospital São José de Doenças Infecciosas. Fortaleza, CE - Brasil. 

febrero de 2022. La mayoría de los pacientes eran hombres, con edades entre 40 y 60 años, infectados con el genotipo del virus de la hepatitis C. 1 y tratado con los antivirales sofosbuvir y daclatasvir. Sólo el 7,9% tuvo fracaso terapéutico, siendo el 66,7% de estos infectados por el genotipo 3. La mayoría (35; 92,1%) de los pacientes tuvieron respuesta virológica sostenida. Se han documentado reacciones adversas leves en la proporción más pequeña de sujetos. El genotipo 3 parece ser un desafío en el régimen terapéutico de la población con coinfección por el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana.

**Descritores:** *Quimioterapia; Resultado del Tratamiento; Hepatitis C Crónica; Infecciones por VIH; Coinfección.*

## INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV) é um vírus envelopado pertencente ao gênero *Hepacivirus*, família *Flaviviridae*, com genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples e polaridade positiva<sup>1</sup>. Existem 6 diferentes genótipos principais do HCV, sendo os genótipos 1 e 3 os mais prevalentes no mundo<sup>2,3,4</sup>.

Globalmente, estima-se que 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HCV, das quais 2,3 milhões vivem também com coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>5</sup>. No Brasil, há entre 1,4 e 1,7 milhão de pessoas com hepatite C crônica (HCC). A maioria não está ciente do seu diagnóstico e sequer sabe como aconteceu a transmissão ou que existe tratamento para a doença<sup>6</sup>. Dos casos notificados em 2020, 6,8% apresentaram coinfeção HCV-HIV<sup>7</sup>. No Ceará, a coinfeção HCV-HIV ocorreu em 6,9% dos pacientes, sendo que 1,5% destes se curaram espontaneamente da hepatite C e 5,4% eram coinfectados ativos<sup>8</sup>.

A coinfeção HCV-HIV pode ocasionar aumento do risco de resistência insulínica e diabetes<sup>9</sup>, doença renal<sup>10</sup>, doenças cardiovasculares<sup>11</sup>, fraturas<sup>12</sup> e comprometimento cognitivo<sup>13</sup>. Adicionalmente, favorece uma progressão mais acelerada dos efeitos deletérios do HCV ao elevar o risco de fibrose hepática e cirrose, descompensação hepática ou desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>14</sup>.

O principal objetivo do tratamento antiviral da HCC é prevenir a morte por cirrose e/ou CHC. A melhor maneira de avaliar o sucesso deste tratamento é através da obtenção da resposta virológica sustentada (RVS), a qual equivale à cura da infecção pelo HCV, o que leva à redução das chances de evolução para cirrose, insuficiência hepática, transplante de fígado e CHC<sup>15,16</sup>.

Na década de 1990, o tratamento da HCC com interferon foi utilizado pela primeira vez, ainda quando a doença era denominada de “hepatite não A, não B”. O tratamento com interferon produziu algumas curas da doença na população em geral. Todavia, existiam várias barreiras a esse tratamento em indivíduos com comorbidades, incluindo coinfeção HCV-HIV. Além disso, o regime terapêutico estava associado a reações adversas significativas, por exemplo febre, sintomas semelhantes aos da gripe e depressão<sup>17</sup>.

Em outubro de 2015, iniciou-se uma nova era na terapêutica da HCC com a introdução dos antivirais de ação direta (DAA, do inglês *direct-acting antiviral*). Esses novos agentes estão associados a índices elevados de cura virológica, menor tempo de tratamento, redução de reações adversas e facilidade posológica<sup>18</sup>. Também possibilitaram que o tratamento dos pacientes coinfectados HCV-HIV seja efetivado de modo similar ao tratamento dos pacientes monoinfectados pelo HCV, com eficácia semelhante<sup>15-17</sup>.

Essas características tornaram o tratamento com DAA mais acessível para disponibilização através do Sistema Único de Saúde (SUS). Até o momento não se dispõe, no Ceará, de dados confiáveis sobre número e características dos pacientes com coinfeção HCV-HIV tratados com DAA, reações adversas e resultados obtidos com o tratamento antiviral<sup>7</sup>. Essa falta de dados se reflete na dificuldade de elaboração de estratégias de detecção e combate à doença, não permitindo a elaboração de políticas públicas consistentes.

