

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

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

**DANIEL ATHAYDE JUNGER DE OLIVEIRA**

**PREVALÊNCIA DA COINFECÇÃO PELO HCV E ESTAGIAMENTO DA  
FIBROSE HEPÁTICA PELA ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA EM  
PACIENTES DE UMA COORTE CLÍNICA DE HIV DO RIO DE JANEIRO**

Rio de Janeiro

2016

PREVALÊNCIA DA COINFECÇÃO PELO HCV E ESTAGIAMENTO  
DA FIBROSE HEPÁTICA PELA ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA EM  
PACIENTES DE UMA COORTE CLÍNICA DE HIV DO RIO DE  
JANEIRO

DANIEL ATHAYDE JUNGER DE OLIVEIRA

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em  
Doenças Infecciosas do Instituto Nacional  
de Infectologia para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

O48 Oliveira, Daniel Athayde Junger de

Prevalência da coinfeção pelo HCV e estagiamento da fibrose hepática pela elastografia transitória em pacientes de uma coorte clínica de HIV do Rio de Janeiro / Daniel Athayde Junger de Oliveira. – Rio de Janeiro, 2016.

xvi, 87 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2016.

Bibliografia: f. 64-77.

1. HIV. 2. HCV. 3. Coinfeção HIV/HCV. 4. Fibrose. 5. Elastografia transitória hepática. 6. Marcadores não invasivos. I. Título.

CDD 579.2569

DANIEL ATHAYDE JUNGER DE OLIVEIRA

PREVALÊNCIA DA COINFECÇÃO PELO HCV E ESTAGIAMENTO  
DA FIBROSE HEPÁTICA PELA ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA EM  
PACIENTES DE UMA COORTE CLÍNICA DE HIV DO RIO DE  
JANEIRO

Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Pesquisa  
Clínica em Doenças Infecciosas do  
Instituto Nacional de Infectologia  
Evandro Chagas para obtenção do  
título de Mestre em Ciências

Orientadores: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sandra Wagner Cardoso  
Prof. Dr. Estevão Portela Nunes

Aprovada em: 21/12/2016

BANCA EXAMINADORA

-----  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Marília Santini de Oliveira  
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas  
Fundação Oswaldo Cruz – INI/FIOCRUZ

-----  
Prof. Dr. Thiago Silva Torres  
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas  
Fundação Oswaldo Cruz – INI/FIOCRUZ

-----  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Flávia Ferreira Fernandes  
Hospital Federal de Bonsucesso

-----  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Brenda Hoagland  
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas  
Fundação Oswaldo Cruz – INI/FIOCRUZ

Aos meus pais, com quem aprendi o mais importante.  
Às minhas filhas, por fazerem tudo ter valido a pena e colorirem de sentido a vida.  
Às verdes auroras, que renovam a poesia de viver.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Sandra Wagner Cardoso do Lapclin Aids, INI – Fiocruz, pelos ensinamentos muito mais que científicos, pela mão amiga, pelos horizontes que descortinou. Exemplo de pessoa, de médica, de pesquisadora. Minha vinda para esta cidade, a escolha dos meus orientadores iniciais, os temas debatidos para a construção de um projeto de mestrado tiveram sua fundamental participação. Sem ela, nada disso seria possível. Uma verdadeira honra concluir este projeto sob sua coorientação.

Agradeço à prof. Dra. Valdileia Veloso por estar presente em vários pontos da minha trajetória e por servir não apenas como fonte de conhecimento, mas também como inspiração enquanto acadêmica e professora. Concluir o atual projeto sob a sua orientação tem sido muito gratificante.

Agradeço à prof. Dra. Raquel Brandini de Boni e ao Dr. Estevão Portela Nunes, pela sua perseverança na pesquisa científica, pela competência acadêmica exemplar e pelos inesgotáveis conhecimentos. Professora Raquel, quem tive a honra de conhecer por ocasião deste projeto, foi sempre fonte de estímulo e estrela guia no método científico, dirimindo os constantes obstáculos. Dr. Estevão, cujos primeiros contatos ocorreram antes mesmo de pensar em morar no Rio de Janeiro, foi quem me acompanhou na primeira vez que entrei na Fiocruz. Mais do que amigo e colega, foi e continua sendo a minha maior inspiração na Infectologia Clínica.

Agradeço ao meu compadre, amigo, irmão e parceiro de todas as horas, Carlos André Bezerra Alves, MS, cujas palavras, atitudes e sentimentos nobres não apenas comigo mas para com os meus, possibilitaram a edificação de boa parte da estrada percorrida até aqui.

Agradeço à prof. Dra. Beatriz Gilda Jägerhorn Grinsztejn, pesquisadora chefe do Lapclin Aids, inspiração viva para qualquer acadêmico, especialmente para quem se apaixonou pela pesquisa clínica envolvendo HIV.

Agradeço à Enfa. Rosângela Vieira Eiras, mais do que chefe, foi imprescindível seu apoio e confiança durante toda a execução deste trabalho.

Agradeço ao Dr. João Carlos Soares pelo apoio e presteza, além dos conhecimentos sobre gastroenterologia e elastografia compartilhados.

Agradeço ao Dr. Hugo Perazzo, exemplo de pesquisador, importante luz no caminho da hepatologia e métodos não invasivos para aferição da fibrose hepática. Não caberia aqui a devida gratidão pela imensa presteza e valiosas orientações.

Agradeço ao Prof. Dr. Armando Shcubach pelo apoio e incentivo.

Agradeço aos funcionários e docentes do curso de pós-graduação

Agradeço aos membros da banca de avaliação pela disponibilidade de seu tempo para o julgamento desse trabalho e antecipadamente por sua contribuição em torná-lo melhor

Agradeço aos meus queridos pais que me proporcionaram o questionamento, o interesse, mostraram desde o início o valor do conhecimento e do caráter, e o verdadeiro sentido da Palavra.

Agradeço à minha querida e eterna titia Maria Emília de Souza Carvalho que me incutiu serenidade e frieza de raciocínio essenciais em cada prova.

Agradeço ao Sr. Ary Fiorezi de Oliveira, meu querido e estimado avô, fonte de onde bebo a vastos goles muito mais que sabedoria e oratória, mas a gana e a fé para seguir o horizonte do verdadeiro crescimento. Inspiração de paixão pela vida.

Agradeço ao meu irmão Flávio, pela peculiar parceria e inspiração.

Agradeço aos meus tios Yolanda e Oswaldo pelo inestimável apoio ao longo desta jornada.

Agradeço ao amigo/irmão Mauro Maia, parceiro nas horas mais incertas, estrutura fundamental e indescritível. “Seu sucesso será sempre meu sucesso, meu sucesso será sempre seu sucesso.”

Agradeço à Dra. Marcia Cristina Rachid de Lacerda, um dos maiores exemplos de médica e cidadã.

Agradeço a todos os pacientes com quem aprendi direta e indiretamente e que norteiam toda e qualquer conduta minha. Aos que passaram e aos que por aqui seguem a brilhar, por acrescentarem progressiva experiência, contribuírem para que seja uma pessoa mais humilde e me ajudarem a experimentar a nobreza de ser humano.

“Two roads diverged in a wood, and I—  
I took the one less traveled by,  
And that has made all the difference.”

Robert Frost



## Lista de Siglas e Abreviaturas

3TC	Lamivudina
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
ALT ou TGP	Alanina aminotransferase
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APRI	<i>AST-to platelet ratio index</i>
AST ou TGO	Aspartato aminotransferase
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i>
AUROC	<i>Area under receiver operator curve</i>
cART	<i>Combined antiretroviral therapy</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Carcinoma hepatocelular
CHC	Carcinoma hepatocelular
CSPro	<i>Census and Survey Processing System</i>
DAA	<i>Direct acting agents</i>
DCL	Daclastavir
DDAHV	Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das DST, Aids e Hepatites Virais
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FIB-4	<i>Fibrosis 4 score</i>
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
HBV	Vírus da hepatite B
HCC	<i>Hepatocellular carcinoma</i>
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFA	Ingrediente farmacêutico ativo
IFN	Interferon
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
IP	Inibidor da protease
IQR	<i>Interquartile range</i>
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo
LAPCLIN	Laboratório de Pesquisa Clínica
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PCDT	Protocolo clínico de diagnóstico e tratamento
PCR	Reação de polimerase em cadeia
PEG	Peguilado
PVH	Pessoas vivendo com HIV
RIBA	<i>Recombinant immunoblot assay</i>
Riba	Ribavirina
RNA	Ácido ribonucleico
RNA <sub>m</sub>	RNA mensageiro
RVS	Resposta virológica sustentada
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SIH	Sistema de Informações Hospitalares

SIM	Simeprevir
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SOF	Sofosbuvir
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDF	Tenofovir
UDI	Usuários de drogas injetáveis

Oliveira, DAJ. **Prevalência da coinfeção por HCV e estagiamento da fibrose hepática pela Elastografia Transitória em pacientes de uma coorte clínica de HIV do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro; 2016. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## RESUMO

A coinfeção por hepatites virais permanece como causa importante de complicações e mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV. O objetivo desse estudo é avaliar a prevalência e fatores associados à coinfeção pelo vírus da hepatite C (HCV) e presença de fibrose hepática por métodos não-invasivos nos pacientes infectados pelo HIV. Pacientes infectados pelo HIV em acompanhamento no INI/FIOCRUZ eram elegíveis para este estudo retrospectivo transversal. A coinfeção pelo HCV foi definida pela detecção no plasma do RNA-HCV e a fibrose hepática foi estimada pelo resultado do primeiro exame de elastografia hepática transitória (EHT). A fibrose hepática significativa (METAVIR F  $\geq$  2) foi definida por EHT  $\geq$  7.2 kPa. A prevalência da fibrose hepática significativa também foi estimada utilizando-se biomarcadores sorológicos: APRI  $\geq$  1,5 e FIB-4  $\geq$  3,25. Fatores de risco associados aos desfechos específicos foram identificados por modelos de regressão logística ajustados por idade e sexo. 4443 pacientes HIV positivos [67% masculino; idade=40 (IQR, 32-49) anos; 6 (3-12) anos de infecção pelo HIV] foram incluídos. A prevalência da coinfeção HIV-HCV foi de 4% (n=173). Uso de drogas injetáveis [OR=17,10 (95%IC 9,14-32,03), p<0,001] e maior tempo de infecção pelo HIV [por ano, OR=1,06 (1,04-1,09), p<0,001] foram significativamente associados com a infecção pelo HCV. O total de 107 (63%) pacientes coinfectados HIV-HCV [71% masculino; idade=52 (47-57); CD4=571 (367-881) cels/mm<sup>3</sup>; 59% com carga viral do HIV indetectável; 61% genótipo 1 e 45% previamente tratado para HCV] foram submetidos à avaliação da fibrose hepática pela EHT entre Março 2012 e Novembro 2016. A EHT mediana foi 8,0 (6,6-11,9) kPa e 63% (n=67) apresentavam fibrose significativa. Ausência de resposta virológica sustentada prévia [OR=3,86 (1,22-12,23), p=0,022] e maior tempo de infecção pelo HCV [em anos, OR=1,09 (0,99-1,18)], p=0,058] foram associadas com fibrose significativa em modelo ajustado para idade e sexo. A prevalência da fibrose foi menor quando definida por biomarcadores (20%) que aquela definida pela EHT. Podemos concluir que 4% dos indivíduos infectados pelo HIV apresentam coinfeção pelo HCV e que 67% dos pacientes coinfectados HIV-HCV apresentam fibrose hepática significativa pela EHT.

Implementação de estratégias de saúde pública para usuários de drogas injetáveis e maior acesso ao tratamento para erradicação do HCV são essenciais para redução da transmissão do HCV e incidência de complicações hepáticas em pacientes infectados pelo HIV.

Palavras-chave: HIV, HCV, coinfeção HIV/HCV, fibrose, elastografia transitória hepática, marcadores não invasivos.

OLIVEIRA, DAJ. **Prevalence and staging of liver fibrosis by Transient Elastography in HCV co-infected patients belonging to an HIV clinical cohort in Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro; 2016. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## ABSTRACT

Liver diseases remain a main public health issue in HIV-infected patients. HCV co-infection leads to liver fibrosis progression and liver-related complications in patients living with HIV. The aims of this study was to estimate the prevalence and its risk factors for HCV co-infection in HIV-infected patients and presence of significant liver fibrosis in HIV-HCV co-infected patients. HIV-infected patients regularly followed at INI/FIOCRUZ were eligible for this cross-sectional study. HCV co-infection was defined by positive and liver fibrosis was estimated by transient elastography (TE). Significant fibrosis (METAVIR F  $\geq$  2) was defined by TE  $\geq$  7.2 kPa. The prevalence of liver fibrosis was also estimated by sorologic biomarkers: APRI  $\geq$  1.5 e FIB-4  $\geq$  3.25. Age and gender multivariate logistic regression models were performed for identification of risk factors associated with HCV co-infection and liver fibrosis. 4443 HIV-infected patients [67% male gender; aged of 40 (IQR, 32-49) years and 6 (3-12) years of HIV infection were included. The prevalence of HCV co-infection was 4% (n=173). Injection drug use (IDU) [OR=17.10 (95%IC 9.14-32.03)] and higher duration of HIV infection [per year, OR=1.06 (1.04-1.09), p<0.001] were significantly associated with HCV infection in HIV patients. A total of 107 (63%) HIV-HCV co-infected patients [71% male gender; age of 52 (47-57) years; CD4=571 (367-881) cells/mm<sup>3</sup>; 59% with undetectable HIV viral load; 61% genotype 1 and 45% previously treated for HCV] were submitted to liver fibrosis estimation by TE between March 2012 and November 2016. Median results for TE were 8.0 (6.6-11.9) kPa and 63% (n=67) of patients had significant fibrosis. Absence of previous sustained virologic response (SVR) [OR=3.86 (1.22-12.23), p=0.022] and higher duration of HCV infection [per year, OR=1.09 (0.99-1.18)], p=0.058] were associated with significant fibrosis in multivariate analysis adjusted for age and gender. The prevalence of significant fibrosis in HIV-HCV co-infected patients was lower (20%) when defining liver fibrosis by sorologic biomarkers. The prevalence of HCV infection was 4% in people living with HIV and 63% of HIV-HCV co-infected patients had significant fibrosis by TE. Public health strategies to reduce IDU and to reach higher rates of SVR are essential to decrease HCV infection and liver-related complication in patients

living with HIV.

**Keywords:** HIV, HCV, HIV/HCV coinfection, fibrosis, transient hepatic elastography, non-invasive biomarkers.

## Sumário

AGRADECIMENTOS.....	v
Lista de Siglas e Abreviaturas .....	viii
RESUMO .....	x
ABSTRACT .....	xii
Lista de figuras e tabelas .....	xvi
1) INTRODUÇÃO .....	1
2) REVISÃO DA LITERATURA .....	6
2.1) Epidemiologia.....	6
2.2) Infecção pelo Vírus C: história natural da doença e coinfeção com o HIV.....	10
2.3) Prevalência da coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV .....	14
2.4) Fibrose hepática: métodos não invasivos.....	16
2.4.1) Elastografia hepáticatransitória .....	16
2.4.2) APRI e FIB-4 .....	18
2.4.3) Métodos não invasivos para o estadiamento da fibrose hepática na coinfeção HCV/HIV.....	19
2.5 Tratamento da Hepatite pelo vírus C .....	20
3) OBJETIVOS.....	26
3.1) Objetivos gerais.....	26
3.2) Objetivos específicos.....	26
4) MÉTODOS E PACIENTES .....	27
4.1) Desenho do estudo .....	27
4.2) Casuística.....	27
4.3) Critérios de inclusão/exclusão .....	27
4.3.1) Critérios de inclusão.....	27
4.3.2) Critérios de exclusão .....	28
4.4) Banco de dados da coorte do INI/FIOCRUZ .....	28
4.5) Variáveis avaliadas neste estudo .....	29
4.5.1) Variáveis sócio-demográficas.....	29
4.5.2) Variáveis relacionadas à infecção pelo HIV.....	29
4.5.3) Variáveis relacionadas à infecção pelo HCV .....	30
4.5.4) Relacionadas ao exame de elastografia transitória .....	31
4.5.5) Variáveis laboratoriais.....	32
4.6) Elastografia hepática transitória.....	32
4.7) Biomarcadores sorológicos .....	33
4.8) Definição de estágios de fibrose hepática .....	33

4.9) Plano de análise estatística .....	34
5) RESULTADOS .....	35
5.1) Prevalência e fatores associados à coinfeção pelo HCV .....	37
5.2) Prevalência e fatores de risco associados com presença de fibrose hepática significativa (F ≥ 2).....	39
5.3) Correlação entre biomarcadores e elastografia transitória.....	45
6) DISCUSSÃO .....	50
6.1) Prevalência da coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV .....	50
6.2) Estagiamento da fibrose hepática na coinfeção HIV-HCV.....	53
6.3) Resposta virológica sustentada e tratamento anti-viral do HCV .....	57
6.4) Limites do estudo .....	60
6.5) Pontos fortes do estudo.....	61
7) CONCLUSÃO .....	63
8) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	64
9) APÊNDICES .....	78
Apêndice 01 – Nota Informativa Conjunta Nº 93/2015.....	78
Apêndice 02 – Parecer consubstanciado doCEP .....	85



## Lista de figuras e tabelas

<b>TABELAS</b>	<b>Página</b>
<b>Tabela 1.</b> Características sociodemográficas dos pacientes infectados pelo HIV acompanhados na coorte do LAPCLIN-AIDS entre março de 2012 - novembro de 2016	<b>37</b>
<b>Tabela 2.</b> Fatores associados à coinfeção pelo HCV em pacientes infectados pelo HIV em acompanhamento regular na coorte do LAPCLIN-AIDS entre março de 2012 - novembro de 2016	<b>38</b>
<b>Tabela 3.</b> Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes apresentando coinfeção HIV-HCV ativos na coorte do LAPCLIN-AIDS entre março 2012 – novembro 2016 que foram submetidos pelo menos uma vez ao estadiamento da fibrose hepática por exame interpretável de elastografia transitória por FibroScan®	<b>40</b>
<b>Tabela 4.</b> Características clínicas e laboratoriais dos pacientes apresentando coinfeção HIV-HCV que foram submetidos pelo menos uma vez ao estadiamento da fibrose hepática por exame interpretável de elastografia transitória por FibroScan®	<b>42</b>
<b>Tabela 5.</b> Acesso ao tratamento anti-viral para hepatite crônica C entre os pacientes coinfectados HIV-HCV em acompanhamento regular no INI/FIOCRUZ em novembro 2016 (n=158)	<b>43</b>
<b>Tabela 6.</b> Prevalência da fibrose hepática por elastografia hepática por FibroScan® e biomarcadores sorológicos (APRI e FIB-4)	<b>44</b>
<b>Tabela 7.</b> Análise uni e multivariada para identificação de fatores associados com a presença de fibrose hepática significativa (F2F3F4) por elastografia hepática em pacientes coinfectados HIV-HCV (n=107)	<b>45</b>
<b>Tabela 8.</b> Correlação entre métodos não-invasivos de estadiamento da fibrose hepática e concordância entre testes para diagnóstico de fibrose hepática significativa ( $F \geq 2$ ), fibrose avançada ( $F \geq 3$ ) e cirrose hepática ( $F=4$ )	<b>47</b>
<b>Tabela 9.</b> Validação diagnóstica dos métodos não-invasivos no estadiamento da fibrose hepática em pacientes coinfectados HIV-HCV utilizando a biópsia hepática como padrão ouro	<b>54</b>
<b>FIGURAS</b>	
<b>Figura 1.</b> Taxa de detecção de hepatite C no Brasil segundo sexo, razão de sexos e ano de notificação, de 2002 a 2015.	<b>8</b>
<b>Figura 2.</b> Área de parênquima hepático explorada pela elastografia transitória hepática.	<b>17</b>
<b>Figura 3.</b> Cálculo do APRI.	<b>18</b>
<b>Figura 4.</b> Cálculo do FIB-4.	<b>19</b>
<b>Figura 5.</b> Calculadora online para FIB-4.	<b>20</b>

<b>Figura 6.</b> Calculadora online para o APRI.	<b>20</b>
<b>Figura 7.</b> Fluxograma de identificação e inclusão de pacientes.	<b>36</b>
<b>Figura 8.</b> Gráfico de correlação entre elastografia hepática transitória por FibroScan® e biomarcadores APRI (A) e FIB-4 (B).	<b>48</b>
<b>Figura 9.</b> Gráfico de correlação entre os biomarcadores APRI e FIB-4.	<b>49</b>
<b>Figura 10.</b> Taxas de resposta virológica sustentada (RVS) com os diferentes tratamentos antivirais do HCV (adaptado de Pawlosky JHepatol 2015).	<b>58</b>

## 1) INTRODUÇÃO

Estima-se que haja no mundo cerca de 40 (34,3-41,4) milhões de pessoas portadoras da infecção pelo HIV (1). No ano de 2016, a estimativa é de aproximadamente 1,1 milhão de mortes relacionadas a Aids no planeta (2). Mortes por Aids representaram a nona causa de mortalidade global no ano de 2013 (3). No Brasil, de acordo com os dados do Ministério da Saúde, no ano de 2014 havia 781 mil portadores de infecção pelo vírus HIV, dentre os quais apenas 649 mil identificados. Desde a descrição dos primeiros casos em 1980, foram registrados no Sinan 290.929 óbitos relacionados à Aids até 2014, e notificados 798.366 casos de infecção pelo HIV no país até 2015 (4).

Com o advento da terapia antirretroviral combinada (cART), houve melhora no prognóstico com diminuição da morbidade e da letalidade por Aids no mundo inteiro (3). Dados de países ricos apontam para taxas de mortalidade de pessoas vivendo com HIV (PVH) muito próximas às da população geral (2). Entretanto, mesmo nesses países uma diferença ainda permanece, com mais mortes entre os portadores do vírus. Embora as doenças definidoras de Aids tenham ainda um importante papel na morbidade e na mortalidade, o aumento da sobrevida foi seguido de mudança nesse perfil, atualmente caracterizado por maior incidência de neoplasias e doenças cardiovasculares, renais e hepáticas como causas de mortalidade não diretamente relacionadas à Aids nessa população (3). Nesse cenário, um estudo envolvendo Europa e Estados Unidos demonstrou que a doença hepática foi a principal causa de mortalidade e que as hepatites virais estavam associadas a mais de 85% destes óbitos (4).