O objetivo do estudo foi analisar o desfecho dos tratamentos da HCC com DAA em pacientes coinfectados com HIV, tanto em relação à efetividade quanto à segurança terapêutica.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, com abordagem quantitativa, conduzido em ambulatório de referência em hepatites virais do estado do Ceará.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes maiores de 18 anos com coinfeção HCV-HIV que realizaram tratamento com DAA entre outubro de 2015 e fevereiro de 2022, de acordo com os guias terapêuticos nacionais do Ministério da Saúde vigentes<sup>6,19,20</sup>. Foram excluídos pacientes que não apresentaram carga viral do HCV há, pelo menos, 12 semanas após o fim do tratamento.

De 2015 a 2017, conforme o guia terapêutico nacional vigente, o regime terapêutico para os diferentes genótipos (GT) do HCV foi o seguinte: para HCV GT1, GT3 e GT4, sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV) com ou sem ribavirina (RBV)<sup>19</sup>. Após 2017, com atualizações, as opções de tratamento foram: para HCV GT1: SOF e ledipasvir (LDV); para HCV GT3 e 4: SOF e velpatasvir (VEL) com ou sem RBV<sup>6,20</sup>.

Informações demográficas (sexo, idade e procedência) e clínicas relacionadas à infecção pelo HIV (linfócitos T-CD4+, carga viral do HIV e uso de antirretrovirais) e pelo HCV (carga viral do HCV pré-tratamento, GT do HCV, estágio da fibrose ou da cirrose e tratamento prévio da HCC) foram coletadas dos prontuários dos pacientes antes do estabelecimento da terapêutica da HCC com DAA. Quanto às variáveis durante e após o uso de DAA, formulário específico foi utilizado para registros dos dados do tratamento da HCC (regime terapêutico, uso de RBV, tempo de tratamento, relato de reação adversa e suspensão da terapia com justificativa) e laboratoriais do HCV (carga viral do HCV na 12ª semana ou 24ª semana após o fim da farmacoterapia).

Na ausência de dados laboratoriais relacionados à infecção pelo HIV no prontuário dos pacientes, foi consultado o sistema Laudo do Ministério da Saúde do Brasil pelo *site* <https://laudo.aids.gov.br>. Enquanto que as cargas virais pré e pós-tratamento do HCV foram verificadas no sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), desenvolvido pela Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) e disponível no *site* <https://gal.saude.ce.gov.br>.

O desfecho primário de efetividade foi a proporção de pacientes com resposta virológica sustentada (RVS), definida como resultado de HCV-RNA indetectável na 12ª ou 24ª semana pós tratamento<sup>6</sup>. Taxa de descontinuação do tratamento devido a reações adversas decorrentes do uso dos medicamentos foi definida como desfecho secundário.

As informações foram tabuladas e compiladas em planilha eletrônica *Excel*® 2019 e dispostas em tabelas para facilitar a visualização e entendimento dos resultados. Estatística descritiva também foi realizada no mesmo programa. Variáveis categóricas foram expressas em percentagem ou frequência, enquanto que variáveis contínuas em média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e variação interquartil.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital São José de Doenças Infecciosas, através do parecer n° 4.149.901, de acordo com a Resolução n° 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, analisou-se um total de 51 indivíduos com coinfeção HCV-HIV para tratamento com DAA. Destes, 13 foram excluídos por ausência de dados quanto à carga viral da 12ª semana ou 24ª semana após o término do tratamento, o que resultou em 38 pacientes selecionados para o estudo.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (78,9%) e provenientes de Fortaleza (86,8%). A média de idade foi de 46,4 $\pm$ 9,3 anos (28 a 65 anos); 10 pacientes (26,3%) tinham menos de 40 anos, 26 pacientes (68,4%) tinham entre 40 e 60 anos e apenas 2 pacientes (5,3%) tinham mais de 60 anos (Tabela 1).