Cerca de 3% da população mundial pode estar cronicamente infectada pelo vírus da hepatite C (HCV), correspondendo a 170 milhões de pessoas (5). No Brasil, foram notificados mais de 80.000 novos casos de hepatite crônica C entre os anos de 1999 e 2011, sendo considerado um problema de saúde pública (6). A coinfeção pelo HCV acomete, em média, 6,2% dos indivíduos infectados pelo HIV no planeta, correspondendo a aproximadamente 2,3 milhões de pessoas. Ambas as infecções têm vias comuns de transmissão, sendo a chance de infecção pelo vírus C seis vezes maior na população vivendo com HIV (7). A prevalência da coinfeção por HCV nos portadores do HIV é maior quando a infecção se dá por via parenteral (8). Entretanto, as duas infecções não necessariamente irão ocorrer de modo simultâneo, já que um indivíduo inicialmente monoinfectado pelo HIV pode, em um dado momento da vida, tornar-se cronicamente coinfectado pelo HCV e vice-versa. Nesse contexto, a avaliação sistemática do paciente

para exposições sucessivas de risco para ambas as infecções e inclusão dos testes diagnósticos periódicos de acordo com esse padrão de exposição deve ser considerada, bem como as ações de prevenção para ambas as infecções entre as populações vulneráveis à sua ocorrência.

A identificação de problemas graves de saúde é medida inicial que permite a implementação de políticas e programas de prevenção, realização de diagnóstico precoce e tratamento de doenças cuja prevalência crescente têm impacto financeiro nos sistemas de saúde, a exemplo do que vem ocorrendo com as doenças hepáticas crônicas, onde o impacto financeiro sofre influência da evolução tecnológica e custo de novos exames e medicamentos (9).

Dentre as doenças hepáticas, a cirrose representa a causa mais frequente de mortalidade. O número absoluto de mortes por essa causa vem crescendo globalmente, ainda que haja redução progressiva nas taxas de mortalidade ajustadas por idade e sexo (10).

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) tem contribuído tanto para a morbidade quanto para a mortalidade em PVH. Indivíduos coinfectados podem experimentar pior prognóstico com evolução mais rápida da fibrose hepática, acelerando a progressão para cirrose e aumentando o risco de carcinoma hepatocelular (CHC) (11). Enquanto indivíduos monoinfectados pelo HCV levam cerca de 34 anos para evoluírem para cirrose, nos coinfectados pelo HIV esse mesmo processo leva 26 anos em média. Foram relatados casos de evolução para cirrose e morte em coinfectados entre dois a oito anos da primoinfecção (12).

A presença concomitante do HIV está associada à diminuição da resposta imunológica contra o HCV e menor chance de “clearance” do vírus C. Os dados referentes à influência da presença do vírus C na evolução da infecção pelo HIV são conflitantes. É possível que a evolução dessas coinfeções dependa do impacto do diagnóstico precoce e do estabelecimento do tratamento também de modo mais precoce para cada uma delas, mas isso ainda é pouco estudado.

Apesar da maior sobrevida com a cART, alguns dados apontam para pior resposta terapêutica entre os pacientes coinfectados pelo HCV, mesmo entre aqueles com supressão viral do HIV efetiva. Na coorte suíça, por exemplo, os pacientes coinfectados pelo HCV tiveram menor ganho de CD4 que os não coinfectados, mesmo após um ano de cART, e as diferenças de ganho médio de CD4 entre os grupos persistiram durante o acompanhamento mediano de 28 meses (13).

Na coorte EuroSida, uma análise considerando os diferentes cenários e levando em conta as diferenças entre infecção crônica e infecção resolvida pelo vírus C não encontrou relação entre a recuperação de CD4 e a infecção crônica pelo HCV, ou da presença de HCV RNA detectável entre os pacientes HIV positivos comparados com os monoinfectados (14). Dados subsequentes da mesma coorte mostraram que tanto a recuperação de CD4 quanto a possibilidade de obter supressão viral máxima do HIV não foram influenciadas pelo *status* sorológico do HCV, nem pelos níveis de HCV (carga viral por PCR) nem pelo seu genótipo (15).

Parece haver uma influência positiva da cART e do controle da viremia do HIV na evolução da infecção pelo vírus C. A recuperação do sistema imunológico a partir da supressão viral do HIV talvez reverta o curso acelerado da hepatite C em pacientes que antes apresentavam imunodeficiência grave associada ao HIV (16,17). Mesmo antes da implantação da estratégia atual de tratamento para todas as PVH, o consenso brasileiro para terapia antirretroviral determinava que a simples presença da coinfeção HIV/HCV era indicação para o início precoce da c-ART, independentemente dos níveis de CD4.

Já que a evolução para cirrose está associada à maior mortalidade, a aferição da fibrose hepática e sua progressão são fundamentais para o acompanhamento, prognóstico e, provavelmente, para a escolha terapêutica dos portadores de hepatopatia crônica (18). A biopsia hepática, considerada padrão ouro para tal fim, foi cedendo cada vez mais espaço para métodos não invasivos devido ao seu risco de complicações, desconforto para o paciente, alto custo e necessidade de profissional experiente para interpretação das lâminas (19). A elastografia transitória hepática (ETH) é um método não invasivo de alta acurácia que afere a fibrose hepática pela textura do parênquima, utilizando ondas ultrassônicas (20,21). Além da ETH, a fibrose hepática pode ainda ser aferida por marcadores séricos como os índices APRI e FIB-4, práticos e de menor custo (19).

Durante décadas, o uso da combinação de peg-interferon e ribavirina foi considerado como tratamento referência para erradicação do vírus da hepatite C. Todavia, essa combinação está associada a diversos efeitos colaterais e a resposta terapêutica aquém do ideal (22). Esse padrão de tratamento é atualmente injustificado em função da possibilidade de sua substituição por novos medicamentos que agem diretamente inibindo a protease ou estruturas proteicas do vírus C, chamadas de “*direct-acting antiviral (DAA) drugs*”. Estas drogas podem ser classificadas em inibidores de protease (primeira geração: Boceprevir e Telaprevir; segunda geração: Simeprevir, Paritaprevir), inibidores de NS5A (Ledipasvir, Daclatasvir, Ombitasvir) ou NS5B (Sofosbuvir, Dasabuvir, Beclabuvir) (22).

Altas taxas de erradicação viral com novos esquemas terapêuticos podem ser atingidas com a utilização dessas novas combinações de medicamentos, escolhidas de acordo com genótipo do vírus C, resposta a esquema prévio e presença ou não de fibrose avançada/cirrose, coinfeção pelo HIV, além do uso de c-ART. O Ministério da Saúde do Brasil (Secretaria de Vigilância em Saúde e Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais), publicou recentemente o novo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (23) para hepatite C e coinfeções. Os métodos não-invasivos biológicos (APRI e FIB-4) e a elastografia hepática foram incorporados pelo PCDT no estadiamento da fibrose como uma alternativa à biópsia hepática.

No Brasil, um grande investimento de recursos é feito para que o acesso universal ao tratamento da infecção pelo HIV esteja disponível para todos e, mais recentemente, a distribuição de medicamentos que permitem o tratamento do HCV está sendo incorporada. De acordo com o PCDT 2015, devem ser prioritariamente tratados os portadores de coinfeção com HIV (independentemente do grau de fibrose) e os monoinfectados pelo HCV que apresentem graus mais avançados de fibrose (F3/F4). Apesar da eficácia das novas combinações ter sido demonstrada em ensaios clínicos multicêntricos internacionais e mais recentemente em estudos de coorte (23), dados acerca de seu uso na prática clínica ainda são escassos em nosso meio.

O diagnóstico da coinfeção HIV/HCV é fundamental para que sejam oferecidas as eficazes formas de tratamento atuais. Estimativas da prevalência de coinfeção são fundamentais para o planejamento dos serviços públicos de saúde, considerando que o custo do tratamento é significativamente alto. Poucos são os dados nacionais referentes à população HIV/HCV e a maioria das publicações do Brasil relaciona áreas de alta prevalência, tendo como população usuários de drogas intravenosas. O perfil da epidemia de HIV hoje no Brasil é caracterizado pela concentração da infecção em populações de maior vulnerabilidade para sua aquisição, como homens que fazem sexo com homens (HSH), onde a proporção de casos notificados passou de 35,3% em 2006 para 45,4% em 2015 (4). Poucos são os dados acerca da coinfeção com o HCV nessa população, especialmente entre os mais jovens. Isso pode ser importante quando consideramos dados sugerindo aumento da prevalência de infecções por HCV na população HSH (4). Dados gerados por estudos de coorte que acompanham prospectivamente essas populações são necessários para melhor entendimento e definição de ações em saúde pública voltadas ao enfretamento futuro da coinfeção HIV/HCV entre os vulneráveis.

O Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI-FIOCRUZ, presta assistência aos portadores da infecção pelo HIV desde o início da epidemia. Infra-estrutura necessária para o atendimento adequado destes pacientes foi desenvolvida ainda na década de 80, privilegiando o tratamento ambulatorial. Paralelamente à organização da assistência, foi estruturada a pesquisa em HIV/AIDS, sendo esta atualmente uma das principais linhas de pesquisa dessa instituição. O INI mantém desde 1986 uma coorte de pacientes com HIV/AIDS em acompanhamento ambulatorial regular; tendo sido posteriormente criado um banco de dados eletrônico com informações sobre esses pacientes. Mais recentemente dados sobre a coinfeção com hepatites virais passaram a ser estruturados e sistematicamente capturados. A elastografia hepática transitória por FibroScan® (EchoSens, Paris, França) está disponível no INI desde Janeiro de 2012. Após a sua aquisição, foi realizado um programa de treinamento de operadores para realização adequada do exame. Até a presente data, já foram realizados mais de 4000 exames de elastografia hepática no INI. Atualmente, o estadiamento da fibrose hepática por elastografia faz parte do manejo clínico de pacientes com doenças hepáticas crônicas. A população desse estudo foi selecionada a partir do banco de dados da coorte HIV, com o objetivo de descrever a prevalência da coinfeção com o HCV nessa coorte. Além disso, uma descrição sobre o estadiamento da fibrose hepática nessa população foi incorporada como objetivo adicional. Estas informações poderão contribuir para o estabelecimento de condutas que permitam o planejamento das necessidades reais de acompanhamento e tratamento específico das coinfeções em nossa coorte.

## 2) REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1) Epidemiologia

A infecção pelo vírus da hepatite C é conhecida desde a década de 1970 quando uma hepatite de provável etiologia viral começava a ser descrita em pacientes que recebiam transfusão sanguínea, associando-se a quase 89% dos casos de hepatite pós-transfusional, que foi inicialmente chamada de Hepatite não A não B (24).

O vírus da Hepatite C foi isolado em 1989 por Choo e cols. (25), e naquele mesmo ano foi desenvolvido um teste sorológico para diagnóstico específico (26), seguido pela reação de polimerase em cadeia (PCR) para confirmação diagnóstica através da amplificação do material genético viral (27).

Mundialmente, a infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV) é uma das principais causas de cirrose e de carcinoma hepatocelular (CHC) (28), correspondendo a 27% e 25% dos casos, respectivamente, além de ser a principal causa de transplante de fígado. Segundo a OMS, há no mundo 130-170 milhões de pessoas infectadas pelo HCV entre 184 milhões de expostos, com aproximadamente 135 milhões de doentes crônicos, somando-se a isso 3-4 milhões de novas infecções a cada ano (29). A maioria (quase 90%) dessas pessoas vive em países de baixa ou média renda. Somente na Índia, acredita-se que haja mais de 20 milhões de pessoas infectadas. As maiores prevalências têm sido observadas na Ásia central e oriental, no Norte da África e no Oriente-Médio. Acredita-se que no sul e leste asiáticos estejam concentradas a maioria das pessoas cronicamente infectadas.

O HCV tem ampla diversidade genética, com seis genótipos virais descritos. O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo, o genótipo 3 é mais comumente encontrado no sul e sudoeste da Ásia, os genótipos 4 e 5 quase exclusivamente vistos no centro norte e sudeste africanos, respectivamente. O genótipo 6 é encontrado quase que exclusivamente no sudeste da Ásia. (30).

O genótipo 1 foi o mais prevalente (79%) na avaliação da disfunção cognitiva entre pacientes com CHC num estudo brasileiro (31) e essa informação foi depois confirmada por um estudo que encontrou genótipo 1 em 57,6% seguido pelo genótipo 3 em 39,6% dos 283 pacientes com HCV (32).

Só nos Estados Unidos, indivíduos infectados pelo vírus C correspondem a 35% dos pacientes na fila para transplante hepático (33). A hepatite C crônica tem evolução



lenta e insidiosa, e assim, os custos com doença hepática terminal tendem a aumentar num primeiro momento, mesmo que se atinja uma diminuição da incidência (34). O diagnóstico ainda é uma barreira. A detecção da infecção por PCR geralmente se dá já na oitava semana após a inoculação, e pela sorologia, de oito semanas a meses (35) e a maioria dos portadores permanece assintomática por anos ou mesmo décadas, levando a um total de 40% a 70% de casos não identificados (36).

Entre 1990 e 2013, as hepatites virais passaram da décima para a sétima posição como causa de mortalidade no mundo, como consequência de um aumento de 63% nessa mortalidade, especialmente devido à hepatite C. Segundo dados do CDC, a hepatite C é responsável por aproximadamente 350.000 mortes por ano (37).

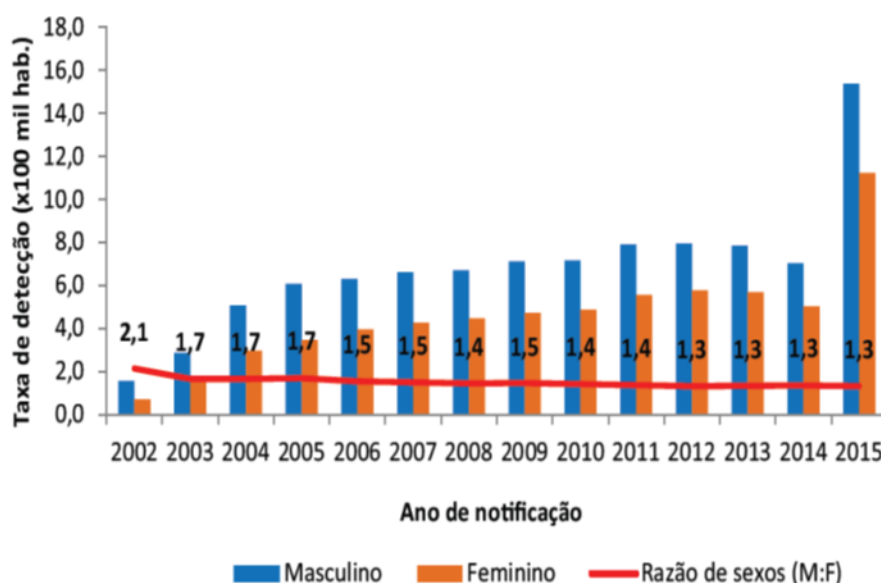
No Brasil, embora a prevalência de HCV possa ser estimada em 1,5% para todas as idades e 2-2,5% entre os adultos (4), os dados epidemiológicos sobre as hepatites virais não são contundentes. Entre 2005 e 2009, foram compilados dados das principais cidades brasileiras referentes à infecção pelo HCV, e uma prevalência de 1,38% foi descrita (IC 95%: 1,12%-1,64%) na população entre 10-69 anos de idade (38).

De 1999 a 2015, foram notificados no Sinan (sistema oficial de informação em saúde), 152.712 casos (29,7%) de hepatite C. Como o sistema de notificação utilizava a sorologia anti-HCV positiva como o marcador para definição de caso, em quase duas décadas da implantação da notificação compulsória, os dados do sistema de vigilância ainda não foram suficientemente confiáveis para avaliar as taxas reais de HCV na população, provavelmente devido ao subdiagnóstico, além da subnotificação de casos. Diante desse contexto, em 2015, o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das DST, Aids e Hepatites Virais (DDAHV) elaborou uma modelagem matemática a partir da análise dos dados de diferentes sistemas, a saber, do Sinan, do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e da Lista Nacional de Transplantes Hepáticos, para melhor compreensão da magnitude do agravo no país. As principais conclusões desse estudo para a vigilância epidemiológica foram a confirmação de subnotificação de hepatite C (33,4% em 2014) no Sinan, e, uma estimativa mais real do número de casos, isto é, 289.459 quando considerados anti-HCV ou HCV-RNA reagentes entre 1999 a 2015, e 144.024 casos, considerando aqueles que possuíam ambos os marcadores anti-HCV e HCV-RNA reagentes. Cerca de 64% desses casos foram observados no Sudeste (39).

Desde 1999, entre os casos confirmados em pacientes do sexo masculino, foram notificados no Brasil 89.858 (58,8%) dos 152.712 casos de hepatite C, e 62.796 (41,2%)

entre as mulheres. Apesar do número de casos ser maior entre homens, observa-se que essa proporção vem diminuindo ao longo dos anos. Nos quatro primeiros anos (1999 a 2002), eram notificados cerca de dois casos em homens para cada caso em mulheres e, atualmente, são notificados apenas 30% a mais de casos em homens que em mulheres (razão de sexos de 1,3). A tendência da taxa de detecção segundo sexo mostra aumento em todo o período para ambos os sexos, sendo que a expressiva elevação das taxas e do número de casos no período de 2014 para 2015 se deve ao fato da alteração do critério de confirmação do caso de hepatite C a partir do ano de 2015 (39) (figura 1).

**Figura 1.** Taxa de detecção de hepatite C no Brasil segundo sexo, razão de sexos e ano de notificação, de 2002 a 2015.



FONTE: Sinan/SVS/MS.

Em 2015, as maiores taxas de detecção foram observadas entre o sexo masculino, na faixa etária de 50 a 59 anos, o mesmo observado no sexo feminino. Em relação aos mais jovens (até 24 anos de idade), as taxas de detecção foram similares entre os sexos.

A principal forma clínica dos casos de hepatite C notificados no Sinan é a de portadores crônicos para todas as faixas etárias. Cabe destacar que, por definição, os casos crônicos são aqueles identificados há seis meses ou mais, onde o “*clearance viral*” não ocorreu. Esse grupo representa aproximadamente 97% dos casos notificados entre

indivíduos com 15 anos ou mais. O percentual de casos fulminantes é baixo (até 0,2%) e não apresenta grandes variações.

Quanto à provável fonte ou mecanismo de infecção, vale destacar que existe um percentual significativo de casos em que não se conhece a forma de transmissão. Apesar disso, nos casos em que esse dado é conhecido, a maioria está entre os usuários de drogas, seguidos daqueles que receberam transfusão sanguínea e dos que tiveram relação sexual desprotegida. Em 2015, o percentual de usuários de drogas foi de 26,7%, e o percentual de indivíduos que se infectaram por via sexual (25%) foi maior que o de transfundidos (19,5%).

Os óbitos por hepatite C são a maior causa de morte entre as hepatites virais. O número de óbitos devidos a essa etiologia vem aumentando ao longo dos anos no Brasil. De 2000 a 2014, foram identificados 42.383 óbitos associados à hepatite C; destes, 54,4% tiveram a hepatite C como causa básica, sendo 57,0% registrados no Sudeste, 23,6% no Sul, 10,6% no Nordeste, 4,5% no Norte e 4,2% no Centro-Oeste (39).

A partir das estimativas do número de pessoas (cerca de 1.450.000) vivendo com HCV no Brasil baseadas em modelagem matemática (40), pode-se concluir que são justificáveis investimentos na implementação de programas de triagem/identificação de casos para que se reduza o número de pessoas que desconhecem seu status HCV-positivo, bem como para melhorar o acesso ao cuidado (41).

Do total de casos confirmados de hepatite C de 2007 a 2015 (120.167), 10,0% são coinfectados pelo HIV. No entanto, observa-se ao longo desses anos uma redução no percentual de coinfectados, que em 2007 representavam 14,4% e, em 2015, 9,0% dos casos. (39). Especulando-se os 9% de prevalência da coinfeção HCV/HIV sobre o número total estimado de pessoas vivendo com HCV no país pelo modelo matemático exposto acima, parece evidente o impacto dessa coinfeção em termos de saúde pública.

Em relação à infecção pelo HIV, desde a descrição dos primeiros casos, a incidência dessa infecção no mundo teve seu pico em 1997, havendo um rápido declínio até 2005 e permanecendo estável até os dias atuais. A mortalidade associada a essa infecção vem diminuindo desde o início dos anos 2000. Conseqüentemente, o número de pessoas vivendo com HIV/AIDS em todo o mundo aumentou de forma estável. De um total de 66 milhões de casos já registrados, estima-se que 36,9 (34,3-41,4) milhões de pessoas vivam com HIV no mundo atual (1). Em 2014 ocorreram 5.660 infecções por dia (29). A prevalência global da infecção pelo HIV é hoje de 0,8% entre os adultos na população geral (considerando-se a faixa etária entre 15 a 49 anos, sendo 51% do sexo

feminino (1). Na América Latina, onde a prevalência chega a 0,4% nos adultos, somam-se 1,7 milhão de portadores do vírus, com a incidência de 87 mil novos casos ao ano e 41 mil mortes relacionadas à doença (dados do ano de 2014 pela UNAIDS) (29). Atualmente, a notificação de sorologia positiva para o HIV faz parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, além dos casos de aids (Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016). As taxas de detecção de aids em homens nos últimos dez anos têm apresentado tendência de crescimento; em 2006, a taxa foi de 24,1 casos/100 mil hab., passando para 27,9 em 2015, representando um aumento de 15,9%. O Rio de Janeiro está entre os cinco estados que lideram o ranking de números de casos de AIDS no país (39).

Em relação ao binômio identificação da infecção pelo HIV/tratamento antirretroviral, de 2009 a 2015 o número de pessoas em tratamento no Sistema Único de Saúde aumentou 97%, passando de 231 mil para 455 mil pessoas. Isso significa que, em seis anos, o país praticamente dobrou o número de brasileiros que fazem uso de antirretrovirais. O Brasil também tem avançado em outras metas a partir da definição da estratégia de tratamento para todos, estabelecida a partir de 2013, alcançando melhoras significativas em todos os indicadores. O percentual de brasileiros vivendo com HIV diagnosticados passou de 80%, em 2012, para 83% em 2014. A ampliação da testagem é uma das frentes da nova política de enfrentamento do HIV e aids. Entre janeiro e setembro de 2014, foram realizados 5,8 milhões de testes no país. No mesmo período do último ano, foram 6,4 milhões – um crescimento de 10%. Já em relação à segunda meta, a oferta de tratamento, o Brasil passou de 44% de pessoas tratadas em 2012 para 62% em 2014, um aumento de 41% no período. Idealmente, todo portador da infecção pelo HIV deve ser testado para hepatites virais com o objetivo de vacinar os susceptíveis à infecção pelos vírus A e B e identificar os portadores crônicos de HCV a fim de estagiar e tratar a coinfeção (23).

## 2.2) Infecção pelo Vírus C: história natural da doença e coinfeção com o HIV

O HCV é um vírus envelopado cuja estrutura esférica mede de 50 a 80nm de diâmetro, com RNA de fita simples de sentido positivo (ou seja, seu próprio RNA atua na síntese protéica intracelular como RNAm). Pertence à família *Flaviviridae*, a mesma dos vírus da Dengue e da Febre Amarela, e ao gênero *Hepacivirus*. O ciclo replicativo do HCV está relacionado com o metabolismo lipídico da célula do hospedeiro: sua entrada

na célula está associada ao receptor de LDL, aumentando sua expressão e inibindo sua degradação, levando a um aumento da concentração intracelular de lipídios necessária à formação da partícula viral (com grande quantidade de conteúdo lipoproteico) (42). A replicação do RNA viral ocorre na face citosólica da membrana do retículo endoplasmático e, após a maturação, as partículas virais são liberadas no lúmen do retículo, onde são associadas a lipídios, formando as partículas lipovirais e então exportadas do hepatócito (43).

Menos de 25% dos infectados experimenta um quadro agudo que pode cursar com icterícia, elevação de transaminases, mal estar, náusea e dor no quadrante superior direito do abdome, o que pode persistir por até 12 semanas. Há normalização das transaminases em aproximadamente 40% dos casos e 75-100% permanece com o vírus C podendo evoluir para hepatite C crônica (19).

Tanto fatores relacionados ao vírus quanto ao hospedeiro podem influenciar na progressão da doença.

Com relação ao vírus, podem ser citados carga viral e genótipo. Há divergência entre os autores quanto à relação da carga viral plasmática do vírus C e o grau de lesão hepática, já que isso pode não refletir a proporção de hepatócitos infectados e, por outro lado, por ser o dano citopático determinado fundamentalmente pela resposta imune do hospedeiro (44). Portadores de infecção pelo genótipo 3 podem apresentar progressão mais rápida para cirrose, e aqueles já cirróticos infectados pelos genótipos 1b ou 3 são mais propensos a desenvolver CHC (45–48). A cronificação da infecção pelo HCV (persistência de replicação viral por mais de seis meses a partir de sua identificação) está principalmente relacionada à imunidade celular, visto que pode haver eliminação espontânea do vírus em 15% a 35% dos casos (44).

Como fatores associados ao hospedeiro e relacionados à progressão da doença hepática pelo vírus C podemos citar: sexo (progredir mais rapidamente em homens), idade (crianças e indivíduos infectados com menos de 40 anos tem melhor prognóstico) e etnia (caucasianos apresentam melhor evolução) e coinfeção com outros vírus como HIV e vírus da hepatite B. Indivíduos com doença gordurosa do fígado (esteatose) não alcoólica, obesidade, resistência insulínica, transplantados de órgãos, bem como aqueles com estágio de fibrose mais avançado e os que mantêm consumo de álcool (não há doses seguras para consumo de álcool nessa população) experimentam maior probabilidade de evoluir para cirrose hepática (49,50).

Os coinfectados com HIV estão mais propensos à evolução para doença hepática terminal e hepatocarcinoma quando comparados aos mono infectados pelo HCV (51). Além disso, historicamente e considerando os esquemas de tratamento baseados em IFN, os coinfectados tendem a apresentar resposta terapêutica menos favorável ao vírus C e evolução mais rápida da doença hepática devido a uma resposta imune celular deficiente (34,35). Esse panorama pode se modificar com o advento das modalidades de tratamento com esquemas baseados em agentes de ação direta (DAA), drogas que agem em etapas específicas do ciclo replicativo viral, onde o padrão de resposta encontrado entre os portadores de HIV/HCV é semelhante ao encontrado nos HCV mono infectados, conforme demonstrado em ensaios clínicos pivotais com esses novos antivirais (52–54).

Nos anos 90, o tratamento com interferon e ribavirina era realizado por 24 a 72 semanas e oferecia uma chance de cura entre 30% e 80%, sendo menor a probabilidade de resposta nos portadores do vírus com genótipo 1 (24). Em 2011 houve uma mudança de paradigma com relação à abordagem terapêutica da infecção pelo vírus C com o advento dos DAA (55). Atualmente, há mudanças radicais na perspectiva do tratamento para a hepatite C, com esquemas livres de interferon peguilado e ribavirina, em combinações de um ou dois medicamentos administrados por via oral, alguns coformulados em apenas um comprimido ao dia, por 12 semanas, com probabilidade de cura que se aproxima dos 100% (26). No entanto, o tratamento pode custar entre 11.000 e 22.000 dólares para cada paciente (27).

A partir dos dados registrados até o final de 2009 numa coorte urbana de pessoas vivendo com HIV/Aids na cidade do Rio de Janeiro, tem-se observado mudanças no perfil da mortalidade após o advento da terapia antirretroviral combinada (cART). Doenças cardiovasculares, renais e hepáticas, bem como as neoplasias vêm crescendo em importância entre as causas de mortalidade (11). Um estudo multicêntrico envolvendo um total de 212 clínicas na Europa, Estados Unidos e Austrália, analisou a causa da morte de 3.909 entre 49.731 indivíduos infectados pelo HIV acompanhados durante o período de 1999 a 2011, apontou a doença hepática como principal causa de mortalidade não associada a AIDS, incluídas as hepatites virais e o carcinoma hepatocelular secundário às infecções pelos vírus da hepatite B ou C, acarretando mais de 85% destes óbitos (12).

Por compartilharem vias semelhantes de transmissão, indivíduos infectados pelo HIV podem apresentar coinfeção com o vírus da Hepatite C. Mundialmente, cerca de 6,2% (6,4-11,9%) das pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) apresentam infecção concomitante pelo vírus da hepatite C. São aproximadamente 2,3 milhões (interquartil de

1,3 a 4,3 milhões) de coinfectados, sendo mais da metade desses usuários de drogas injetáveis (UDI) (18). A prevalência de coinfectados está sujeita a variações geográficas em decorrência do modo de transmissão: na Europa, Austrália e Estados Unidos (onde a transmissão está associada tanto à via sexual quanto ao uso de drogas injetáveis) há uma prevalência de 25% de portadores do vírus C entre PVH. Em países do leste Europeu (como Ucrânia e Bielorrússia) e do Oriente Médio (como Irã), onde a transmissão desses vírus encontra-se associada à via sanguínea, a prevalência pode chegar a 70% (56,57). A prevalência da coinfecção é mais frequente entre UDI, chegando a 82,4% nessa população (55,2-88,5%). A segunda população em prevalência de coinfectados é a de HSH, com 6,4% (3,2-10%), seguida por aqueles com exposição heterossexual (4% de prevalência, variando de 1,3 a 8,4%). Na população geral a prevalência de coinfecção é estimada em 2,4%, podendo variar de 0,8 a 5,8%. A chance de infecção pelo HCV nos portadores do HIV é seis vezes maior que na população geral, podendo chegar a oito vezes quando se trata de HSH (18). No Brasil, foram notificados no Sinan em 2010 como associados à infecção pelo HIV 10,3% dos casos de hepatite C(40), embora essa prevalência não seja clara no Rio de Janeiro.

Após 10 a 15 anos de infecção pelo HCV, pode haver evolução para cirrose em 15-25% dos indivíduos HIV- positivo (enquanto que nos portadores de hepatite C monoinfectados isso ocorre em apenas 2-6% dos casos) (50). Observa-se ainda que a mortalidade devido à doença hepática avançada tende a ocorrer 10 anos mais cedo em coinfectados (51). Embora diversos estudos corroborem o papel da cART como atenuante da influência da infecção pelo HIV na evolução para cirrose nos portadores de hepatite C crônica (58,59), o risco de toxicidade induzida por antirretrovirais tem sido maior nesse grupo de indivíduos. Constatou-se que inibidores da transcriptase reversa análogos timidínicos como a zidovudina, a estavudina, e a didanosina (análogo da purina) podem induzir lesão hepática por toxicidade mitocondrial (60,61). Cabe ressaltar que os análogos acima citados tem sido, de um modo geral, proscritos na coinfecção, já que a maioria dos pacientes poderá usar combinações contendo TDF/3TC ou esquemas livres de análogos. Outros medicamentos com importante papel no tratamento da infecção pelo HIV, como os inibidores da protease, podem levar a um aumento da taxa de progressão para cirrose (62). Mesmo considerando a facilidade do tratamento atual do vírus C com combinações de menor toxicidade e tempo mais curto, na coinfecção com HIV as interações farmacológicas representam um desafio e são ainda pouco conhecidas. O rastreamento da fibrose hepática nos pacientes com infecção pelo HIV portadores do vírus C é essencial

para o acompanhamento, avaliação do risco de progressão, escolha do tratamento e prognóstico (63). Com os novos esquemas, é provável que no futuro possamos tratar a todos, independentemente do grau de comprometimento hepático (presença ou não de cirrose) e do genótipo do HCV. Cabe destacar que o amplo tratamento dos portadores de HIV/HCV ainda está longe de se tornar realidade para a maioria dos países com poucos ou médios recursos financeiros, não só em função do alto custo dos medicamentos, do acesso a medicamentos genéricos que teriam menor custo mas também pela logística de identificação daqueles para os quais o tratamento precisa ser priorizado (fibrose mais avançada) e pela logística de distribuição dos medicamentos que é atualmente centralizada e controlada por um processo de requisição burocrático, onde os serviços, mesmo os de referência, experimentam dificuldades. Essas barreiras são, segundo os gestores (inclui-se aqui o processo de autorização pelas seguradoras de saúde) função do custo elevado do tratamento e não são privilégio apenas dos países com menos recursos, ainda que em muitos locais negociações importantes para redução do preço de compra dos medicamentos antivirais para HCV tenham sido realizadas (64).

### 2.3) Prevalência da coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV

Nos últimos anos, diversos estudos nacionais descreveram uma considerável variabilidade da prevalência da coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV. No Brasil, essa prevalência variou de 5% no Norte do país (Manaus-AM) até 54% na região Sul (Florianópolis – SC) (65). Estudo transversal realizado pela Universidade Federal da Bahia descreveu uma prevalência de 13% de HIV/HCV em uma amostra de 200 pacientes infectados pelo HIV recrutados consecutivamente no ambulatório da instituição (66). Mais recentemente, Tizzot e cols. descreveram resultados semelhantes em estudo retrospectivo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade do Paraná: prevalência de 12,9% de coinfeção pelo HCV em 303 indivíduos infectados pelo HIV (65).

Estudos internacionais também foram realizados com objetivo de determinar a coinfeção pelo HCV entre indivíduos vivendo com HIV e apresentaram resultados conflitantes. Revisão sistemática que incluiu 24 estudos de nove regiões diferentes de Gana (África) descreveu a prevalência nacional de monoinfeção pelo HCV em 3,0% (95%, IC 2,6-3,5%). A prevalência da coinfeção pelo HCV nos pacientes infectados pelo HIV foi avaliada em três estudos incluídos nesta revisão sistemática e descrita como 2,8%



(95%, IC 0,4-6,0%) naquele país africano (67). Puglia e cols. descreveram a prevalência da coinfeção HIV/HCV pela análise das notificações do sistema de vigilância em saúde da região da Toscana na Itália entre os anos de 2009 e 2013. Neste período, entre 1354 novas infecções por HIV, 7,8% (n=106) estavam coinfectados com HCV (68). Estudo realizado na China descreveu uma prevalência de 8,3% para coinfeção pelo HCV (69). Em contraste, um estudo transversal realizado em centro terciário da universidade da Polônia reportou prevalência de 71% (n=325/457) de coinfeção por HCV em portadores do HIV (70).

Todos os estudos descritos utilizaram a sorologia anti-HCV positiva como marcador de infecção crônica pelo HCV. A detecção de anticorpos contra HCV (anti-HCV) é geralmente realizada pelo teste imunoenzimático (ELISA). Este método tem alta sensibilidade em populações de baixo risco (doadores de sangue) e baixo valor preditivo positivo, acarretando resultados falso-positivos em indivíduos não expostos ao HCV (71). A confirmação diagnóstica dos falso-positivos pode ser feita pela pesquisa de anti-HCV pelo método de imunoblot recombinante (RIBA), que detecta a reação do soro contra proteínas de até 4 regiões diferentes do HCV, ou pela detecção do material genético do vírus (HCV-RNA) pelo método de PCR. Cabe destacar que apesar da organização nacional dos laboratórios centrais no Brasil, essas metodologias não estão ainda acessíveis para a maioria dos serviços e, muitas vezes, sua realização não está vinculada à coleta de amostras, sendo necessário organizar logística de envio de amostras dos serviços onde a coleta é realizada para os laboratórios onde as análises serão processadas. A importância da confirmação diagnóstica pode ser destacada por um estudo asiático que incluiu 1944 indivíduos infectados pelo HIV e que, quando considerado apenas o anti-HCV a prevalência da coinfeção pelo HCV foi 14%, porém considerando a detecção do HCV-RNA por PCR esta prevalência foi reduzida para 8,3% dos indivíduos (69).

Apesar dos resultados conflitantes quanto à prevalência da coinfeção pelo HCV, quase a totalidade dos estudos descreveram a maior prevalência do sexo masculino, infecção pelo genótipo 1 e uso de drogas injetáveis como fator de risco associado com a coinfeção pelo HCV em indivíduos HIV positivos. Recentemente, uma publicação destacou a importância da infecção pelo vírus da hepatite C entre os homens infectados pelo HIV que fazem sexo com homens onde, desde 2000, um aumento na prevalência de HCV vem sendo observado e evidências apontam para a exposição ao sangue durante o sexo como o meio de transmissão do vírus da hepatite C (72). A prevalência combinada, embora considerando apenas anti-HCV entre os HSH, foi de 8,1% mostrando seu

aumento significativo ao longo do tempo. Essa prevalência combinada entre HSH com infecção pelo HIV foi maior, por exemplo, do que a encontrada na coorte de nascimentos dos EUA de 1945-1965 (“*baby boomers*”).

## 2.4) Fibrose hepática: métodos não invasivos

A biopsia hepática ainda é considerada como padrão ouro para a determinação do grau de fibrose hepática (73). No entanto, trata-se de método invasivo, caro, com possibilidade de complicações e limitado pelo erro amostral e variabilidade inter-observador (74). Diversos métodos não-invasivos para estadiamento da fibrose hepática foram desenvolvidos e validados nos últimos anos (75). O desenvolvimento desses métodos não invasivos tem permitido um monitoramento periódico e abrangente do acometimento hepático tanto na monoinfecção como na coinfeção HCV/HIV. Dentre esses métodos, incluem-se os métodos de imagem, como a elastografia transitória hepática (76,77), e biomarcadores sorológicos, como o índice AST/plaquetas (*Aspartate-to-Platelet Ratio Index*, APRI) e *Fibrosis-4 score* (FIB-4). Na monoinfecção pelo HCV, o desempenho diagnóstico [AUROC (95%IC)] dos métodos não-invasivos foi recentemente validado por duas meta-análises: (i) fibrose significativa [APRI=0,77 (0,58-0,95); FIB-4=0,74 (0,61-0,81)]; (ii) cirrose hepática [APRI=0,84 (0,54-0,97); FIB-4=0,87 (0,83-0,92); EHT=0,92 (0,78-0,97)] (78).

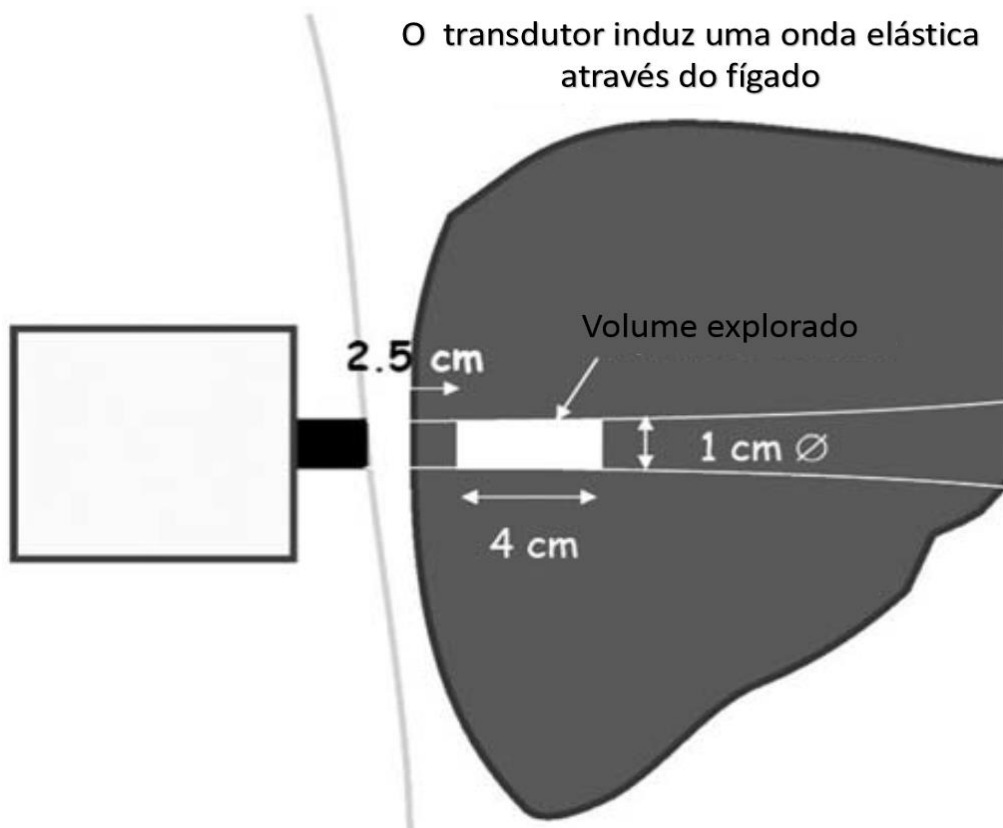
### 2.4.1) Elastografia hepáticatransitória

Inicialmente utilizada para determinar a maturação de grandes blocos de queijo através da aferição de sua densidade (56,56,79), a elastografia transitória hepática (FibroScan®) é, atualmente, o exame de imagem mais validado para acompanhamento e estagiamento da fibrose hepática nos pacientes portadores de hepatite C (80). Baseia-se numa estimativa da densidade do parênquima hepático através de método ultrassonográfico específico: um transdutor emite dois tipos de onda, sendo a primeira com vibrações de baixa amplitude e baixa frequência (50 Hz) que gera um padrão elástico de onda no tecido (*elastic shear wave*), seguida de uma outra onda de captação (tipo *pulse-echo*, isto é, ondas que são transmitidas à área do órgão estudado e que captam as vibrações daquela região (81), transmitindo-as ao transdutor que as interpreta de acordo com a velocidade de propagação). O aparelho então calcula a velocidade de propagação

destas ondas, chamadas de ondas de cisalhamento: quanto mais rígido o parênquima, mais rapidamente ocorre a propagação das ondas (82).

A biópsia hepática, classicamente considerada o padrão ouro para o estadiamento da fibrose hepática, tem acurácia potencialmente limitada por erro amostral e variabilidade inter-observador (a discordância entre patologistas pode chegar a 58%, o que pode subestimar o grau de fibrose). O fragmento de biópsia representa cerca de 1/50.000 do fígado. Além do desconforto pela dor, há ainda a possibilidade de não aceitação por parte do paciente e o risco de complicações inerentes ao procedimento (83–85). A avaliação pela elastografia transitória hepática permite a análise de uma porção do parênquima hepático de forma cilíndrica com 1cm de largura e 4cm de comprimento, localizado entre 25-65mm abaixo da superfície cutânea, 100 vezes mais do que proporciona a biópsia hepática (82) (conforme ilustrado na figura 2).

**Figura 2.** Área de parênquima hepático explorada pela elastografia transitória hepática.



Adaptado de Cohen, 2010.

O resultado da elastografia hepática transitória por FibroScan® é dado em unidades de kilopascals (kPa), obtido pela mediana de 10 medidas válidas. Os critérios de aplicabilidade do exame são baseados nos seguintes parâmetros: (i) presença de 10 medidas válidas; (ii) IQR/mediana < 30% (representando baixa dispersão das medidas) e (iii) taxa de sucesso (número de medidas válidas/total de medidas) > 60% (86). O escore METAVIR, utilizado no Protocolo nacional (23), classifica os graus de fibrose entre F0 (ausência de fibrose) até F4 (cirrose), sendo F3 considerado como fibrose avançada. Na monoinfecção pelo HCV, EHT > 9,5 kPa e EHT > 14,5 são considerados fibrose avançada e cirrose hepática, respectivamente (87). Os exames devem ser realizados por um examinador com experiência de, no mínimo, 100 exames prévios (88) e com jejum por parte dos pacientes de aproximadamente três horas (89).