**Tabela 1. Características demográficas e clínicas de pacientes com coinfeção HCV-HIV tratados com DAA.**

Característica avaliada	n = 38
Sexo; n (%)	
Masculino	30 (78,9%)
Feminino	8 (21,1%)

Idade; anos Média±DP (amplitude)	46,4±9,3 (28-65)
Procedência; n (%)	
Fortaleza	33 (86,8%)
Outras cidades	5 (13,2%)
Linfócitos T-CD4+ (células/mm <sup>3</sup> ) Mediana (amplitude)	630 (128-1275)
Intervalo interquartil	388-832
Sem registro, n (%)	1 (2,6%)
< 200, n (%)	3 (7,9%)
200-499, n (%)	11 (29,0%)
≥ 500, n (%)	23 (60,5%)
Carga viral do HIV detectável; n (%)	3 (7,9%)
Uso de antirretrovirais; n (%)	38 (100,0%)
Carga viral do HCV pré-tratamento (UI/mL) Mediana (amplitude)	929.773 (796-20.707.309)
Intervalo interquartil	222.556,5-3.531.666,3
Genótipos do HCV; n (%)	
1a	16 (42,2%)
1b	14 (36,8%)
3	7 (18,4%)
4	1 (2,6%)
Estágio da fibrose; n (%)	
Sem avaliação da fibrose	1 (2,6%)
F0	11 (29,0%)
F1	9 (23,7%)
F2	6 (15,8%)
F3	4 (10,5%)
F4/Cirrose	7 (18,4%)
<i>Child-Pugh A</i>	6 (15,8%)
<i>Child-Pugh B</i>	1 (2,6%)
Tratamento prévio; n (%)	
Virgem de tratamento (naive)	25 (65,8%)
PEG-IFN + RBV	13 (34,2%)
Tempo de tratamento; n (%)	
12 semanas	36 (94,7%)
24 semanas	2 (5,3%)
Uso de ribavirina; n (%)	
Com RBV	10 (26,3%)
Sem RBV	28 (73,7%)

CD4, grupo de diferenciação 4; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HCV, vírus da hepatite C; PEG-IFN, interferon peguilado; RBV, ribavirina

Fonte: Elaborado pelo autor.

Com relação aos dados clínicos, a mediana de contagem de linfócitos T-CD4+ foi de 630 células/mm<sup>3</sup> (128-1275); 60,5% dos pacientes apresentaram linfócitos T-CD4+ igual ou acima de 500 células/mm<sup>3</sup>. Todos estavam em uso de antirretrovirais e apenas 7,9% demonstraram carga viral do HIV detectável. A mediana da carga viral do HCV pré-tratamento foi de 929.773 UI/mL (796-20.707.309 UI/mL), com intervalo interquartil 25-75% (IIQ25-75%) igual a 222.556,5-3.531.666,3 (Tabela 1).

A maioria dos pacientes era do GT 1 (79%), 18,4% do GT 3 e apenas 2,6% do GT 4 (Tabela 1).

Apesar da parcela predominante apresentar ausência de fibrose (29,0%) ou fibrose mínima (23,7%), 18,4% dos pacientes incluídos já se encontravam em estado de cirrose (grau F4 em métodos de estadiamento) (Tabela 1).

Em relação ao tratamento, 65,8% dos pacientes avaliados eram virgens de tratamento (naive) e 94,7% foram submetidos ao regime de 12 semanas. Todos os pacientes com histórico de tratamento prévio (34,2%) utilizaram interferon peguilado (PEG-IFN) associado à RBV. Nenhum paciente havia falhado à DAA

previamente. A utilização de RBV associada aos novos antivirais foi estabelecida em 26,3% dos pacientes (Tabela 1).

Os diferentes esquemas terapêuticos utilizados estão listados na Tabela 2. SOF e DCV foram utilizados por 27 (71,1%), com ou sem RBV. A RVS variou de 85,7% a 100,0% nos diversos esquemas terapêuticos usados. Um total de 35 (92,1%) pacientes apresentou RVS, sendo observada falha terapêutica em 3 pacientes (7,9%).