#### 2.4.2) APRI e FIB-4

Métodos laboratoriais para o estadiamento da fibrose hepática tem sido cada vez mais estudados e validados, uma vez que não envolvem os riscos inerentes à biópsia e tem maior disponibilidade e menor custo em comparação com a elastografia transitória hepática. Os índices APRI e FIB-4, por exemplo, envolvem exames simples e de baixo custo como a medida das aminotransferases (aspartato, AST e alanina, ALT) e contagem de plaquetas (90).

O cálculo do índice APRI (*AST-to platelet ratio*) envolve apenas a relação AST e plaquetas:

**Figura 3.** Cálculo do APRI.

$$APRI = \frac{\frac{AST}{AST(\text{Limite superior de normalidade})}}{\text{Contagem de Plaquetas } (10^3/\text{mm}^3)} \times 100$$

Adaptado de: [www.hepatitisc.uw.edu](http://www.hepatitisc.uw.edu)

O APRI apresenta sensibilidade de 77% e especificidade de 72% para detecção de fibrose em estágio F2 quando maior ou igual a 0,7, sensibilidade de 61% e especificidade

de 64-72% quando maior ou igual a 1 e especificidade de 91% e sensibilidade de 46% para detecção de cirrose quando igual ou maior a 2 (73).

O escore FIB-4 utiliza valores como AST, ALT, idade do paciente e contagem de plaquetas. É um método igualmente prático e de baixo custo, apresentando sensibilidade de 74% e especificidade de 80% para excluir fibrose significativa quando abaixo de 1,45. Valores acima de 3,25 tem 98% de especificidade na confirmação de fibrose avançada, porém, valores intermediários requerem um método auxiliar para determinar o grau de fibrose.

**Figura 4.** Cálculo do FIB-4.

$$FIB - 4 = \frac{\text{Idade (anos)} \times AST (U/l)}{\text{Contagem de Plaquetas } (10^9 / l) \times \sqrt{ALT (U/l)}}$$

#### 2.4.3) Métodos não invasivos para o estadiamento da fibrose hepática na coinfeção HCV/HIV

Os métodos não invasivos previamente descritos (APRI, FIB-4 e EHT) para o estadiamento da fibrose hepática foram também validados para a população coinfectada com HIV-HCV utilizando a biópsia hepática como referência (tabela 1). A conversão da elastografia transitória para o estágio METAVIR de fibrose (F) para os casos de coinfeção HIV-HCV proposta por Vergara e cols. define os seguintes pontos de corte: F0-F1 < 7.2 kPa; F2 ≥ 7.2–11.7 kPa; F3 ≥ 11.8-14.4 kPa e F4 ≥ 14.5 kPa (87). Já os pontos de corte mais frequentemente validados são: APRI ≥ 1,5 para F ≥ 2, e APRI ≥ 2,0 para F4 (91); (ii) FIB-4 ≥ 3,25 para F ≥ 3 (92). Interessantemente, calculadoras online estão disponíveis na internet para métodos laboratoriais de estadiamento da fibrose hepática e são instrumentos facilitadores da aplicabilidade dessas ferramentas.

**Figura 5.** Calculadora online para FIB-4.

The screenshot shows the 'Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator' page on the Hepatitis C Online website. The page includes a sidebar with various clinical calculators, a main content area with the calculator formula, and an interpretation section.

**Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator**

The FIB-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (IU/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}} = \text{Result}$$

**Interpretation:**  
Using a lower cutoff value of 1.45, a FIB-4 score <1.45 had a negative predictive value of 90% for advanced fibrosis (Ishak fibrosis score 4-6 which includes early bridging fibrosis to cirrhosis). In contrast, a FIB-4 >3.25 would have a 97% specificity and a positive predictive value of 65% for advanced fibrosis. In the patient cohort in which this formula was first validated, at least 70% patients had values <1.45 or >3.25. Authors argued that these individuals could potentially have avoided liver biopsy with an overall accuracy of 86%.

**Sources**  
Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. Hepatology 2006;43:1317-1325.

**Figura 6.** Calculadora online para o APRI.

The screenshot shows the 'AST to Platelet Ratio Index (APRI) Calculator' page on the Hepatitis C Online website. The page includes a sidebar with various clinical calculators, a main content area with the calculator formula, and an interpretation section.

**AST to Platelet Ratio Index (APRI) Calculator**

This is an AST to Platelet Ratio Index (APRI) calculator tool. Enter the required values to calculate the APRI value. The APRI Score will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow). Most experts recommend using 40 IU/L as the value for the AST upper limit of normal when calculating an APRI value.

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST Level (IU/L)} - \text{AST (Upper Limit of Normal) (IU/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100 = \text{Result}$$

**Interpretation:**  
In a meta-analysis of 40 studies, investigators concluded that an APRI score greater than 1.0 had a sensitivity of 76% and specificity of 72% for predicting cirrhosis. In addition, they concluded that APRI score greater than 0.7 had a sensitivity of 77% and specificity of 72% for predicting significant hepatic fibrosis.<sup>1</sup>  
For detection of cirrhosis, using an APRI cutoff score of 2.0 was more specific (91%) but less sensitive (46%). The lower the APRI score (less than 0.5), the greater the negative predictive value (and ability to rule out cirrhosis) and the higher the value (greater than 1.5) the greater the positive predictive value (and ability to rule in cirrhosis); midrange values are less helpful. The APRI alone is likely not sufficiently sensitive to rule out significant disease. Some evidence suggests that the use of multiple indices in combination (such as APRI plus FibroTest) or an algorithmic approach may result in higher diagnostic accuracy than using APRI alone.<sup>2</sup>

## 2.5 Tratamento da Hepatite pelo vírus C

Durante décadas, o uso da combinação de peg-interferon e ribavirina foi considerado o tratamento de referência para erradicação do vírus da hepatite C. Porém, este esquema apresentava diversos efeitos adversos e baixa resposta terapêutica (22). Recentemente, novos medicamentos com ação direta inibindo a protease ou estruturas

proteicas do vírus, chamadas de “*direct-acting antiviral (DAA) drugs*”, estão sendo disponibilizados. Esses novos medicamentos podem ser classificados em inibidores da protease (primeira geração: Boceprevir e Telaprevir; segunda geração: Simeprevir, Paritaprevir), e inibidores da protease (NS5A: Ledispavir, Daclastavir, Ombistavir; NS5B: Sofosbuvir, Dasabuvir, Beclabuvir) (93). Altas taxas de erradicação do vírus vêm sendo descritas com a utilização de esquemas contendo esses novos medicamentos, de acordo com o genótipo do vírus, resposta à esquema prévio e presença de fibrose avançada/cirrose. Diversos grupos internacionais vêm descrevendo dados de coortes clínicas relacionados à experiência com o uso dos novos esquemas terapêuticos. Quando os antivirais de ação direta (DAA) foram aprovados para o tratamento da hepatite C em 2013, havia um temor generalizado de que seu alto preço os colocaria fora do alcance de mais de 80 milhões de pessoas com infecção por hepatite C crônica em todo o mundo.

O Ministério da Saúde do Brasil, por intermédio da Secretaria de Vigilância em Saúde e do Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais, publicou recentemente o novo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para hepatite C e coinfeções (23).

Diversos estudos internacionais de fase I e II foram realizados para avaliação da eficácia e segurança das novas drogas para tratamento da hepatite C. Portanto, vários países do mundo utilizaram essas novas drogas no contexto de ensaios clínicos de registro ou até mesmo na prática clínica diária.

As novas recomendações terapêuticas do Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde do Brasil foram baseadas nos diversos ensaios clínicos internacionais realizados nos últimos anos. O objetivo principal é aumentar a taxa de resposta virológica sustentada ou erradicação do vírus, com menos efeitos adversos pelo uso do interferon. Algumas das novas moléculas, como Sofosbuvir (SOF), Daclastavir

(DCL) e Simeprevir (SIM) foram incorporadas pelo PCDT HCV 2015 para tratamento da hepatite C com esquemas “*interferon-free*” e foram disponibilizadas a partir do segundo semestre de 2015.

O tratamento com tais drogas está recomendado para pacientes com fibrose avançada (METAVIR F3 ou F4) e grupos especiais de pacientes, como aqueles com manifestações extra-hepáticas da doença e coinfetados pelo HIV. Segundo o PCDT HCV 2015, pacientes monoinfectados pelo HCV do genótipo 1 podem ser tratados por SOF/DCL ou SOF/SIM por 12 semanas. Já os pacientes com genótipo 2 devem seguir o esquema com SOF/ribavirina pelo mesmo período. No genótipo 3, pode ser utilizado o esquema de SOF/DCL por 12 semanas se o uso do interferon peguilado estiver contra-indicado (23).

O uso dos novos esquemas acarretou aumento expressivo no custo do tratamento da hepatite C. Nos Estados Unidos da América, o tratamento pode custar até US\$ 84.000,00 por paciente (94), enquanto na Europa até € 40.000,00 por paciente tratado (95). Porém, estudos internacionais vêm descrevendo que o uso destas drogas é custo efetivo nos Estados Unidos (96) e na Europa (97).

Após negociação do Ministério da Saúde do Brasil com os integrantes da indústria farmacêutica, os novos tratamentos foram avaliados pela CONITEC (98).

Entre países de média renda, o preço do tratamento de três meses com sofosbuvir e daclatasvir oscilam muito. Os custos variam de US\$ 9.400 no Brasil para US\$ 79.900 na Romênia. Os altos custos levaram ao racionamento do tratamento em alguns países, incluindo a União Europeia, onde os acordos de preços não dão conta do custo total do tratamento de toda a população afetada (99). Em maio de 2016, na Assembleia Mundial da Saúde, 194 países adotaram a primeira estratégia global do setor de saúde para



hepatites virais, concordando em eliminar a doença como ameaça à saúde pública até 2030. Essa estratégia inclui a meta de tratar 80% das pessoas que necessitam até essa data.

A OMS emitiu diretrizes recomendando o uso dos antivirais de ação direta em 2014 e, em 2016, incluiu esses medicamentos em sua lista de medicamentos essenciais – compilada para atender às necessidades de saúde prioritárias das populações; tornar disponível o acesso aos medicamentos essenciais a todo o tempo, em quantidades adequadas, e a um preço que o sistema de saúde e a comunidade possam pagar (100).

Diante de um cenário onde um curso de 8-12 semanas de tais medicamentos pode curar mais de 90% das pessoas com infecção crônica por HCV, os novos tratamentos orais oferecem imensas oportunidades e esperança para todos aqueles que estão infectados. Tal como aconteceu com a ampliação do tratamento contra o HIV, há 20 anos, temos agora o desafio de ampliar o acesso para e garantir que todos aqueles que precisam sejam tratados para o HCV.

Ainda que no Brasil a negociação de preço tenha sido um fator favorável ao tratamento do HCV, as normas e a logística de distribuição para acesso aos medicamentos permanecem de tal modo burocráticas, especialmente se compararmos com o acesso ao tratamento antirretroviral para o HIV. A solicitação dos medicamentos para tratamento da hepatite C segue as normas definidas pela portaria GM/MS nº 1.554/2013 conforme nota informativa 93 (apêndice 1). Uma vez que o paciente coinfestado encontra-se cadastrado no sistema de distribuição dos medicamentos antirretrovirais (SICLOM), seu acesso aos medicamentos para tratamento do HCV deveria ser idealmente facilitado pela utilização do mesmo sistema mediante a notificação do HCV enquanto que na verdade o que ocorre é justo o oposto, e, o que se exige é o número da ficha de notificação de aids no SINAN, informação essa não facilmente acessível ao profissional prescritor.

Enquanto que nas décadas passadas os principais desafios para o tratamento do HCV eram as dificuldades de aplicação e conservação e a toxicidade dos esquemas baseados em IFN/Riba, atualmente o principal desafio para ampliar o tratamento do HCV no mundo está relacionado ao acesso aos medicamentos. Nesse sentido, a ampliação da produção de genéricos, de menor custo se faz necessária. Recentemente, a Fiocruz e o Consórcio BMK, formado pelas empresas Blanver Farmoquímica, Microbiológica Química e Farmacêutica e Karin Bruning assinaram um acordo de cooperação técnico-científica que permitirá o desenvolvimento do medicamento Sofosbuvir (400mg). Como desdobramento deste esforço coletivo, lotes experimentais do Sofosbuvir (IFA – ingrediente farmacêutico ativo) e da formulação do Sofosbuvir 400 mg já foram obtidos. O cronograma de trabalho reunindo a Fiocruz e o Consórcio prevê o encaminhamento para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) do dossiê de registro no segundo semestre de 2016(101).

Pode se constituir num futuro desafio também, a necessidade de tratamento do HCV entre os coinfectados pelo vírus da hepatite B (HBV), especialmente nas áreas de maior prevalência de infecção. Essa preocupação surge a partir da divulgação do FDA sobre o risco de reativação do HBV em alguns pacientes tratados com DAA. Dados de 29 casos foram apresentados numa sessão “*late breaker*” na conferência AASLD, 13 pacientes tinham HBsAg-positivo e 16 pacientes tinham HBV-DNA indetectável ao início do tratamento com DAA. O tempo mediano de reativação do vírus B foi de 46 dias, ocorreram duas mortes, um caso necessitou de transplante hepático e seis necessitaram de hospitalização. A maioria dos casos de reativação ocorreu entre os portadores crônicos de HBV e nenhum DAA específico pode ser associado. (102). Apesar de ser um evento raro, uma vez que não há casos descritos em estudos de coorte até o momento, a reativação do vírus B entre pacientes expostos ao tratamento com DDA

parece ter alta morbidade e mortalidade. A sorologia do HBV com rastreio para HBsAg pode ser importante antes de se iniciar tratamento com DAA. Cabe destacar que a indicação de sorologia para HBV entre os portadores de HCV e HIV é recomendada como rotina de triagem para todos. Casos semelhantes de reativação do HBV também ocorreram com uso de combinações baseadas em IFN, entretanto a reativação foi menos frequente e mais tardia, o que pode ser explicado pelo fato de que IFN pode suprimir a replicação do vírus B (103).

O universo do tratamento facilitado do HCV na vida real está somente começando e o conhecimento ainda precisa avançar em termos da identificação de resistência e seu impacto no re-tratamento, seu efeito na evolução da piora ou reversão da fibrose hepática e sobre a incidência de cirrose, sobre a ocorrência de recidivas e reinfecções e sobre particularidades específicas como a presença ou não de outras coinfeções (HBV, Delta, tuberculose), interações medicamentosas ainda pouco conhecidas e incidência de HCC.

### 3) OBJETIVOS

#### 3.1) Objetivos gerais

- Estimar a prevalência da coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV
- Estimar a prevalência da presença de fibrose significativa (METAVIR  $F \geq 2$ ) em pacientes coinfectados HIV-HCV submetidos à elastografia hepática transitória por FibroScan® entre Março de 2012 e Novembro de 2016

#### 3.2) Objetivos específicos

- Determinar os fatores de risco associados com a coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV
- Determinar os fatores de risco associados com a presença de fibrose hepática significativa na coinfeção HIV-HCV
- Estimar a prevalência de acesso ao tratamento anti-viral para HCV em pacientes co-infectados HIV-HCV acompanhados entre Março de 2012 e Novembro de 2016
- Correlacionar os resultados da elastografia hepática transitória com biomarcadores sorológicos

## 4) MÉTODOS E PACIENTES

### 4.1) Desenho do estudo

Estudo transversal retrospectivo de análise de banco de dados e revisão de prontuários. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) (CAAE: 38848614.0.0000.5262, apêndice 2). Por se tratar de um estudo por revisão de banco de dados e prontuários, sem contato com pacientes, o projeto foi aprovado com dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, mediante assinatura de termo de responsabilidade e confidencialidade pelo pesquisador responsável.

### 4.2) Casuística

Os pacientes cadastrados no banco de dados da coorte de pacientes infectados pelo HIV do INI/FIOCRUZ incluídos no projeto primário intitulado “Estudo Longitudinal da História Natural da Infecção pelo HIV em pacientes acompanhados no IPEC-FIOCRUZ”, aprovado pelo CEP do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (CAAE 0032.0.009.000-10) eram elegíveis para este estudo. Entre os 6301 pacientes portadores de infecção pelo HIV cadastrados no banco de dados do INI, foram selecionados 178 prontuários que possivelmente preenchiam os critérios de inclusão para este estudo, a partir da informação do diagnóstico de coinfeção pelo HCV e acompanhamento médico regular no período entre março de 2012 e novembro de 2016.

### 4.3) Critérios de inclusão/exclusão

#### 4.3.1) Critérios de inclusão

- Infecção pelo HIV, definida de acordo com o algoritmo vigente pelo Ministério da Saúde do Brasil, com dois testes positivos de metodologias diferentes;
- Infecção pelo HCV, definida pela presença de HCV-RNA positivo pelo método de reação em cadeia de polimerase (PCR);
- Acompanhamento regular no INI/FIOCRUZ até a realização do exame de elastografia hepática transitória entre março de 2012 e novembro de 2016.

#### 4.3.2) Critérios de exclusão

- Infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), definida pela presença do antígeno “s” do HBV (HBsAg) positivo por mais de seis meses;
- Ausência de acompanhamento regular em março de 2012, caracterizada por óbito ou perda de acompanhamento (data de óbito ou última consulta anterior a 01/03/2012);
- Cadastro no INI/FIOCRUZ apenas para retirada de medicamentos, sem acompanhamento regular na instituição.

#### 4.4) Banco de dados da coorte do INI/FIOCRUZ

Uma coorte de pacientes com HIV/AIDS em acompanhamento ambulatorial regular é mantida pelo INI/FIOCRUZ desde 1986. A partir de 1998, informações dos registros médicos destes pacientes vêm sendo coletadas e selecionadas por profissionais devidamente treinados, e são armazenadas num banco de dados atualizado periodicamente, com o objetivo de subsidiar estudos clínico-epidemiológicos. A elaboração e a manutenção do banco de dados foram feitas através de projeto que contou com financiamento parcial do Ministério da Saúde, através da Coordenação Nacional de DST/AIDS (Projeto nº 914/BRA/59.UNESCO.FENSPTEC processo 99047). O software atualmente utilizado para entrada e análise crítica dos dados é o CPro (*Census and Survey Processing System*) versão 2.3, um software gratuito para processamento de questionários ou formulários complexos com estrutura hierárquica (U.S. Census Bureau).

O banco contém dados com informações demográficas, clínicas e categoria de exposição de todos os pacientes com HIV/AIDS atendidos na instituição. Concisamente, a base de dados conta com: informações sócio demográficas; exames laboratoriais (incluindo histórico de exames de CD4 e carga viral do HIV, sorologia para hepatites virais entre outros); informações sobre tratamento antirretroviral (cART) (data de início e término de cada esquema terapêutico utilizado); informações sobre comorbidades, incluindo doenças oportunistas, coinfeções (tuberculose, hepatites virais) e doenças crônicas (hipertensão arterial, diabetes entre outras); informações sobre hospitalizações (datas de admissão, alta hospitalar, tipo de alta hospitalar). Auditorias interna e externa dos dados coletados são realizadas periodicamente. Todos os pacientes participantes da coorte HIV assinaram o TCLE antes da participação no projeto intitulado “Estudo Longitudinal da História Natural da Infecção pelo HIV em pacientes acompanhados no

IPEC-FIOCRUZ”, aprovado pelo CEP do INI/FIOCRUZ (CAAE 0032.0.009.000-10). O total de 6301 pacientes infectados pelo HIV estão cadastrados na coorte do INI/FIOCRUZ, sendo que 4443 pacientes encontravam-se em acompanhamento regular na instituição em março de 2012.

#### 4.5) Variáveis avaliadas neste estudo

##### 4.5.1) Variáveis sócio-demográficas

- **Sexo**

- **Idade:** (i) para análise da coorte foi calculada a idade pela diferença entre a data de nascimento e a data da última consulta no INI entre março de 2012 e novembro de 2016; (ii) para análise da prevalência da fibrose hepática foi calculada a idade pela diferença entre a data de nascimento e a data do primeiro exame de elastografia hepática transitória. A fonte usada para captura da data de nascimento na coorte do INI/FIOCRUZ é o documento de identidade do paciente, apresentado na ocasião do registro no hospital. A idade foi categorizada de forma dicotômica ( $< 45$  anos vs  $\geq 45$  anos de idade) nas análises uni e multivariadas;

- **Raça:** informação autorreferida na ocasião do registro no hospital. As categorias de cor da pele presentes no banco de dados do INI/FIOCRUZ são: branca, negra, parda, amarela e indígena;

- **Escolaridade:** definida como anos de estudo formal. A escolaridade foi categorizada de forma dicotômica ( $< 7$  anos vs  $\geq 7$  anos de estudo) nas análises uni e multivariadas.

##### 4.5.2) Variáveis relacionadas à infecção pelo HIV

- **Modo de transmissão do HIV:** as categorias de exposição ao HIV presentes no banco de dados da coorte do INI são: sexual, uso de drogas injetáveis (UDI), transfusão de sangue ou derivados (hemotransfusão), transmissão vertical (exposição intrauterina, no momento do parto ou durante a amamentação) e ignorada (nenhuma categoria de exposição pôde ser definida). Na categoria sexual estão incluídos homo e bissexuais masculinos, classificados como homens que fazem sexo com homens (categoria HSH) e homens e mulheres heterossexuais (categoria heterossexual);

- **Tempo de infecção pelo HIV:** calculado pela diferença entre a data de nascimento e a data da primeira sorologia anti-HIV positiva;

- **Linfometria (contagem) de células T CD4:** para esse estudo, foram utilizados os resultados de exames para linfometria de células T CD4 coletados até seis meses antes ou depois da realização da elastografia hepática. Em caso de disponibilidade de mais de um exame de contagem de linfócitos T CD4, aquele mais próximo da data da elastografia hepática foi considerado na análise. Todos os exames disponíveis foram realizados pela metodologia de citometria de fluxo para contagem de células T CD4 com resultado expresso em células por milímetro cúbico (células/mm<sup>3</sup>). A contagem de linfócitos T CD4 foi categorizada de forma dicotômica ( $< 200 \text{ cels/mm}^3$  vs  $\geq 200 \text{ cels/mm}^3$ ) nas análises uni e multivariadas;

- **Nadir de linfócitos T CD4:** definido pelo menor valor de células T CD4 (em cels/mm<sup>3</sup>) registrado durante todo acompanhamento do paciente;

- **Carga viral do HIV:** para este estudo, foram utilizados os valores de carga viral do HIV coletados até seis meses antes ou depois da realização da elastografia hepática. Em caso de disponibilidade de mais de um exame de carga viral plasmática do HIV, foi considerado na análise aquele mais próximo da data da elastografia hepática. Todos os exames disponíveis foram realizados pela reação em cadeia de polimerase (PCR - ABBOTT Real Time®) e expressos em cópias/mL, onde o limite inferior de detecção da carga viral utilizado foi de 40 cópias/mL de plasma. A carga viral do HIV foi categorizada de forma dicotômica em detectável ( $\geq 40 \text{ cópias/mL}$ ) ou indetectável ( $< 40 \text{ cópias/mL}$ ) nas análises uni e multivariadas).

- **Terapia antirretroviral combinada (cART):** definida pela utilização de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados a:

I) pelo menos um inibidor da protease (esquemas baseados em IP), ou

II) um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (esquemas baseados em ITRNN), ou

III) pelo menos um inibidor da protease e a um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (esquemas com IP + ITRNN), ou

IV) pelo menos um inibidor da protease e a um inibidor da integrase.

#### 4.5.3) Variáveis relacionadas à infecção pelo HCV

- **Coinfecção pelo HCV:** definida pela presença de HCV-RNA positivo pelo método de PCR;



- **Tempo de diagnóstico da infecção pelo HCV:** calculado pela diferença entre a data de nascimento e a data da primeira sorologia anti-HCV positiva;
- **Genótipo do HCV:** genótipos classificados como 1, 2, 3 ou 4. Os genótipos não registrados no prontuário dos pacientes foram considerados como indisponíveis. O genótipo foi categorizado de forma dicotômica (genótipo 1 vs genótipo não-1) nas análises uni e multivariadas;
- **Tratamento do HCV:** foram considerados tratamentos do HCV os seguintes esquemas: interferon monoterapia; interferon + ribavirina; PEG-interferon + ribavirina; PEG-interferon + ribavirina + boceprevir ou telaprevir; PEG-interferon + ribavirina + sofosbuvir; sofosbuvir + daclastavir e sofosbuvir + simeprevir. Na análise da influência do tratamento na elastografia hepática, foi considerado o último esquema terapêutico antes da realização do exame. Na avaliação do acesso global ao tratamento pelos pacientes da coorte, foi considerado o último esquema terapêutico realizado até novembro de 2016;
- **Resposta ao tratamento do HCV:** foram consideradas como respostas terapêuticas do HCV: (i) resposta virológica sustentada (RVS) [HCV-RNA por PCR negativo seis meses após término do tratamento]; (ii) recidiva [HCV-RNA por PCR negativo durante tratamento, porém positivo após término do tratamento] ou (iii) ausência de resposta [HCV-RNA por PCR positivo durante tratamento ou suspensão por intolerância]. A resposta ao tratamento do HCV foi categorizada de forma dicotômica (RVS vs não RVS) nas análises uni e multivariadas.

#### 4.5.4) Relacionadas ao exame de elastografia transitória

Para este estudo foi considerado o resultado do primeiro exame de elastografia hepática transitória pelo FibroScan® (EchoSens, Paris, França) realizado por operadores experientes (>100 exames).

- **Elastografia hepática:** mediana de 10 medidas válidas adquiridas no exame e expressas em kiloPascal (kPa). Esta variável representa o resultado da elastografia hepática e pode ser convertida nos estágios METAVIR para estadiamento da fibrose
- **Interquartil range (IQR):** esta variável representa a diferença entre a medida do percentil 75 e medida do percentil 25 entre as 10 medidas válidas de elastografia hepática ordenadas em ordem crescente

- **IQR/Elastografia hepática:** definida como a razão entre a variável IQR e elastografia hepática multiplicado por 100. Esta variável, expressa em percentual, representa o grau de dispersão das medidas válidas de elastografia hepática, sendo utilizada como um dos critérios de interpretabilidade do exame.

- **Taxa de sucesso:** definida como a razão entre o número de medidas válidas e total de medidas multiplicado por 100. Esta variável, expressa em percentual, representa a proporção de medidas válidas, sendo utilizada como um dos critérios de interpretabilidade do exame.

#### 4.5.5) Variáveis laboratoriais

- **Alanina aminotransferase (ALT ou TGP):** expressas em U/L com limite superior da normalidade de 78 U/L para ambos os sexos

- **Aspartato aminotransferase (AST ou TGO):** expressas em U/L com limite superior da normalidade de 37 U/L para ambos os sexos

- **Contagem de plaquetas**

#### 4.6) Elastografia hepática transitória

A elastografia hepática transitória (EHT) pelo FibroScan® (EchoSens, Paris, França) estima o estágio de fibrose pela medida da elasticidade hepática. O transdutor transmite vibrações de média amplitude e baixa frequência (50 Hz) induzindo à propagação de ondas de cisalhamento pelo tecido hepático. A velocidade de propagação das ondas ultrasonográficas, medida pela elastometria transitória, correlaciona-se à rigidez do parênquima hepático(104).

A elastografia transitória foi realizada como parte do acompanhamento clínico habitual dos pacientes. Operadores experientes (> 100 exames) realizaram os exames com auxílio do transdutor M. Conforme procedimento padronizado, os exames são realizados nos pacientes em decúbito dorsal com o braço direito em abdução máxima, o transdutor é posicionado perpendicularmente à pele, sobre o espaço intercostal na interseção entre o apêndice xifóide e a linha axilar média, mesmo local onde usualmente é realizada a biópsia hepática. O operador, auxiliado pela imagem ultrasonográfica, localiza o parênquima hepático livre de estruturas vasculares e procede à aquisição da medida da elasticidade hepática. A validade de cada medida é determinada automaticamente pelo software do FibroScan® (105).

O resultado final da elasticidade hepática, expressa em kPa, corresponde à mediana das medidas válidas. O número total de medidas válidas, a taxa de sucesso, definida como a proporção entre o número de medidas válidas em relação ao número total de medidas realizadas, e a taxa de dispersão das medidas (IQR/elastografia) são utilizadas para avaliar a aplicabilidade ou interpretabilidade da elastografia transitória. A elasticidade hepática pela elastografia transitória é considerada interpretável na presença dos seguintes critérios: (i) 10 medidas válidas; (ii) taxa de sucesso superior a 60% e (iii) taxa de dispersão (IQR/elastografia) inferior a 30%. O resultado da elastografia transitória é considerada não interpretável na ausência de pelo menos um dos três critérios citados anteriormente (106,107).

Diversos pacientes apresentaram exames repetidos no mesmo dia pelo mesmo operador ou por operadores diferentes devido ao programa de treinamento de um dos operadores (88). Além disso, alguns pacientes apresentaram medidas repetidas longitudinalmente como parte do seu acompanhamento clínico. Portanto, para análise deste estudo, foi considerado o resultado do primeiro exame de elastografia hepática realizado por operador experiente.

#### 4.7) Biomarcadores sorológicos

Os biomarcadores para estimação da fibrose hepática em hepatites virais são exames realizados utilizando dados demográficos e parâmetros laboratoriais. Os biomarcadores “*Aspartate-to-platelet ratio index*” (APRI) e “*Fibrosis 4 score*” (FIB-4) são métodos não patenteados calculados utilizando parâmetros simples como idade, níveis séricos de transaminases e contagem de plaquetas. O cálculo dos biomarcadores não patenteados de estadiamento de fibrose foram realizados de acordo com as seguintes fórmulas:

- **APRI:**  $\text{AST/LSN para AST} / \text{contagem de plaquetas (10}^9\text{/L)} * 100$  (91);
- **FIB-4:**  $[\text{idade (em anos)} * \text{AST}] / [\text{contagem de plaquetas} * \sqrt{\text{ALT}}]$  (92).

#### 4.8) Definição de estágios de fibrose hepática

A fibrose hepática foi estadiada pela elastografia hepática transitória e por biomarcadores sorológicos. A conversão da elastografia transitória para o estágio METAVIR de fibrose (F) foi realizada de acordo com os pontos de corte propostos por

Vergara et al: < 7,2 para F0-F1; entre 7,2 e 11,7 para F2; entre 11,8 e 14,4 para F3 e  $\geq$  14,5 kPa para F4 (87). Fibrose significativa (METAVIR  $F \geq 2$ ) foi considerada se elasticidade  $\geq 7,2$  kPa; fibrose avançada (METAVIR  $F \geq 3$ ) se elasticidade  $\geq 11,8$  kPa e cirrose (METAVIR  $F=4$ ) se elasticidade  $\geq 14,5$  kPa. A conversão dos biomarcadores sorológicos para os estágios METAVIR de fibrose (F) foi realizada conforme os seguintes critérios:

- APRI  $\geq 1.5$  para fibrose significativa ( $F \geq 2$ ) e APRI  $\geq 2,0$  para cirrose hepática ( $F = 4$ ) (91).

- FIB-4  $\geq 3,25$  para  $F \geq 3$ . O ponto de corte de FIB-4  $< 1,45$  foi utilizado para descartar fibrose avançada. (92).

#### 4.9) Plano de análise estatística

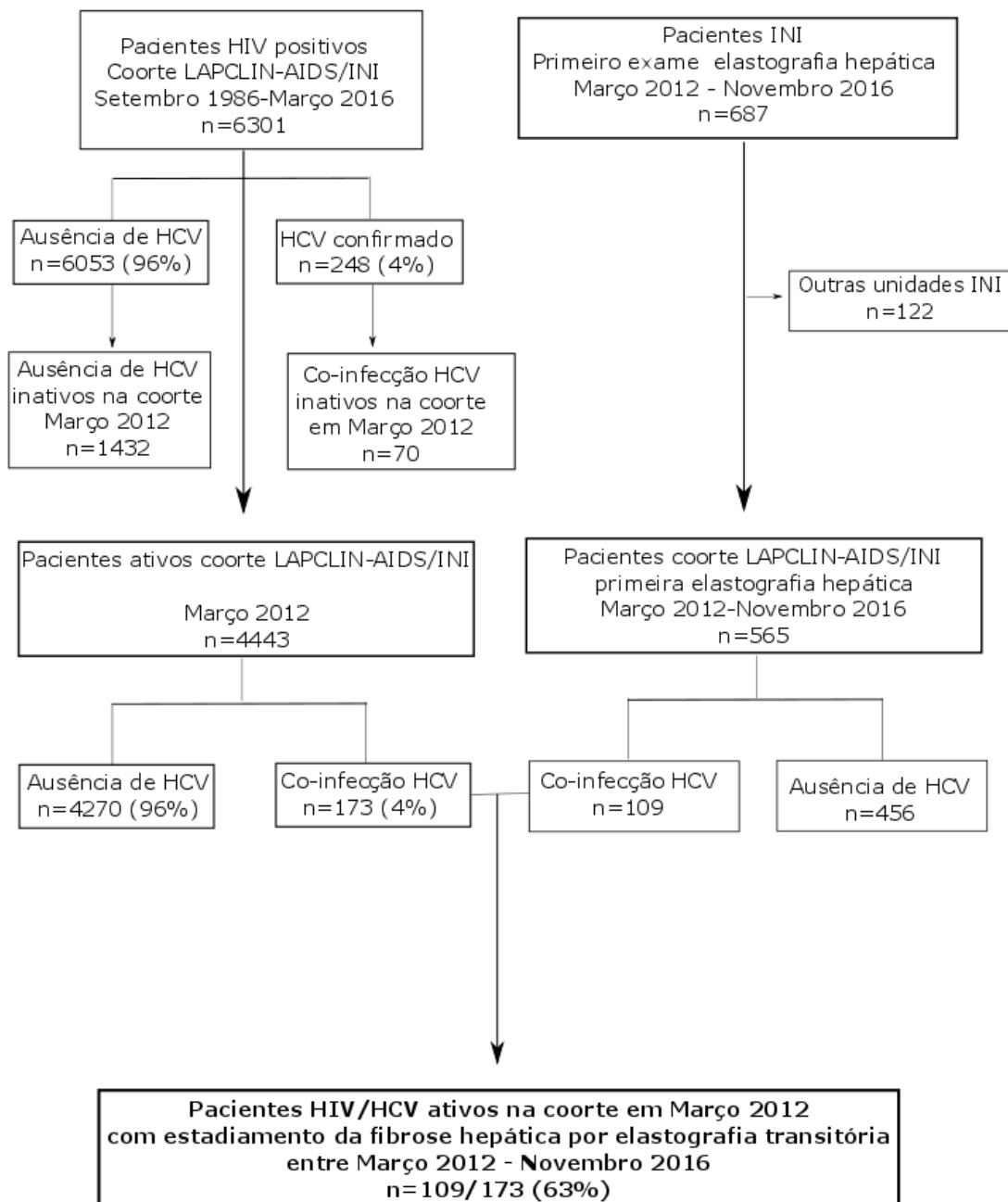
As variáveis numéricas foram expressas por mediana (IQR) e as variáveis categóricas por valor absoluto (n) e frequência relativa (%). Análise estatística entre grupos independentes foi realizada pelo teste Qui-quadrado para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis numéricas. Foi realizada regressão logística para identificação dos fatores de risco associados aos desfechos específicos (coinfeção pelo HCV e presença de fibrose hepática significativa), bem como descrição do seu "odds ratio" e intervalo de confiança à 95%. As variáveis com valor de  $p < 0,10$  na análise univariada foram incluídas nos modelos multi-variados ajustados para idade (categórica e dicotômica,  $< 45$  anos vs  $\geq 45$  anos) e sexo (M vs F).

A correlação entre os métodos não-invasivos para estadiamento da fibrose hepática foram avaliados pelo índice de Spearman ( $\rho$ , valor de p). O índice de concordância de Kappa (K) foi utilizado para avaliação da concordância/variabilidade entre os métodos não invasivos de estadiamento da fibrose hepática (APRI, FIB-4 e elastografia hepática transitória).

## 5) RESULTADOS

O total de 6301 pacientes infectados pelo HIV acompanhados longitudinalmente na coorte do LAPCLIN-AIDS entre setembro de 1986 e novembro de 2016 foram considerados elegíveis para análise. Em março de 2012 foi realizada uma avaliação transversal para identificação dos pacientes considerados inativos na coorte: 1502 pacientes foram excluídos por óbito (data do óbito antes de março de 2012) ou perda de acompanhamento (última consulta anterior ao mês de março de 2012). Portanto, 4443 pacientes infectados pelo HIV que se encontravam em acompanhamento ativo e regular entre março de 2012 e novembro de 2016 na coorte do LAPCLIN-AIDS foram incluídos na análise de prevalência da coinfeção pelo HCV.

O total de 687 pacientes acompanhados no INI/FIOCRUZ foram submetidos pelo menos uma vez ao exame de elastografia hepática transitória por operador experiente (> 100 exames) no período entre março de 2012 e novembro de 2016. Entre os pacientes submetidos ao exame de imagem neste período, 565 (82%) indivíduos eram infectados pelo HIV e acompanhados regularmente na coorte do LAPCLIN-AIDS. O total de 109 pacientes que apresentavam coinfeção pelo HCV foram incluídos na análise da prevalência da fibrose hepática por métodos não invasivos em pacientes coinfectados HIV-HCV. A figura 7 esquematiza a identificação dos pacientes incluídos nas análises realizadas neste estudo.

**Figura 7.** Fluxograma de identificação e inclusão de pacientes

### 5.1) Prevalência e fatores associados à coinfeção pelo HCV

Como descrito anteriormente, 4443 pacientes infectados pelo HIV e acompanhados regularmente na coorte do LAPCLIN-AIDS [67% sexo masculino, mediana (IQR) de idade de 40 (32-49) e 48% de cor branca da pele] foram incluídos nesta análise. A maioria dos pacientes apresentou transmissão sexual do HIV [46% heterossexual e 39% homo/bissexual] e 47% dos pacientes tinham menos de 7 anos de estudo escolar. A mediana de tempo de infecção pelo HIV dos pacientes incluídos foi de 6 (3-12) anos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características sociodemográficas dos pacientes infectados pelo HIV acompanhados na coorte do LAPCLIN-AIDS entre março de 2012 e novembro de 2016.

	<b>Pacientes infectados pelo HIV (n=4443)</b>
Sexo masculino, n (%)	2965 (67)
Idade em anos, mediana (IQR)	40 (32-49)
<b>Raça, n (%)</b>	
Branca	2151 (48)
Negra	822 (19)
Parda	1419 (32)
Amarela/indígena/desconhecida	51 (1)
<b>Escolaridade, n (%)</b>	
Analfabeto	88 (2)
Alfabetizado/1º série	204 (5)
Fundamental / 2º a 5º série	871 (20)
Fundamental/6º a 9º série	895 (20)
Ensino médio/2º grau	1682 (37)
Superior	661 (15)
Desconhecida	42 (1)
<b>Modo de transmissão do HIV, n (%)</b>	
Heterossexual	2028 (46)
Homossexual/bissexual	1729 (39)
Vertical/acidente biológico	81 (2)
Hemotransusão	46 (1)
Usuário de drogas injetáveis	50 (1)
Desconhecida	509 (11)
<b>Tempo de infecção pelo HIV em anos, mediana (IQR)</b>	<b>6 (3-12)</b>
<b>Coinfeção pelo HCV, n (%)</b>	<b>173 (4)</b>

Entre os pacientes em acompanhamento regular neste período, 173 (4%) indivíduos apresentavam coinfeção pelo HCV. Os pacientes coinfectados pelo HCV

apresentavam maior mediana de idade [51 (44-57) vs 40 (32-48) anos,  $p < 0,001$ ], maior mediana de tempo de infecção pelo HIV [13 (6-17) vs 5 (3-12) anos,  $p < 0,001$ ] e maior proporção de pacientes usuários de drogas injetáveis [13 vs 1%,  $p < 0,001$ ]. Essas variáveis permaneceram independentemente associadas com a coinfeção pelo HCV em modelo multivariado ajustado para idade e sexo [OR (95%IC), valor de  $p$ ]: idade maior de 45 anos [sim vs não, 3,37 (2,34-4,84),  $p < 0,001$ ], maior tempo de infecção pelo HIV [em anos, 1,06 (1,04-1,09),  $p < 0,001$ ] e uso de drogas injetáveis [sim vs não, 17,10 (9,14-32,03),  $p < 0,001$ ] (Tabela 2).

**Tabela 2.** Fatores associados à coinfeção pelo HCV em pacientes infectados pelo HIV em acompanhamento regular na coorte do LAPCLIN-AIDS entre março de 2012 e Novembro de 2016.

	Análise univariada				Análise multivariada	
	Ausência HCV (n=4265)	Presença HCV (n=178)	OR [95%IC]	P	OR [95%IC]	p
Sexo masculino	2840 (67)	125 (67)	1,18 [0,85-1,64]	0,314	1,19 [0,84-1,67]	0,322
Idade > 45 anos	1464 (34)	127 (71)	4,76 [3,42-6,63]	<0,001	3,37 [2,34-4,84]	< 0,001
Raça negra	792 (19)	30 (17)	0,89 [0,60-1,33]	0,564		
Escolaridade < 7 anos de estudo	1117 (26)	46 (26)	0,98 [0,70-1,38]	0,918		
Usuário de drogas injetáveis	27 (1)	23 (13)	23,29 [13,05-41,55]	<0,001	17,10 [9,14-32,03]	< 0,001
Tempo de infecção pelo HIV, anos	5 (3-12)	13 (6-17)	1,11 [1,08-1,13]	<0,001	1,06 [1,04-1,09]	< 0,001



## 5.2) Prevalência e fatores de risco associados com presença de fibrose hepática significativa ( $F \geq 2$ )

Foram identificados 109 pacientes coinfectados HIV-HCV em acompanhamento regular na coorte do LAPCLIN-AIDS que foram submetidos a pelo menos um exame de elastografia hepática transitória no período de março de 2012 a novembro de 2016. Esta subamostra representa 63% ( $n=109/173$ ) dos pacientes coinfectados acompanhados na coorte do LAPCLIN-AIDS entre março de 2012 e novembro de 2016. O exame de elastografia hepática foi considerado não interpretável por grande dispersão das medidas válidas (IQR/mediana elastografia  $> 30\%$ ) em dois pacientes que foram excluídos da análise. Portanto, 107 pacientes coinfectados HIV-HCV [71% do sexo masculino, mediana (IQR) de idade de 52 (47-57) anos, 61% de cor da pele branca] foram incluídos na análise para avaliação da prevalência e fatores de risco associados com fibrose hepática significativa ( $F \geq 2$ ). A maioria apresentava infecção pelo HIV por exposição sexual (47% heterossexual e 30% homo/bissexual), 10% eram usuários de drogas injetáveis e nenhum paciente apresentava transmissão vertical ou por acidente biológico. Os pacientes apresentavam mediana (IQR) da contagem de CD4 de 571 (367-881) células/mm<sup>3</sup>, 11% apresentavam CD4  $< 200$  células/mm<sup>3</sup> e 59% apresentavam carga viral do HIV indetectável ( $< 40$  cópias/mL). A grande maioria dos pacientes (95%) encontrava-se em uso de terapia anti-retroviral no momento do exame de elastografia, sendo 60% deles em uso inibidor de protease. A tabela 3 descreve as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes coinfectados HIV-HCV incluídos na análise.

**Tabela 3.** Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes apresentando co-infecção HIV-HCV ativos na coorte do LAPCLIN-AIDS entre março 2012 – novembro 2016 que foram submetidos pelo menos uma vez ao estadiamento da fibrose hepática por exame interpretável de elastografia transitória por FibroScan®.