**Tabela 2. Taxas de RVS em pacientes com coinfeção HCV-HIV tratados com DAA, de acordo com diferentes regimes terapêuticos.**

Regime terapêutico	n (%)	RVS; n (%)
3D	1 (2,6%)	1 (100,0%)
SOF+DCV	27 (71,1%)	25 (92,6%)
SOF/LDV	7 (18,4%)	6 (85,7%)
SOF/VEL	3 (7,9%)	3 (100,0%)
<b>Total</b>	<b>38 (100,0%)</b>	<b>35 (92,1%)</b>

3D, associação dos fármacos ombitasvir, veruprevir/ritonavir e dasabuvir; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; VEL, velpatasvir.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os três pacientes que falharam ao tratamento eram do sexo masculino, um cirrótico e outro F3. Desses pacientes, dois eram do GT 3 e um paciente era GT 1a, 100% eram virgens de tratamento, nenhum utilizou RBV no esquema terapêutico (Tabela 3).

**Tabela 3. Características dos pacientes com coinfeção HCV-HIV tratados com DAA e com falha terapêutica.**

Idade, sexo	Estágio da fibrose	Genótipo	Duração do tratamento (semanas)	Tratamento prévio	Uso de ribavirina	Carga viral do HCV pós-tratamento	TARV
51, M	F4	3	24	Naive	Não	1.845.747	TDF/3TC/EFZ
43, M	F1	1a	12	Naive	Não	324	TDF/3TC+DTG
31, M	F3	3	12	Naive	Não	1.972.423	TDF/3TC/EFZ

TDF, fumarato de tenofovir desoproxila; 3TC, lamivudina; EFZ, efavirenz; DTG, dolutegravir.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Reações adversas ocorreram em 44,7% dos pacientes, principalmente cefaleia (n = 7), fadiga (n = 5) e diarreia (n = 3) (Tabela 4). Houve pacientes que apresentaram mais de uma reação adversa. No geral, apenas 2,6% dos pacientes tiveram modificação do tratamento ao suspender a ribavirina na terceira semana sem ônus à RVS. Não ocorreu reação adversa grave que levasse à descontinuação do tratamento.

**Tabela 4. Reações adversas nos pacientes tratados com DAA.**

Reação adversa	n (%)
Nenhuma	15 (39,5%)
Sem registro	6 (15,8%)
Cefaleia	7 (18,4%)
Fadiga	5 (13,2%)
Diarreia	4 (10,5%)
Náuseas	3 (7,9%)
Anemia	2 (5,3%)
Dispepsia	2 (5,3%)
Prurido	2 (5,3%)
Quadro gripal	2 (5,3%)
Tontura	2 (5,3%)

Cólicas	1 (2,6%)
Irritabilidade	1 (2,6%)
Perda de peso	1 (2,6%)
Queda de cabelo	1 (2,6%)
Redução da libido	1 (2,6%)

Fonte: elaboração própria.

## DISCUSSÃO

Os dados demográficos e clínicos dos pacientes desta casuística se assemelham a outros já publicados na literatura. Em um estudo multicêntrico nas regiões Sudeste e Sul do Brasil, a maioria dos pacientes também foi do sexo masculino (74,7%), idade mediana de 50 anos, mediana dos linfócitos T-CD4+ de 617 células/mm<sup>3</sup>, carga viral do HIV indetectável (89,9%), em uso de antirretrovirais (98,9%), genótipo 1 do HCV (80,2%) e não cirróticos (57,8%), além da RVS elevada (92,8%)<sup>21</sup>. Outros estudos brasileiros evidenciaram o sexo masculino e o genótipo 1 do HCV como maior percentual dos indivíduos coinfectados HCV-HIV<sup>22-26</sup>.

Quanto à procedência, 86,6% desta casuística são de pacientes residentes na capital, Fortaleza-CE. Segundo o último boletim epidemiológico, foram notificados 14.071 casos de infecção pelo HIV no Ceará, sendo 10.923 (77,6 %) residentes na capital e o restante no interior do estado<sup>27</sup>. Destaca-se que, em toda a série histórica, a taxa de detecção do HIV na SRS Fortaleza permaneceu superior à taxa de detecção de HIV do Estado, o que demonstra uma concentração de casos na capital<sup>27</sup>. Apenas 13,6% dos pacientes tratados por hepatite C nesta casuística são procedentes do interior, podendo indicar uma maior dificuldade de pacientes fora da capital acessarem o tratamento da hepatite C. No Ceará, apesar de termos dezenas de SAEs atendendo pessoas que vivem com HIV/AIDS, temos apenas três ambulatorios de referência para o tratamento de hepatites virais. Portanto, deve-se observar a necessidade de identificar os indivíduos infectados com HCV e seu acompanhamento na rede assistencial às hepatites virais, porque esse agravo tem relevância na Saúde Pública pelo potencial de resultar em complicações crônicas ao infectado, o que pode levar ao óbito<sup>28</sup>.

Os pacientes co-infectados HCV-HIV foram considerados pacientes difíceis de tratar antes do advento dos DAA. O presente estudo demonstrou que os tratamentos com DAA são seguros e com eventos adversos leves e pouco frequentes, o que pode favorecer a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, resultar em cura da doença e impacto na redução da lista de espera e nos custos com transplante hepático devido à cirrose ou CHC por HCV. O alto índice de sucesso terapêutico com DAA está consistente com os dados da literatura, tanto em pacientes monoinfectados pelo HCV quanto na coinfeção HCV-HIV, em regime usual de curta duração de 12 semanas<sup>28,29</sup>.

A falha no tratamento, apesar de incomum, pode acontecer em pacientes cirróticos e infectados por GT3 e 1a<sup>30</sup>. Dos 3 pacientes falhados, 2 eram GT3 e o outro GT1a. No Brasil, o regime inicial indicado para pacientes infectados pelo GT3 ainda incluía o uso de PEG-IFN associado a SOF e RBV. Aqueles que tinham contraindicações ao uso de PEG-IFN seriam então submetidos ao esquema com SOF e DCV com ou sem RBV, conforme o grau de fibrose avançada<sup>6,19</sup>. Os dois pacientes GT3 falhados tinham fibrose avançada (F3 e F4) e ambos usaram o tratamento em associação com efavirenz (EFZ), medicamento que sabidamente reduz a concentração sérica do DCV e, portanto, necessita de ajuste com o uso de dose aumentada do DCV. Essa interação medicamentosa também pode ter prejudicado a cura.

Atualmente, o esquema recomendado para o tratamento do GT3 é o SOF e VEL com ou sem RBV, de acordo com a presença ou não de cirrose Child B ou C. Considera-se esse esquema como pangênótipo, que gradativamente estará disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para todos os indivíduos com diagnóstico de infecção pelo HCV, conforme recomendação de guias e protocolos da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>31</sup>. O uso do EFZ em associação ao tratamento de hepatite C deve ser evitado, sendo recomendada a troca destes por outros antirretrovirais com menor interação com os DAA.

Quanto ao tempo de tratamento, a maioria dos pacientes com falha utilizou medicamentos por 12 semanas. Estudos anteriores não demonstraram benefício do prolongamento do tempo de tratamento de SOF

e DCV com RBV em relação à RVS. Um ensaio clínico multicêntrico na América do Norte evidenciou que, no geral, o uso de SOF, DCV e RBV em pacientes de GT3 por 24 semanas mostrou RVS de 88%, comparável às observadas anteriormente entre pacientes infectados pelo GT 3 no regime de 12 a 16 semanas. Quando foi considerado apenas pacientes com coinfeção HCV-HIV (4%), todos alcançaram RVS após 12 semanas de tratamento.<sup>32</sup> Além disso, um estudo multicêntrico escandinavo em pacientes infectados pelo GT 3 mostrou que não houve diferença significativa da RVS em 12 semanas após o tratamento com SOF e DCV com RBV entre aqueles que fizeram o regime terapêutico de 12 semanas ou 24 semanas<sup>33</sup>.

A maioria dos pacientes do presente estudo era virgem de tratamento. O guia terapêutico brasileiro vigente durante o tratamento dos pacientes do estudo ainda recomendava PEG-IFN para infecção pelo GT 3 se não existisse contra-indicação<sup>6</sup>. Provavelmente, não houve uso prévio de PEG-IFN devido à probabilidade alta de incidência de reações adversas que prejudicariam a adesão ao tratamento, além da necessidade de monitoramento clínico e laboratorial mais rigoroso. Destacam-se alterações hematológicas (anemia, granulocitopenia e plaquetopenia), além de sintomas que se assemelham aos da gripe (dor de cabeça, fadiga, febre e mialgia) e sintomas psiquiátricos<sup>6,34</sup>. 44,7% dos pacientes apresentaram reação adversa ao tratamento com DAA, porém sem descontinuação do tratamento. De fato, os DAA são mais cômodos por serem de formulação oral, bem tolerados pela menor incidência de reações adversas, inclusive as mais graves, além de maior RVS quando comparado aos tratamentos anteriores<sup>35</sup>. Não houve reação adversa grave ou fatal que proporcionasse descontinuação de nenhuma das farmacoterapias estabelecidas.