<b>Pacientes coinfetados HIV-HCV (n=107)</b>	
<b>Dados demográficos</b>	
Sexo masculino, n (%)	76 (71)
Idade em anos, mediana (IQR)	52 (47-57)
<b>Raça, n (%)</b>	
Branca	65 (61)
Negra	18 (17)
Parda	24 (22)
<b>Escolaridade, n (%)</b>	
Alfabetizado/1º série	5 (5)
Fundamental / 2º a 5º série	18 (17)
Fundamental/6º a 9º série	27 (25)
Ensino médio/2º grau	45 (42)
Superior	12 (11)
<b>HIV</b>	
<b>Modo de transmissão do HIV, n (%)</b>	
Heterossexual	50 (47)
Homossexual/bissexual	31 (30)
Hemotransusão	4 (3)
Usuário de drogas injetáveis	11 (10)
Desconhecida	11 (10)
<b>Tempo de infecção pelo HIV em anos, mediana (IQR)</b>	<b>12 (7-19)</b>
<b>CD4 / carga viral do HIV</b>	
Nadir CD4, mediana (IQR)	179 (73-282)
Contagem de CD4 (cels/mm <sup>3</sup> ), n (%)	571 (367-881)
CD4 < 200 cels/mm <sup>3</sup>	11 (11)
CD4 = 201-350 cels/mm <sup>3</sup>	13 (13)
CD4 > 350 cels/mm <sup>3</sup>	77 (76)
Carga viral do HIV em cópias/ml, mediana (IQR)	0 (0-52)
Carga viral do HIV indetectável, n(%)	63 (59)
<b>Uso de terapia anti-retroviral, n (%)</b>	
Inibidor Nucleosídeo Transcriptase Reversa	98 (98)
Inibidor Não-Nucleosídeo Transcriptase Reversa	41 (41)
Inibidor de protease	60 (60)

Dados não registrados [“missing data – n (%)”]: nadir CD4 (n=20), contagem de CD4 (n=6), carga viral do HIV (n=4). Uso de tipo de medicação anti-retroviral foi avaliado em 100 pacientes sob terapia anti-retroviral

Em relação à coinfeção pelo HCV, os pacientes foram avaliados pela elastografia hepática para estadiamento da fibrose hepática em mediana de tempo de 7 anos após data da primeira sorologia anti-HCV positiva. A mediana (IQR) de ALT e AST foram 57 (36-95) U/L e 45 (33-78) U/L, respectivamente. O total de 44 pacientes (41%) apresentavam transaminases (ALT ou AST) 1,5 vezes acima do limite superior da normalidade (LSN, ALT > 117 U/L e AST > 56 U/L). Genótipo não estava disponível em 24 pacientes (22%) e sub-tipo 1 foi o genótipo mais prevalente (78%) entre os 83 pacientes com genótipo identificado. Menos da metade dos pacientes (n=48/107, 45%) foram submetidos a tratamento anti-viral para hepatite C antes da realização da elastografia hepática, quase a totalidade (98%) com esquemas terapêuticos baseados no uso de interferon convencional ou peg-interferon associado com ribavirina. O total de cinco pacientes (10%) foram tratados utilizando os inibidores de protease de primeira geração do HCV (boceprevir e telaprevir) e apenas um paciente foi tratado pelas novas drogas sofosbuvir e daclastavir. Observamos resposta virológica sustentada pelo último esquema terapêutico em 35% (n=17/48) dos pacientes e aqueles não-respondedores e recidivantes ao tratamento foram observados em 50% e 15% dos casos tratados antes da realização da elastografia hepática, respectivamente (Tabela 4).

**Tabela 4.** Características clínicas e laboratoriais dos pacientes apresentando coinfeção HIV-HCV que foram submetidos pelo menos uma vez ao estadiamento da fibrose hepática por exame interpretável de elastografia transitória por FibroScan®.

		<b>Pacientes coinfectados HIV-HCV (n=107)</b>
Tempo de diagnóstico do HCV em anos, mediana (IQR)		7 (3-12)
ALT (U/L), mediana (IQR)		57 (36-95)
AST (U/L), mediana (IQR)		45 (33-78)
Plaquetas (*10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> ), mediana (IQR)		193 (152-247)
<b>Genótipo do HCV</b>		
	1	65 (61)
	2	4 (4)
	3	12 (11)
	4	2 (2)
	Não disponível	24 (22)
<b>Tratamento anti-viral para HCV</b>		<b>48 (45)</b>
	Interferon/PEG-interferon + Ribavirina	42 (88)
	PEG-interferon + Ribavirina + Boceprevir/Telaprevir	5 (10)
	Sofosbuvir + Daclastavir	1 (2)

Dados não registrados [“missing data – n (%)”]: ALT (n=6), AST (n=6), plaquetas (n=5). Tempo de diagnóstico da coinfeção pelo HCV foi considerado baseado na data da primeira sorologia anti-HCV positiva. Análise do tipo de tratamento anti-viral foi realizada considerando os 48 pacientes tratados até data do primeiro exame de elastografia hepática.

Para avaliação do acesso ao tratamento do HCV nos pacientes coinfectados HIV-HCV, analisamos a proporção de pacientes tratados em acompanhamento regular no INI/FIOCRUZ independente da realização de elastografia transitória. Entre Março de 2012 até Novembro de 2016, quinze (9%) pacientes faleceram virgens de tratamento para HCV. Entre os 158 pacientes em acompanhamento regular no INI/FIOCRUZ em Novembro de 2016, 70 (44%) pacientes foram tratados com algum esquema anti-viral. A grande maioria foi submetido ao esquema terapêutico baseado em interferon e apenas 4% foram tratados com novas moléculas (DAAs). Porém, o tratamento anti-viral foi solicitado pelo médico assistente em 27 pacientes, sendo 48% destes virgens de tratamento (Tabela 5).

**Tabela 5.** Acesso ao tratamento anti-viral para hepatite crônica C entre os pacientes co-infectados HIV-HCV em acompanhamento regular no INI/FIOCRUZ em Novembro 2016 (n=158)

<b>Tratamento anti-viral para HCV</b>		<b>n=70 (44%)</b>
<b>Tipo de tratamento *</b>		
Interferon/PEG-interferon + Ribavirina		58 (83)
PEG-interferon + Ribavirina + Boceprevir/Telaprevir		7 (10)
Sofosbuvir + Daclastavir		3 (4)
Não disponível		2 (3)
<b>Resposta ao tratamento</b>		
Resposta virológica sustentada		32 (46)
Recidiva		12 (17)
Não-responder		24 (34)
Não disponível		2 (3)
<b>Solicitação de tratamento em 2016</b>		<b>27</b>
Virgem de tratamento		13 (48)
Re-tratamento		14 (52)

\* Considerado último tratamento anti-viral para HCV

A mediana (IQR) da elastografia hepática dos pacientes incluídos com exame interpretável foi 8,0 (6,6 – 11,9) kPa. O total de 67 pacientes (63%), 31 pacientes (29%) e 19 pacientes (18%) apresentaram fibrose hepática significativa ( $F \geq 2$ ), avançada ( $F \geq 3$ ) e cirrose hepática ( $F = 4$ ), respectivamente (Tabela 6). Os biomarcadores APRI e FIB-4 foram calculados em 101 pacientes (6 pacientes não apresentavam ALT e AST para cálculo dos biomarcadores). A prevalência de fibrose significativa ( $F \geq 2$ ) pelo APRI e fibrose avançada ( $F \geq 3$ ) pelo FIB-4 foi de 18% ( $n = 19$ ). Apesar da prevalência semelhante, seis pacientes apresentaram discordância entre os biomarcadores sorológicos ( $n = 3$  APRI  $> 1,5$  / FIB-4  $< 3,25$ ;  $n = 3$  APRI  $< 1,5$  / FIB-4  $> 3,25$ ).

Não houve diferença estatística na associação entre presença de fibrose significativa e realização de tratamento anti-viral. Porém, foram observados os seguintes estágios de fibrose (METAVIR) pela elastografia hepática nos pacientes submetidos ao tratamento prévio à realização da elastografia hepática: F1 em 42% ( $n = 20/48$ ), F2 em 32% ( $n = 15/48$ ), F3 em 10% ( $n = 5$ ) e F4 em 16% ( $n = 8/48$ ). Em contrapartida, observamos presença de estágios de fibrose F1 em 34% ( $n = 20/59$ ), F2 em 36% ( $n = 21/59$ ), F3 em 12%

(n=7/59) e F4 em 18% (n=11/59) entre os pacientes virgens de tratamento anti-viral até data da realização da elastografia hepática.

**Tabela 6.** Prevalência da fibrose hepática pela elastografia hepática por FibroScan® e biomarcadores sorológicos (APRI e FIB-4)

<b>Pacientes coinfectados HIV-HCV (n=107)</b>	
<b>FIBROSCAN®</b>	
Elastografia Hepática, kPa	8,0 (6,6-11,9)
IQR, kPa	1,2 (0,8-1,9)
IQR/EH, %	14,7 (10,1-19,5)
Taxa de sucesso	100 (91-100)
<b>Prevalência de fibrose (METAVIR)</b>	<b>Vergara et al 2007</b>
FOF1 (EH < 7,2 kPa)	40 (37)
F2 (EH = 7,2 - 11,7 kPa)	36 (34)
F3 (EH = 11,8 - 14,4 kPa)	12 (11)
F4 (EH ≥ 14,5 kPa)	19 (18)
<b>BIOMARCADORES SOROLÓGICOS</b>	
<b>Aspartate-to-Platelet Index (APRI)</b>	<b>Wai et al 2003</b>
APRI, mediana (IQR)	0,63 (0,39 - 1,17)
APRI > 1,5 - (F≥2), n (%)	19 (20)
APRI > 2,0 - (F=4), n (%)	11 (12)
<b>Fibrosis-4 Score (FIB-4)</b>	<b>Vallet-Pichard et al 2007</b>
FIB-4, mediana (IQR)	1,59 (1,14 - 2,52)
FIB-4 < 1,45 – (ausência de (F ≥ 3), n (%)	40 (40)
FIB-4 > 3,25 - (F ≥ 3), n(%)	19 (20)

Dados não registrados [“missing data – n (%)”]: APRI (n=6), FIB-4 (n=6). Prevalência da fibrose por biomarcadores considerando total de 95 pacientes.

Na análise univariada de comparação entre os grupos independentes, nenhuma variável sociodemográfica ou relacionada com infecção pelo HIV foi associada com presença de fibrose significativa. Porém, pacientes com fibrose hepática significativa apresentaram menor proporção de resposta sustentada ao tratamento antiviral prévio (9 vs 28%, p=0,015) quando comparados com pacientes sem fibrose hepática (FOF1). Além disso, maior tempo de diagnóstico da hepatite crônica C apresentou uma tendência de associação com presença de fibrose hepática significativa (p=0,079). Na análise multivariada em modelo ajustado por idade e sexo, a presença de resposta virológica sustentada foi independentemente associada como fator protetor do desenvolvimento de

fibrose hepática significativa [OR=0,25 (IC 95%: 0,08-0,82), p=0,022]. Nesse mesmo modelo ajustado para idade, sexo e tempo de diagnóstico de HCV, a ausência de resposta virológica sustentada representou um aumento em quatro vezes o risco de presença de fibrose hepática significativa [OR=3,86 (1,22-12,23)] (conforme ilustrado na Tabela 7 abaixo).

**Tabela 7.** Análise uni e multivariada para identificação de fatores associados com a presença de fibrose hepática significativa (F2F3F4) por elastografia hepática em pacientes coinfectados HIV-HCV (n=107)

	Análise univariada				Análise multivariada	
	F0F1 (n=40)	F2F3F4 (n=67)	OR [95%IC]	p	OR [95%IC]	p
<b>Dados sociodemográficos, n (%)</b>						
Sexo masculino	28 (70)	48 (72)	1,08 [0,46-2,56]	0,856	0,98 [0,08-0,82]	0,968
Idade > 45 anos	32 (80)	54 (81)	1,04 [0,39-2,78]	0,940	0,77 [0,26-2,30]	0,637
Raça negra	6 (15)	12 (18)	1,24 [0,42-3,60]	0,697		
Escolaridade < 7 anos de estudo	11 (28)	12 (18)	0,58 [0,23-1,46]	0,246		
Usuário de drogas injetáveis	4 (10)	7 (11)	0,69 [0,29-3,84]	0,941		
<b>Fatores associados ao HIV</b>						
Tempo de infecção pelo HIV em anos, mediana (IQR)	11 (7-20)	13 (7-19)	1,02 [0,96-1,07]	0,571		
Nadir CD4 < 200 cels/ml, n (%)	15 (48)	31 (55)	1,33 [0,55-3,19]	0,533		
CD4 < 200 cels/ml, n (%)	3 (8)	8 (13)	1,70 [0,42-6,83]	0,457		
Carga viral detectável, n(%)	13 (33)	27 (42)	1,46 [0,64-3,35]	0,372		
Uso de inibidor de protease, n (%)	23 (58)	37 (62)	1,19 [0,53-2,69]	0,667		
<b>Fatores associados ao HCV</b>						
Tempo de diagnóstico do HCV em anos, mediana (IQR)	7 (2-10)	8 (4-13)	1,07 [0,99-1,15]	0,079	1,09 [0,99-1,18]	0,058
Genótipo 1	22 (71)	43 (83)	1,95 [0,68-5,63]	0,214		
Tratamento prévio para HCV	20 (50)	28 (42)	0,72 [0,33-1,58]	0,409		
Resposta virológica sustentada	11 (28)	6 (9)	0,26 [0,09-0,77]	0,015	0,25 [0,08-0,82]	0,022

### 5.3) Correlação entre biomarcadores e elastografia transitória

Os biomarcadores sorológicos (APRI e FIB-4) foram calculados em 101 pacientes e a fibrose hepática significativa estava presente em 20% (n=19) dos pacientes considerando APRI > 1,5 ou FIB-4 > 3,25. Entre os 19 pacientes que apresentavam APRI

$> 1,5$  ou  $\text{FIB-4} > 3,25$ , apenas um paciente não apresentava fibrose significativa ( $F \geq 2$ ;  $\text{EH} \geq 7,2$  kPa), de acordo com a elastografia hepática. Por outro lado, entre os 82 pacientes que apresentavam  $\text{APRI} < 1,5$  e  $\text{FIB-4} < 3,25$ , a fibrose significativa estava presente em 45% dos casos ( $n=37$ ), segundo o resultado da elastografia hepática. Portanto, a presença de  $\text{APRI} > 1,5$  ou  $\text{FIB-4} > 3,25$  representou um risco cerca de 15 vezes maior de presença de fibrose significativa na elastografia hepática [ $\text{OR}=14,80$  (IC 95%: 1,89-116,13),  $p=0,010$ ].

Os biomarcadores apresentaram uma correlação [índice de Spearman (valor de  $p$ )] razoável com a elastografia hepática: (i)  $\text{APRI}$  vs elastografia hepática = 0,53 ( $< 0,001$ ); (ii)  $\text{FIB-4}$  vs elastografia hepática = 0,54 ( $< 0,001$ ) (Figura 2; Tabela x). Os biomarcadores  $\text{APRI}$  e  $\text{FIB-4}$  apresentaram excelente correlação [0,81 ( $<0,001$ )] (Figura 3; Tabela x). A concordância entre a elastografia hepática ( $\geq 7,2$  kPa) e biomarcadores ( $\text{APRI} \geq 1,5$  e/ou  $\text{FIB-4} \geq 3,25$ ) para o diagnóstico de fibrose significativa ( $F \geq 2$ ) foi regular: valor de  $k=0,21$  (SE 0,07). Por outro lado, para diagnóstico de fibrose avançada ( $F \geq 3$ ) e cirrose ( $F=4$ ), a concordância entre  $\text{FIB-4} (\geq 3,25)$  e elastografia hepática ( $\geq 11,8$  kPa para  $F \geq 3$  /  $\geq 14,5$  kPa para  $F=4$ ) foi razoável com valor de  $k$  (SE) de 0,44 (0,10) e 0,50 (0,10), respectivamente. Para o diagnóstico de cirrose ( $F=4$ ), foi observado resultado similar na concordância entre  $\text{APRI} (\geq 2,0)$  e elastografia hepática ( $\geq 14,5$  kPa):  $k$  (SE) = 0,48 (0,10). Uma melhor concordância [ $k$  (SE)] foi observada entre os biomarcadores, tanto para o diagnóstico de fibrose significativa [0,81 (0,10)] quanto cirrose hepática [0,69 (0,10)] (Tabela 8).

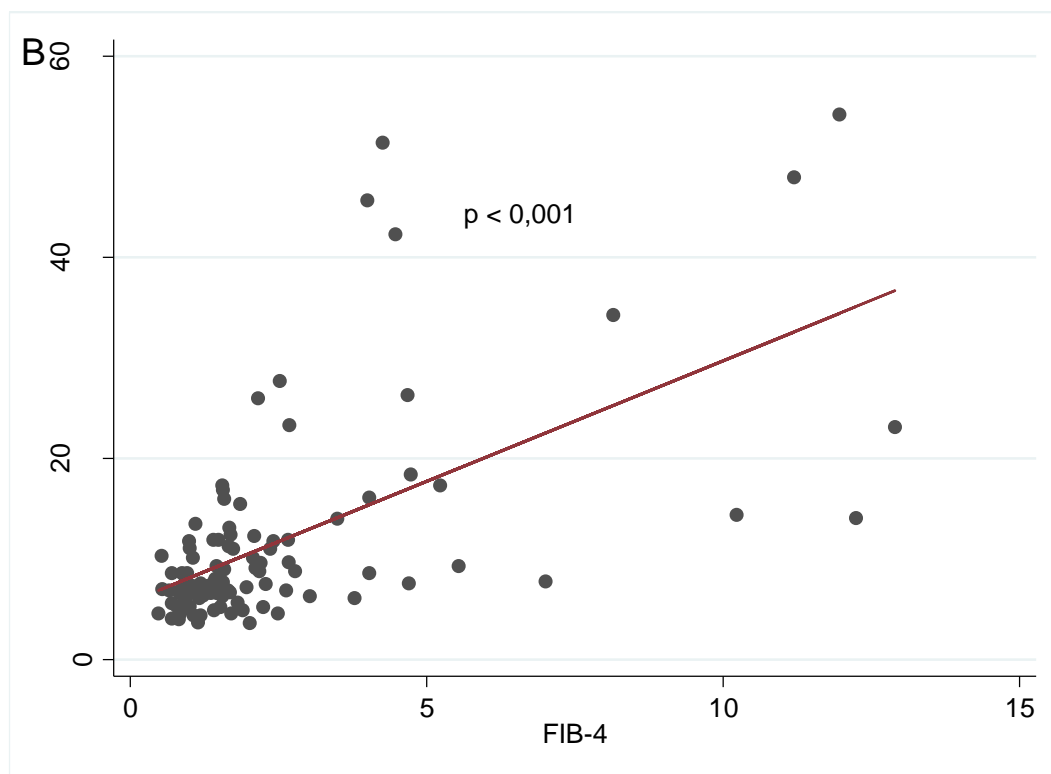
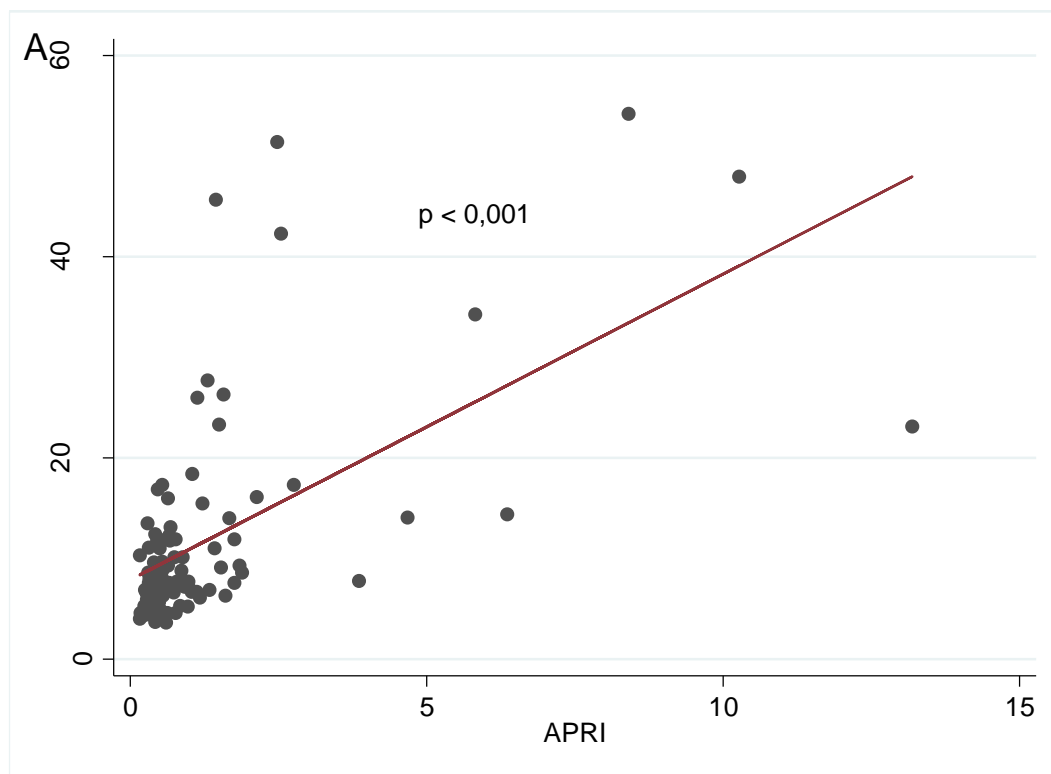


**Tabela 8.** Correlação entre métodos não invasivos de estadiamento da fibrose hepática e concordância entre testes para diagnóstico de fibrose hepática significativa ( $F \geq 2$ ), fibrose avançada ( $F \geq 3$ ) e cirrose hepática ( $F=4$ ).