Vale informar que as limitações deste estudo estão relacionadas ao seu tipo, em que a coleta retrospectiva dos dados pode demonstrar irregularidade devido a falhas no processo de registro e os resultados obtidos não podem ser generalizados para outros ambulatórios especializados. Ainda assim acredita-se que esta pesquisa possa contribuir para reforçar a relevância da ampliação e do uso de DAA no tratamento da coinfeção HCV-HIV, a fim de evitar complicações hepáticas ou não hepáticas a longo prazo em indivíduos constantemente desafiados por comorbidades e, por fim, a mortalidade por cirrose ou CHC por HCV.

## CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes com coinfeção HCV-HIV obteve sucesso no tratamento da HCC com uso dos DAA por 12 semanas, às custas de reações adversas consideradas leves na menor parcela dos indivíduos.

## REFERÊNCIAS

1. Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. *J Gen Virol*. 2017 Jan;98(1):2-3. DOI: 10.1099/jgv.0.000672.
2. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. *J Infect Dis*. 2018 Oct 20;218(11):1722-29. DOI: 10.1093/infdis/jiy401.
3. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S2-S21. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.035.
4. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016 Set 14;22(34):7824-40. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.
5. World Health Organization [Internet]. Global hepatitis report. 2017; [citado Jan 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>.
6. Ministério da Saúde(BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 138 p.

7. Ministério da Saúde(BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais 2021. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 80 p.
8. Távora LGF, Hyppolito EB, Cruz JNM, Portela NMB, Pereira SM, Veras CM. Hepatitis B, C and HIV co-infections seroprevalence in a Northeast Brazilian center. *Arq Gastroenterol.* 2013 Out/Dez; 50(4). DOI: 10.1590/S0004-28032013000400007.
9. Noubissi EC, Katte JC, Sobngwi E. Diabetes and HIV. *Curr Diab Rep.* 2018 Out 8;18(11):125. DOI: 10.1007/s11892-018-1076-3.
10. Wyatt CM. Kidney Disease and HIV Infection. *Top Antivir Med.* 2017 Fev/Mar;25(1):13-16.
11. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED, Spatz ES, Olubajo B, Nasir K et al. HIV/HCV coinfection and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017 Nov;24(11):998-1004. DOI: 10.1111/jvh.12725.
12. Bedimo R, Maalouf NM, Lo Re V 3rd. Hepatitis C virus coinfection as a risk factor for osteoporosis and fracture. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016 Mai;11(3):285-93. DOI: 10.1097/COH.0000000000000259.
13. Zahr NM. The Aging Brain With HIV Infection: Effects of Alcoholism or Hepatitis C Comorbidity. *Front Aging Neurosci.* 2018 Mar 22;10:56. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00056.
14. Ingiliz P, Rockstroh JK. Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015 Set;10(5):303-8. DOI: 10.1097/COH.0000000000000187.
15. American Association for the Study of Liver Diseases; Infectious Diseases Society of America [Internet]. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. [citado Fev 2022]. Disponível em: <http://www.hcvguidelines.org>.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1170-1218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
17. Mayberry J, Lee WM. The Revolution in Treatment of Hepatitis C. *Med Clin North Am.* 2019 Jan;103(1):43-55. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.007.
18. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014 Jan 16;370(3):211-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1306218. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1469.
19. Ministério da Saúde(BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 98 p.
20. Ministério da Saúde(BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Nota Informativa nº 13/2019-COVIG/CGVP/DIAHV/SVS/MS. Atualização da Nota Informativa nº 13/2019, que dispõe acerca dos medicamentos disponibilizados para o tratamento da Hepatite C no SUS, considerando o critério de custo-minimização. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 3 p.
21. Machado SM, Viganí AG, Leite AG, Diaz ACM, Ferreira PRA, Carnaúba-Júnior D, et al. Effectiveness of direct-acting antivirals for hepatitis C virus infection in hepatitis C/HIV coinfecting individuals: A multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 24;99(30):e21270. DOI: 10.1097/MD.00000000000021270.
22. Silva CM, Peder LD, Thomazella MV, Teixeira JJV, Bertolini DA. Profile of HCV genotypes and HIV-subtypes among HIV-coinfecting patients in southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* Out-Dez 2019;56(04). DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-68.
23. Nutini MFR, Hunter J, Giron L, Pires AFNPC, Kohiyama IM, Camargo M, et al. HCV genotype profile in Brazil of mono-infected and HIV co-infected individuals: A survey representative of an entire country. *PLoS One.* 2020 Jan 6;15(1):e0227082. DOI: 10.1371/journal.pone.0227082.
24. Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NN, de Alencastro PR, Ikeda ML, Brandão AB, et al. Co-infection by hepatitis C virus in HIV-infected patients in southern Brazil: genotype distribution and clinical correlates. *PLoS One.* 2010 Mai 5;5(5):e10494. DOI: 10.1371/journal.pone.0010494.
25. Mendes-Correa MC, Cavalheiro NP, Mello C, Barone AA, Gianini RJ. Genotypic distribution of hepatitis C among hepatitis C and HIV co-infected patients in Brazil. *Int J STD AIDS.* 2008 Set;19(9):595-9. DOI: 10.1258/ijsa.2007.007183.
26. Freitas SZ, Teles SA, Lorenzo PC, Puga MA, Tanaka TS, Thomaz DY, Martins RM, Druzian AF, Lindenberg AS, Torres MS, Pereira SA, Villar LM, Lampe E, Motta-Castro AR. HIV and HCV coinfection: prevalence, associated factors and genotype characterization in the Midwest Region of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2014 Nov-Dez;56(6):517-24. DOI: 10.1590/s0036-46652014000600011.
27. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica e Prevenção em Saúde. Boletim epidemiológico - HIV/AIDS. N. 2. Fortaleza: Secretaria da Saúde do Estado do Ceará; 2021. 20p.
28. Silva NMPD, Pereira LA. Estudo Situacional das Hepatites Virais B e C no Estado do Ceará. *Cadernos ESP [Internet].* 2019 Out;11(2):41-9. Disponível em: <https://cadernos.esp.ce.gov.br/index.php/cadernos/article/view/119>.