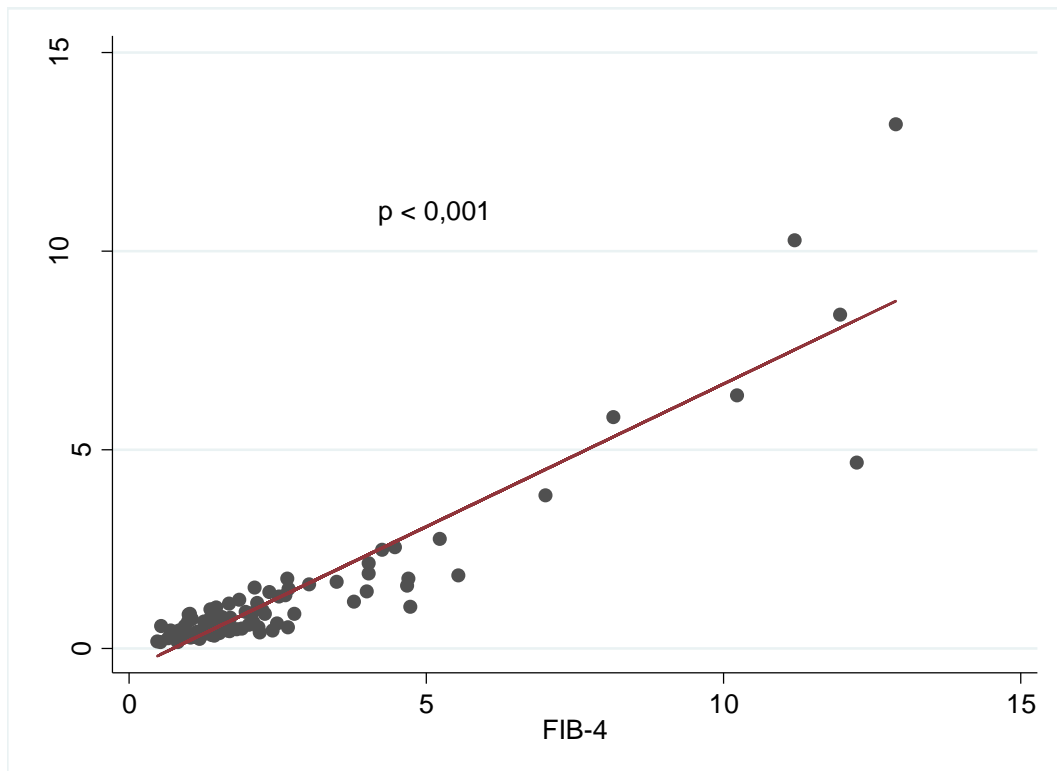
Correlação [Índice de Spearman (valor de p)]						
	EH		APRI		FIB-4	
<b>EH</b>	NA		0,53 (p<0,001)		0,54 (p<0,001)	
<b>APRI</b>	0,53 (p<0,001)		NA		0,81 (p<0,001)	
<b>FIB-4</b>	0,54 (p<0,001)		0,81 (p<0,001)		NA	
Concordância [k (SE)]						
Diagnóstico	Fibrose significativa		Fibrose avançada		Cirrose hepática	
	Kappa (SE)	% concordância	Kappa (SE)	% concordância	Kappa (SE)	% concordância
<b>EH &gt; 7,2 kPa vs APRI &gt; 1,5</b>	0,21 (0,07)	55%	NA		NA	
<b>EH &gt; 14,5 kPa vs APRI &gt; 2,0</b>	NA		NA		0,48 (0,10)	87%
<b>EH &gt; 7,2 kPa vs FIB-4 &gt; 3,25</b>	0,21 (0,07)	55%	NA		NA	
<b>EH &gt; 11,8 kPa vs FIB-4 &gt; 3,25</b>	NA		0,44 (0,10)	79%	NA	
<b>EH &gt; 14,5 kPa vs FIB-4 &gt; 3,25</b>	NA		NA		0,50 (0,10)	85%
<b>APRI &gt; 1,5 vs FIB-4 &gt; 3,25</b>	0,81 (0,10)	94%	NA		NA	
<b>APRI &gt; 2,0 vs FIB-4 &gt; 3,25</b>	NA		NA		0,69 (0,10)	92%

EH, elastografia hepática; APRI, *Aspartate-to-Platelet Ratio Index*; FIB-4, *Fibrosis-4 score*; SE, “*standard error*”; NA, não aplicável.

**Figura 8.** Gráfico de correlação entre elastografia hepática transitória por FibroScan® e biomarcadores APRI (A) e FIB-4 (B).



**Figura 9.** Gráfico de correlação entre os biomarcadores APRI e FIB-4.



## 6) DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu uma prevalência de cerca de 4% de coinfeção por HCV em uma coorte longitudinal de pacientes infectados pelo HIV acompanhados por mais de 20 anos no Rio de Janeiro. Uso de drogas injetáveis e maior tempo de infecção pelo HIV foram fatores independentemente associados com a coinfeção pelo HCV em modelo ajustado para idade e sexo. Entre os pacientes coinfectados HIV-HCV que foram submetidos ao estadiamento da fibrose hepática pela elastografia transitória, a prevalência dos estágios de fibrose (METAVIR) foi de F0F1 em 37%, F2 em 34%, F3 em 11% e F4 em 18%. A presença de resposta virológica sustentada ao tratamento antiviral para infecção pelo HCV foi descrito como fator protetor e maior tempo de diagnóstico de infecção pelo HCV como fator de risco para presença de fibrose significativa ( $F \geq 2$ ) em modelo multivariado ajustado para idade e sexo.

### 6.1) Prevalência da coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV

Nos últimos anos, diversos estudos nacionais descreveram uma considerável variabilidade da prevalência da coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV. No Brasil, essa prevalência variou de 5% no Norte do país (Manaus-AM), até 54% na região Sul (Florianópolis – SC) (65). Estudo transversal realizado pela Universidade Federal da Bahia descreveu uma prevalência de 13% da coinfeção HIV-HCV em uma amostra de 200 pacientes infectados pelo HIV recrutados consecutivamente no ambulatório da instituição (66). As características demográficas dessa amostra foram semelhantes ao presente estudo (maioria do sexo masculino, com idade média de 40 anos). A maior prevalência da infecção pelo HCV pode ser, em parte, explicada pela baixa adesão ao uso de preservativos nas relações sexuais (52% relataram que nunca utilizavam este método na prevenção de DSTs), e alta taxa de prática de sexo anal (57%), que podem favorecer a transmissão sexual do HCV. Corroborando com esta hipótese, até 40% dos pacientes apresentaram diagnóstico de pelo menos uma DST durante o acompanhamento médico. Similarmente aos nossos resultados, o genótipo 1 foi o sub-tipo mais prevalente e o uso de drogas injetáveis representou fator de risco significativamente associado com a coinfeção HIV-HCV.

Mais recentemente, Tizzot e cols. descreveram resultados semelhantes em estudo retrospectivo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade do Paraná: prevalência

de 12,9% de coinfeção pelo HCV em 303 indivíduos infectados pelo HIV (65). Semelhante ao nosso estudo, o uso de drogas injetáveis aumentou em 11 vezes o risco de infecção pelo HCV [OR=11,12 (IC 95%: 4,46-27,72)]. Porém, diferentemente da nossa análise, a infecção pelo HCV no estudo paranaense foi determinada pela sorologia anti-HCV positiva, o que pode acarretar uma maior prevalência da coinfeção.

Estudos internacionais também foram realizados com objetivo de determinar a coinfeção pelo HCV entre indivíduos vivendo com HIV e apresentaram resultados conflitantes. Revisão sistemática que incluiu 24 estudos de nove regiões diferentes de Gana (África), descreveu a prevalência nacional de monoinfecção pelo HCV em 3,0% (IC 95%: 2,6-3,5%). A prevalência da coinfeção pelo HCV nos pacientes infectados pelo HIV foi avaliada em três estudos incluídos nesta revisão sistemática e descrita como 2,8% (IC 95%: 0,4-6,0%) naquele país africano (67). Puglia e cols. descreveram a prevalência da coinfeção HIV-HCV pela análise das notificações do sistema de vigilância em saúde da região da Toscana, na Itália, entre os anos de 2009 e 2013. No período estudado, 1354 indivíduos foram diagnosticados como novas infecções pelo HIV, sendo 7,8% (n=106) destes indivíduos coinfectados HIV-HCV (68). A predominância do sexo masculino, média de idade em torno da quinta década de vida e maior risco entre os usuários de drogas injetáveis nos coinfectados HIV-HCV foram semelhantes ao descrito no nosso estudo. Estudo realizado na China descreveu prevalência semelhante à descrita na Europa: 8,3% dos 1944 pacientes avaliados apresentavam coinfeção pelo HCV (69). Nesse estudo, a infecção pelo HCV foi confirmada pela detecção do HCV-RNA nos pacientes com sorologia anti-HCV positiva. A prevalência da coinfeção pelo HCV entre homens que fazem sexo com homens (HSH) infectados pelo HIV foi estimada em 8,2% (IC 95%: 6,6 - 9,7) em revisão sistemática que incluiu 42 referências (72). O estudo também avaliou o impacto do uso de drogas injetáveis na prevalência da infecção pelo HCV entre HSH vivendo com HIV: entre indivíduos não usuários e usuários de drogas injetáveis, essa prevalência foi de 6,7% (5,3-8,1) e de 40% (28-51), respectivamente. Em contraste, estudo transversal realizado em centro terciário universitário da Polônia reportou uma prevalência de 71% (n=325/457) de coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV (70). Essa elevada prevalência pode ser explicada pela alta proporção de usuários de drogas injetáveis (58%) e prisioneiros (23%) na amostra estudada. De forma semelhante aos estudos previamente descritos, a infecção pelo HCV foi determinada pela sorologia anti-HCV positiva.

As diferentes prevalências descritas nos estudos nacionais e internacionais podem

ser explicadas pela heterogeneidade das populações estudadas e metodologias distintas utilizadas para identificação dos pacientes e definição da infecção pelo HCV. Apesar de algumas características sociodemográficas semelhantes, as populações avaliadas nos estudos descritos são heterogêneas. Estudos com amostras limitadas podem acarretar um viés de seleção. Populações de alto risco como usuários de drogas ilícitas, homens que fazem sexo com homens e indivíduos vivendo em regime prisional apresentam maior risco de infecção pelo HCV, acarretando maior prevalência da coinfeção HIV-HCV. Todos os estudos descritos utilizaram a sorologia anti-HCV positiva como marcador de infecção crônica pelo HCV. Alguns marcadores genéticos envolvidos na resposta imune do hospedeiro vêm sendo descritos como associados ao clareamento espontâneo do HCV em indivíduos infectados pelo HIV (108). Pacientes que apresentam clareamento espontâneo do HCV após o contato com o vírus, permanecem com sorologia anti-HCV positiva. Diversos testes rápidos para rastreamento da infecção pelo HCV vêm sendo desenvolvidos e apresentam acurácia satisfatória (109). A detecção de anticorpos contra HCV (anti-HCV) é geralmente realizada pelo teste imuno-enzimático (ELISA). Esse método tem alta sensibilidade porém, em populações de baixo risco (doadores de sangue), o teste tem baixo valor preditivo positivo, acarretando resultados falso-positivos em indivíduos não expostos ao HCV (71). A identificação de falso-positivos necessitaria da realização do anti-HCV pelo método de imunoblot recombinante (RIBA), que detecta a reação do soro contra proteínas de até quatro regiões diferentes do HCV, ou a detecção do material genético do vírus (HCV-RNA) pelo método de PCR. A hipótese da superestimação da prevalência da coinfeção pelo HCV, utilizando teste anti-HCV, pode ser validada no estudo asiático que incluiu 1944 indivíduos infectados pelo HIV, considerando o anti-HCV positivo para estimativa da prevalência da coinfeção pelo HCV foi de 14%, porém, considerando a detecção do HCV-RNA por PCR, a mesma prevalência foi reduzida para 8,3% dos indivíduos (69).

Nosso estudo descreveu uma prevalência da coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV inferior aos estudos prévios. Porém, analisamos todos os pacientes incluídos (> 4400 indivíduos) em uma coorte de acompanhamento longitudinal de centro de referência para tratamento e prevenção da infecção pelo HIV (INI/FIOCRUZ) na cidade do Rio de Janeiro. Neste estudo, a determinação da infecção pelo HCV foi definida pela detecção do HCV-RNA pelo método de PCR. Caso considerássemos a presença da sorologia anti-HCV positiva como critério de infecção crônica pelo HCV, a prevalência da coinfeção pelo HCV na nossa coorte de indivíduos infectados pelo HIV seria de 7,6%

(n=483/6301), considerando todos os pacientes acompanhados na coorte, ou de 8,4% (n=373/4443), considerando apenas os indivíduos em acompanhamento regular entre março de 2012 até novembro de 2016. Apesar dos resultados conflitantes quanto à prevalência da coinfeção pelo HCV, quase a totalidade dos estudos descreveram a maior prevalência do sexo masculino, infecção pelo genótipo 1 e uso de drogas injetáveis como fator de risco associado com a coinfeção pelo HCV em indivíduos HIV positivos.

## 6.2) Estadiamento da fibrose hepática na coinfeção HIV-HCV

Historicamente, a biópsia hepática tem sido considerada como método padrão-ouro para o estadiamento da fibrose hepática em pacientes com doença hepática crônica (110). Porém, esse método pode estar associado a complicações potencialmente graves (111) e limitações, como presença de erro amostral e variabilidade interobservador (74). Considerando a dor local como potencial intercorrência, as complicações pós-biópsia hepática pode estar presentes até 12% dos casos (112). Em estudo realizado no Brasil, Bergesh e cols. descreveram uma prevalência de 0,3% de complicações graves pós-procedimento em 1955 biópsias hepáticas. A perfuração da vesícula biliar foi a complicação mais de maior prevalência e todos os pacientes precisaram ser submetidos a procedimentos cirúrgicos para tratamento da complicação (113). Portanto, diversos métodos não invasivos para estadiamento da fibrose hepática vem sendo desenvolvidos e validados nos últimos anos (75).

Na monoinfecção pelo HCV, o desempenho diagnóstico [AUROC (IC 95%)] dos métodos não invasivos foram recentemente validados por duas meta-análises: (i) fibrose significativa [APRI=0,77 (0,58-0,95); FIB-4=0,74 (0,61-0,81)]; (ii) cirrose hepática [APRI=0,84 (0,54-0,97); FIB-4=0,87 (0,83-0,92); EHT=0,92 (0,78-0,97)]. (52,78). Nestes estudos, observamos que os biomarcadores sorológicos apresentaram baixa sensibilidade (95%IC) [APRI  $\geq$  1,5 - Se=37% (0-72); FIB-4  $\geq$  3,25 - Se=50% (28-86)] quando comparada com EHT [ $\geq$  7,1 kPa=75% (69-81)]. Fernandes e cols. também validaram o desempenho diagnóstico da elastografia hepática [0,87 (0,81-0,94)] e do APRI [0,81 (0,73-0,89)] em amostra de pacientes monoinfectados pelo HCV submetidos à biópsia hepática no Brasil (114). A acurácia da elastografia hepática e dos biomarcadores sorológicos (APRI e FIB-4) no estadiamento da fibrose hepática em pacientes coinfectados HIV-HCV utilizando a biópsia hepática como padrão-ouro também foi avaliada por diversos estudos (Tabela 9) (80,80,115-119).

**Tabela 9.** Validação diagnóstica dos métodos não invasivos no estadiamento da fibrose hepática em pacientes coinfectados HIV-HCV utilizando a biópsia hepática como padrão-ouro.

Publicação	N	Tam (mm)	Fibrose	Prev	AUROC [95%IC]	Ponto de corte	Sens	Esp
<b>Elastografia hepática transitória</b>								
Castera et al HIV Med 2014	116	20	F $\geq$ 2 F=4	41% 11%	0,87 [0,81-0,94]* 0,92 [0,86-0,98] <sup>†</sup>	$\geq$ 7,1 $\geq$ 12,5	85% 77%	76% 86%
Kirk et al Clin Infect Dis 2009	192	12 (11-14)	F $\geq$ 2 F=4	37% 25%	0,81 [0,75-0,86] 0,81 [0,74-0,87]	$\geq$ 9,3 $\geq$ 12,3	86% 75%	75% 86%
Sanchez-Conde et al J Vir Hep 2010	100	25	F $\geq$ 2 F $\geq$ 3 F=4	43% 15% 8%	- 0,92 [0,85-1,00] <sup>£</sup> -	$\geq$ 7,0 $\geq$ 11,5 $\geq$ 14,0	77% 80% 100%	75% 91% 93%
Macias et al J Hepatol 2008	97	19 (15-21)	F $\geq$ 2 F=4	53% 20%	0,86 [0,78-0,93] -	$\geq$ 9,0 -	87% -	67% -
Vergara et al Clin Infect Dis 2007	169	18 (13-21)	F $\geq$ 2 F=4	37% 15%	0,87 [0,84-0,93] 0,95 [0,92-0,99]	$\geq$ 7,2 $\geq$ 14,6	88% 93%	66% 88%
<b>APRI</b>								
Kliemann et al Ann Hepatol 2016	92	-	F $\geq$ 2 F=4	44% 7%	- -	$\geq$ 1,5 -	48% -	80% -
Castera et al HIV Med 2014	116	20	F $\geq$ 2 F=4	41% 11%	0,71 [0,61-0,81] 0,73 [0,58-0,88]	$\geq$ 1,5 $\geq$ 2,0	35% 77%	91% 31%
Sanchez-Conde et al J Vir Hep 2010	100	25	F $\geq$ 3	15%	0,77 [0,64-0,90]	$\geq$ 1,5	-	-
<b>FIB-4</b>								
Kliemann et al Ann Hepatol 2016	92	-	F $\geq$ 2 F=4	44% 7%	- -	$\geq$ 3,25 -	43% -	55% -
Sanchez-Conde et al J Vir Hep 2010	100	25	F $\geq$ 3	15%	0,69 [0,51-0,87]	$\geq$ 3,25	-	-

APRI, "Aspartate to Platelet Ratio Index; AUROC, "area under the receiver operator curve"; FIB-4, Fibrosis-4 score; Sens, sensibilidade; Esp, especificidade. Comparações entre AUROCs : \* EHT vs APRI – p=0,001 ; <sup>†</sup> EHT vs APRI – p=0,025; <sup>£</sup> EHT vs APRI – 0,007 e EHT vs FIB-4 – p=0,006

A elastografia hepática transitória apresentou AUROCs > 0,80 para diagnóstico de fibrose significativa (F  $\geq$  2) e cirrose hepática (F=4). No estudo de Castera e cols., a acurácia da EHT foi significativamente melhor (F  $\geq$  2 – 0,87 [0,81-0,94] vs 0,71 [0,61-0,81]; p=0,001; F=4 – 0,92 [0,86-0,98] vs 0,73 [0,58-0,88]; p=0,025) quando comparado com APRI (116). Além disso, este método de imagem também apresentou melhor acurácia (AUROC =0,92 [0,85-1,00]) que ambos biomarcadores no diagnóstico de fibrose avançada (F  $\geq$  3) no estudo realizado por Sánchez-Conde e cols.: vs APRI=0,77 [0,64-0,90], p=0,007; vs FIB-4=0,69 [0,51-0,87], p=0,006 (80). Como previamente observado na monoinfecção pelo HCV, a elastografia hepática é um método mais sensível



para detecção de fibrose significativa quando comparada com os biomarcadores sorológicos em pacientes coinfectados HIV-HCV: sensibilidade da EHT variou de 77 a 86%, enquanto do APRI e FIB-4 apresentaram sensibilidade em torno de 40%.

Considerando os resultados da elastografia hepática, 67% e 18% dos pacientes coinfectados do presente estudo apresentavam fibrose significativa e cirrose, respectivamente. Resultados semelhantes foram descritos por estudo realizado na Tailândia que também utilizou a elastografia hepática como referência para o estadiamento da fibrose em 130 pacientes coinfectados HIV-HCV: 70% de pacientes com fibrose significativa ( $EHT \geq 7,2$  kPa) e 24% de cirróticos ( $EHT \geq 14$  kPa) (120). Essas prevalências foram mais elevadas quando comparadas com os diversos estudos que utilizaram a biópsia hepática como teste referência (Tabela 9). Também utilizando a biópsia hepática em coinfectados HIV-HCV, Kliemann e cols., em estudo realizado na região sul do Brasil, reportaram prevalência de fibrose significativa e cirrose de 44% e 7%, respectivamente (118). A heterogeneidade das populações avaliadas, com a presença de pacientes relativamente mais graves no presente estudo devido à dificuldade ao acesso ao tratamento antiviral, poderia explicar esse fato. Porém, a hipótese que a utilização da elastografia hepática como referência poderiaser responsável por estes resultados conflitantes não deve ser negligenciada.

A fibrose hepática pode estar superestimada (falso-positivo) em situações como presença de atividade inflamatória, ausência de jejum adequado, congestão hepática por descompensação cardíaca e colestase extra-hepática (PERAZZO e cols., 2015). Além disso, o exame pode ser limitado à variabilidade intra e interobservador (122,123) e a prevalência dos estágios de fibrose são variáveis de acordo com os pontos de corte escolhidos pelos autores. Nenhum paciente coinfectado HIV-HCV encontrava-se icterício nem com sinais de insuficiência cardíaca durante o exame de elastografia. Porém, a mediana (IQR) dos níveis de ALT dos indivíduos foi 57 U/L (36-95) e oito pacientes apresentavam  $ALT > 3$  x limite superior da normalidade. Além disso, jejum de três horas para a realização da elastografia hepática foi instituído de forma sistemática somente a partir de 2014. Em contrapartida, os estágios de fibrose podem estar subestimados pela análise histológica da biópsia hepática, especialmente na presença de fragmentos com tamanho não adequado. Bedossa e cols. estadiaram a fibrose hepática por avaliação histológica semiquantitativa (METAVIR) e quantificaram o percentual de fibrose por imagens digitalizadas de peças cirúrgicas de hepatectomias parciais de pacientes monoinfectados pelo HCV. Posteriormente, os autores criaram biópsias virtuais de

tamanhos distintos e de regiões da peça cirúrgica selecionadas aleatoriamente. Os autores observaram até 45% de variabilidade na quantificação da fibrose hepática em fragmento considerados de tamanho excelente (25mm de extensão) (74). Colloredo e cols. confirmaram que a subestimação da fibrose hepática está diretamente relacionada com a redução da extensão e calibre do fragmento de biópsia hepática (124). As hipóteses de que a biópsia hepática corresponde a um padrão-ouro imperfeito foi avaliada por estudo que incluiu 1289 pacientes infectados pelo HCV e utilizou uma metodologia sem padrão-ouro (análise de classes latentes). A sensibilidade da biópsia hepática reduziu de 100% (quando considerada padrão-ouro) para 63% e 51% na análise de classes latentes para o diagnóstico de fibrose avançada e cirrose hepática, respectivamente (125).