29. Filho ECC, Piedade J, Castro R, Luz PM, Fernandes F, Grinsztejn B, et al. Effectiveness of direct-acting agents for chronic hepatitis C treatment in South America: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2020 Dez;27(12):1396-1407. DOI: 10.1111/jvh.13364.
30. Schlabe S, Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Jan;19(1):49-64. DOI: 10.1080/14656566.2017.1419185.
31. Ministério da Saúde(BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Ofício Circular n° 6/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS. Revoga e substitui as orientações do Ofício Circular n° 3/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS e da Nota Informativa n° 13/2019-COVIG/CGVP/.DIAHV/SVS/MS, e estabelece os esquemas terapêuticos disponíveis para o tratamento da Hepatite C, no âmbito do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 5 p.
32. Poordad F, Shiffman ML, Ghesquiere W, Wong A, Huhn GD, Wong F, et al. Daclatasvir and sofosbuvir with ribavirin for 24 weeks in chronic hepatitis C genotype-3-infected patients with cirrhosis: a Phase III study (ALLY-3C). *Antivir Ther.* 2019;24(1):35-44. DOI: 10.3851/IMP3278.
33. Dalgard O, Weiland O, Noraberg G, Karlsen L, Heggelund L, Färkkilâ M. Sofosbuvir based treatment of chronic hepatitis C genotype 3 infections-A Scandinavian real-life study. *PLoS One.* 2017 Jul 13;12(7):e0179764. DOI: 10.1371/journal.pone.0179764.
34. Sulkowski MS. Interferon-containing and interferon-free HCV therapy for HIV-infected patients. *Semin Liver Dis.* 2014 Feb;34(1):72-8. DOI: 10.1055/s-0034-1371012.
35. Schlabe S, Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Jan;19(1):49-64. DOI: 10.1080/14656566.2017.1419