Pontos de corte de métodos não invasivos para estadiamento da fibrose hepática são definidos de forma artificial, não lineares e parametrados pelo resultado da análise histológica do fragmento de biópsia hepática. A definição de pontos de corte de testes diagnósticos são dependentes das características e prevalência da fibrose na população estudada. A avaliação do desempenho diagnóstico de teste não invasivo utilizando AUROC e, conseqüentemente, a definição dos pontos de corte podem ser limitadas por alguns fatores: (i) a biópsia hepática é um padrão-ouro imperfeito; (ii) resultado da biópsia hepática é uma variável ordinal (F0, F1, F2, F3 e F4) e não dicotômica (F0F1 vs F2F3F4 ou F0F1F2F3 vs F4); (iii) o impacto da prevalência da fibrose, chamado de “*spectrum-bias*” (121). Os pontos de corte para estadiamento da fibrose hepática utilizados no presente estudo foram definidos em uma amostra de 169 pacientes espanhóis coinfectados HIV-HCV(87). Estes pontos de corte são os mais frequentemente utilizados na pesquisa e manejo clínico dos pacientes coinfectados HIV-HCV. Além disso, entre os estudos que validaram a elastografia hepática utilizando a biópsia hepática como padrão-ouro, esses autores incluíram a maior amostra de pacientes com características sociodemográficas e clínicas semelhantes à nossa população [média de idade de 43 anos, com prevalência dos genótipos 1 (61%) e 3 (19%)].

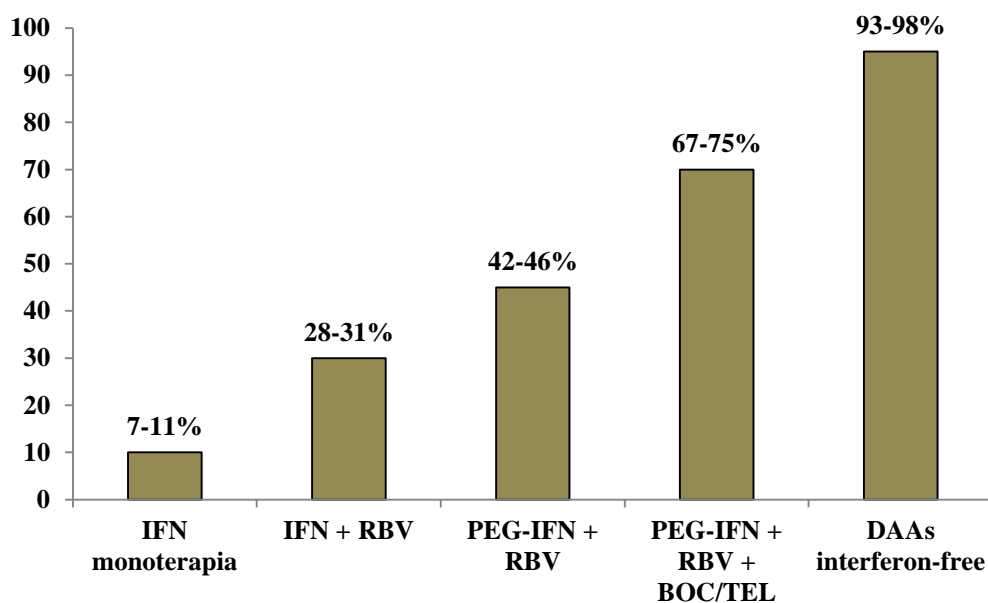
Considerando os biomarcadores sorológicos, a prevalência da fibrose significativa foi reduzida para 20% no presente estudo. Esse fato pode ser explicado pela menor sensibilidade dos testes sorológicos em comparação com a elastografia hepática. Prevalências semelhantes de fibrose hepática definida por biomarcadores sorológicos foram reportados em estudos com pacientes coinfectados HIV-HCV na Ásia. Avihingsanon e cols. reportaram prevalência de fibrose hepática significativa em torno de 70% definida pela elastografia hepática ( $\geq 7,2$  kPa). Porém, apenas 27% e 22% dos

130 pacientes coinfectados HIV-HCV apresentavam  $APRI \geq 1,5$  e  $FIB-4 \geq 3,25$ , respectivamente(120). Apesar da ausência do estadiamento da fibrose por elastografia hepática, Xie e cols. descreveram prevalência em torno de 17% em 161 pacientes coinfectados HIV-HCV ( $APRI \geq 1,5 = 17,5\%$  e  $FIB-4 \geq 3,25 = 17,3\%$ ) (69). Esses resultados estão em acordo com a baixa correlação e concordância entre a elastografia hepática e biomarcadores sorológicos descritas no presente estudo. Apesar da baixa concordância entre elastografia e biomarcadores sorológicos no presente estudo, níveis elevados dos biomarcadores ( $FIB-4 \geq 3,25$  ou  $APRI \geq 1,5$ ) foram significativamente associados [OR=14,80 (IC 95%: 1,89-116,13),  $p=0,010$ ] com presença de fibrose definida por elastografia hepática. Esses resultados validaram estudos prévios [ $FIB-4 \geq 1,45$ ; OR=4,55 (1,92-10,76),  $p=0,001$ ] na avaliação simultânea por biomarcadores e elastografia em coinfectados HIV-HCV (120). Os biomarcadores sorológicos que utilizam transaminases como parâmetros das suas fórmulas podem superestimar a fibrose hepática na presença de atividade necroinflamatória acentuada (126).

### 6.3) Resposta virológica sustentada e tratamento anti-viral do HCV

O tratamento da hepatite crônica C apresentou grande evolução nos últimos 30 anos. No início da década de 90, apenas cerca de 10-20% dos pacientes tratados com interferon (IFN) convencional em monoterapia atingiam resposta virológica sustentada (RVS), caracterizada pela erradicação do HCV. Foi observada uma elevação significativa da taxa de RVS com a associação da ribavirina (RBV) e a incorporação da molécula de polietilenoglicol ao interferon (PEG-IFN) (127). A taxa de RVS ainda apresentou melhora significativa com a associação dos inibidores de protease de primeira geração (boceprevir e telaprevir) em 2010-2011 (128,129). Porém, taxas de RVS subótimas, uso de 10-15 pílulas por dia e alta prevalência de efeitos colaterais adversos ainda eram limitantes ao tratamento do HCV com PEG-IFN/RBV/Boceprevir ou Telaprevir. Recentemente, o desenvolvimento de novas drogas e incorporação do tratamento “interferon-free” (totalmente oral) pela associação de DAAs de ação terapêutica em sítios protéicos distintos do HCV (inibidores de protease de segunda geração, inibidores de NS5A ou NS5B) aumentou a taxa de RVS para próximo de 100% (130).

**Figura 10.** Taxas de resposta virológica sustentada (RVS) com os diferentes tratamentos antivirais do HCV (adaptado de (131)).



Nos pacientes coinfetados, também foi observado um expressivo avanço das taxas de RVS, de acordo com os esquemas terapêuticos do HCV nas últimas décadas. A substituição do IFN convencional pelo PEG-IFN implicou no aumento da taxa de RVS (27 vs 12%,  $p=0,03$ ) (132). Apesar dos efeitos adversos, a incorporação dos inibidores de protease de segunda geração também foi relacionada com melhora significativa na RVS dos indivíduos coinfetados HIV-HCV (133). Finalmente, os esquemas ‘interferon-free’ também foram validados nesta população específica, com taxas de RVS superiores a 90-95% (134,135), sendo amplamente indicados no tratamento de pacientes coinfetados HIV-HCV (136).

Segundo as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil até 2015, a indicação do tratamento (com esquemas baseados em IFN/PEG-IFN) nos pacientes coinfetados HIV-HCV estava vinculada à presença de fibrose hepática significativa ( $F \geq 2$ ) pela biópsia hepática. A partir de 2015, a elastografia hepática e biomarcadores sorológicos (APRI e FIB-4) foram incorporados como métodos não invasivos para o estadiamento da fibrose e indicação de tratamento em pacientes HCV monoinfetados. Além disso, algumas das novas moléculas, como Sofosbuvir (SOF), Daclastavir (DCL) e Simeprevir (SIM) foram incorporadas pelo PCDT HCV 2015 para tratamento da hepatite C com esquemas

“interferon-free”. O tratamento com estas drogas está recomendado em pacientes monoinfectados com fibrose avançada (METAVIR F3 ou F4) e grupos especiais de pacientes, como aqueles com manifestações extra-hepáticas da doença e coinfectados pelo HIV. Segundo o PCDT HCV 2015, pacientes monoinfectados pelo HCV do genótipo 1 podem ser tratados por SOF/DCL ou SOF/SIM por 12 semanas. Já os pacientes com genótipo 2 devem seguir o esquema com SOF/ribavirina pelo mesmo período. No genótipo 3 pode ser utilizado o esquema de SOF/DCL por 12 semanas se o uso do interferon peguilhado estiver contraindicado (PCDT 2015) (23).

No presente estudo, a ausência de RVS foi associada significativamente com maior risco para presença de fibrose hepática significativa [OR=3,86 (1,22-12,23)] em modelo multivariado ajustado para idade, sexo e tempo de diagnóstico de HCV. Esse resultado confirma estudos prévios. Apesar do efeito protetor da RVS, apenas 45% (n=48/107) dos pacientes incluídos no nosso estudo foram tratados previamente à realização do primeiro exame de elastografia hepática. A grande maioria dos pacientes (88%) recebeu tratamento com PEG-IFN/RBV. A baixa proporção de pacientes tratados no nosso estudo pode ser explicada pela avaliação da prevalência da fibrose no primeiro exame de elastografia a partir de março de 2012. Além disso, a elastografia hepática foi incorporada pelo Ministério da Saúde para indicação terapêutica apenas em 2015. Portanto, muitos tratamentos antivirais podem ter sido indicados a partir do primeiro exame de elastografia hepática. Provavelmente, os tratamentos eram subindicados até 2015 devido à necessidade de comprovação da fibrose por biópsia hepática, alta prevalência de efeitos adversos e baixa proporção de RVS por esquemas terapêuticos baseados em IFN/PEG-IFN nos pacientes coinfectados HIV-HCV. Porém, a análise do acesso ao tratamento antiviral para HCV de todos os pacientes coinfectados HIV-HCV em acompanhamento regular no INI/FIOCRUZ (n=158) demonstrou proporção semelhantes de pacientes tratados (n=70/158 – 44%) com qualquer esquema terapêutico. Se considerarmos os tratamentos solicitados em 2016 nos pacientes virgens de tratamento e ainda não realizados, o total de 83 (53%) pacientes coinfectados HIV-HCV teriam acesso ao tratamento antiviral. Portanto, metade dos pacientes acompanhados no INI/FIOCRUZ não teve acesso ao tratamento antiviral até novembro de 2016. Nossos resultados contrastam com dados de coortes internacionais que descreveram aumento na indicação de tratamento antiviral de 12% a 55% entre 2000 e 2012 (137).

Atualmente, pacientes coinfectados HIV-HCV podem ter acesso ao tratamento oral com DAAs independentemente do grau de fibrose hepática, com taxas de RVS

próximas de 100%, contribuindo para a erradicação e redução da transmissão do HCV. Ausência de fibrose significativa em métodos não invasivos, falta de experiência no manejo das novas drogas pelos médicos, recusa do paciente ou dificuldade de acesso ao medicamento pelo sistema de saúde são possíveis hipóteses para o não tratamento dos pacientes. A maioria dos pacientes está disposta a erradicar o HCV. Além disso, a ausência de efeitos adversos e a facilidade posológica para tratamento curto (geralmente 12 semanas) com DAAs facilitam o tratamento do HCV por generalistas, infectologistas e hepatologistas. O tratamento antiviral pode ser retardado pela ausência de fibrose na elastografia hepática (não urgência na indicação pelos médicos) e/ou dificuldade de acesso real à medicação. Atualmente, no estado do Rio de Janeiro, as novas drogas são liberadas por uma farmácia central após verificação de diversos pré-requisitos e resultados de exames realizados nos últimos 90 dias.

#### 6.4) Limites do estudo

A ausência do estadiamento da fibrose por biópsia hepática e a quantificação do consumo alcóolico podem ser considerados os maiores limites do presente estudo. A biópsia hepática é um método doloroso, invasivo e pode estar associada a complicações (111). Segundo o protocolo de diretrizes para tratamento da hepatite C (98) do Ministério da Saúde do Brasil, os pacientes coinfectados HIV-HCV podem ser tratados com as novas drogas (DAAs) antivirais independentemente do grau de fibrose. Portanto, nesta população especial, o estadiamento da fibrose hepática poderia acrescentar a informação sobre a necessidade de rastreamento de hipertensão portal e carcinoma hepatocelular, mas não implica na indicação formal do tratamento antiviral.

Njeil e cols. descreveram, através de revisão sistemática, a acurácia satisfatória da elastografia hepática por FibroScan® em pacientes coinfectados HIV-HCV, corroborando a utilização deste método para o estadiamento da fibrose nesta população (138). O resultado da elastografia hepática em associação com a contagem de plaquetas podem ser utilizados para a indicação do rastreamento de varizes de esôfago, marcador de hipertensão portal. Segundo o consenso de Baveno VI, pacientes com doença hepática crônica que apresentem EHT < 20 kPa e plaquetas > 150 x 10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup> apresentam risco muito baixo de presença de hipertensão portal, logo, a realização de endoscopia digestiva alta para pesquisa de varizes de esôfago poderia ser evitada (139). Tal recomendação foi validada em pacientes monoinfectados pelo HCV inicialmente em amostra limitada no

Brasil (140) e posteriormente em estudo internacional (141). Além da utilização da elastografia hepática para estadiamento e diagnóstico de hipertensão portal, o método pode fornecer informações na predição de complicações hepáticas e mortalidade global de pacientes coinfectados HIV-HCV (62).

Temos ciência que o consumo abusivo de álcool é um fator determinante no desenvolvimento e progressão da fibrose hepática (142). O consumo de álcool deveria ser avaliado por escores ou escalas validadas como *AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)* (143). Porém, trata-se de um estudo retrospectivo onde a quantificação do consumo alcóolico não foi realizada de forma sistemática nas consultas médicas dos pacientes incluídos, impossibilitando a avaliação do impacto desta variável na presença de fibrose. A ausência do estadiamento em cerca de 35-40% dos pacientes coinfectados HIV-HCV acompanhados regularmente na coorte do INI/FIOCRUZ entre 2012 e 2016 pode corresponder a crítica deste estudo por viés de seleção. Os pacientes coinfectados HIV-HCV acompanhados no INI/FIOCRUZ têm acesso ao exame de elastografia transitória desde 2012. Talvez os pacientes mais graves tenham sido aqueles encaminhados para estadiamento pela elastografia hepática. A possibilidade do tratamento de pacientes coinfectados HIV-HCV com DAAs sem estadiamento prévio da doença hepática desde julho de 2015 pode ter influenciado na ausência da realização da elastografia. Além disso, nesse contexto, a realização da biópsia poderia ser considerada anti-ética.

### 6.5) Pontos fortes do estudo

A estimativa da prevalência da coinfecção pelo HCV em infectados pelo HIV acompanhados há mais de 20 anos em centro de referência para tratamento e prevenção do HIV na cidade do Rio de Janeiro e a utilização da detecção do HCV-RNA como definição de coinfecção pelo HCV representam pontos fortes do estudo. A coorte do INI/FIOCRUZ é composta por mais de 6000 pacientes infectados pelo HIV acompanhados desde a década de 90 com dados informatizados por equipe treinada. Além disso, 4443 pacientes encontravam-se em acompanhamento regular em março de 2012, permitindo a estimativa da prevalência da coinfecção pelo HCV em amostra representativa de pacientes infectados pelo HIV. A utilização da detecção do material genético do HCV (HCV-RNA pelo método de PCR) para estimar a prevalência da infecção pelo HCV evitou a potencial superestimação desta prevalência com o uso da

sorologia anti-HCV.



## 7) CONCLUSÃO

A estimativa da prevalência e identificação de fatores associados com a coinfeção pelo HCV e a presença de fibrose hepática constituem pontos fundamentais para implementação de estratégias de saúde pública para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento de complicações em indivíduos infectados pelo HIV. A promoção de saúde nos pacientes infectados pelo HIV resulta em melhor qualidade de vida. Estudos epidemiológicos permitem a identificação de fatores de risco associados ao desfecho de interesse e auxiliam na formulação de programas preventivos para redução da sua incidência.

No presente estudo, a coinfeção pelo HCV estava presente em 4% dos pacientes infectados pelo HIV acompanhados regularmente em centro de referência de tratamento do HIV na cidade do Rio de Janeiro. O uso de drogas injetáveis e maior tempo de infecção pelo HIV foram fatores independentemente associados com a presença de coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV. Usuários de drogas injetáveis apresentam um risco 17 vezes maior de coinfeção pelo HCV quando comparado com não usuários. Além disso, o risco de infecção pelo HCV aumenta em 6% a cada ano de infecção pelo HIV. Na nossa amostra, 67% dos pacientes coinfectados HIV-HCV apresentavam fibrose significativa (METAVIR  $F \geq 2$ ), considerando a elastografia hepática transitória. Ausência de erradicação do HCV, conhecida como resposta virológica sustentada, foi independentemente associada com presença de fibrose hepática. Esse resultado destaca a importância da erradicação do HCV na prevenção de complicações hepáticas em pacientes coinfectados HIV-HCV. Porém, apenas cerca de 45% dos pacientes acompanhados na nossa coorte obtiveram acesso efetivo a esquema terapêutico para tentativa de erradicação do HCV.

A coinfeção pelo HCV em indivíduos infectados pelo HIV permanece um problema maior de saúde pública. Políticas de saúde pública devem ser implantadas, especialmente entre usuários de drogas injetáveis, para redução da transmissão do HCV. A coinfeção HIV-HCV pode acarretar progressão da fibrose hepática com evolução para cirrose e suas complicações. A erradicação do HCV é peça fundamental para prevenção de desfechos graves. Atualmente, novos tratamentos antivirais para combate do HCV estão disponíveis e apresentam altas taxas de erradicação do vírus, podendo prevenir complicações hepáticas. Porém, novas estratégias precisam ser implementadas para aumentar o acesso dos pacientes ao tratamento adequado.

## 8) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNAIDS. How AIDS changed everything — MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response [Internet]. 2015 [citado 10 de outubro de 2016]. Disponível em: [www.unaids.org](http://www.unaids.org)
2. UNAIDS. Global AIDS Update 2016 [Internet]. 2016 [citado 15 de outubro de 2016]. Disponível em: [www.unaids.org](http://www.unaids.org)
3. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* [Internet]. julho de 2016 [citado 31 de julho de 2016]; Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616305797>
4. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Aids e DST [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; 2015. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim\\_aids\\_11\\_2015\\_web\\_pdf\\_19105.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf)
5. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. janeiro de 2009;29 Suppl 1:74–81.
6. Ferreira PRA, da Silva MH, Brandão-Melo CE, Rezende RE, Gonzalez M, Reuter T, et al. The clinical effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients in Brazil: a multicentric study. *Braz J Infect Dis*. janeiro de 2015;19(1):15–22.
7. Lewden C, Ch??ne G, Morlat P, Raf&filig; F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-Infected Adults With a CD4 Cell Count Greater Than 500 Cells/mm<sup>3</sup> on Long-Term Combination Antiretroviral Therapy Reach Same Mortality Rates as the General Population: JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. julho de 2007 [citado 23 de agosto de 2016];PAP. Disponível em: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-900000000-99697>
8. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL. Hepatitis C Virus Infection as an Opportunistic Disease in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. abril de 2000;30(s1):S77–84.
9. Heffler S, Smith S, Keehan S, Clemens MK, Won G, Zezza M. Health spending projections for 2002-2012. *Health Aff Proj Hope*. junho de 2003;Suppl Web Exclusives:W3-54–65.
10. Mokdad AH, Jaber S, Aziz MIA, AlBuhairan F, AlGhaithi A, AlHamad NM, et al. The state of health in the Arab world, 1990-2010: an analysis of the burden of diseases, injuries, and risk factors. *Lancet Lond Engl*. 25 de janeiro de 2014;383(9914):309–20.

11. Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DVG, Velasque L, Moreira RI, et al. Changing Mortality Profile among HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to Non-AIDS Related Conditions in the HAART Era. Yazdanpanah Y, organizador. PLoS ONE. 5 de abril de 2013;8(4):e59768.
12. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *The Lancet*. julho de 2014;384(9939):241–8.
13. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *The Lancet*. novembro de 2000;356(9244):1800–5.
14. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 15 de setembro de 2005;192(6):992–1002.
15. Peters MG. End-stage liver disease in HIV disease. *Top HIV Med Publ Int AIDS Soc USA*. outubro de 2009;17(4):124–8.
16. Verma S, Wang C-H, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do Type and Duration of Antiretroviral Therapy Attenuate Liver Fibrosis in HIV--Hepatitis C Virus--Coinfected Patients? *Clin Infect Dis*. 15 de janeiro de 2006;42(2):262–70.
17. Vogel M, Deterding K, Wiegand J, Grüner NH, Baumgarten A, Jung MC, et al. Initial Presentation of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection among HIV–Negative and HIV - Positive Individuals—Experience from 2 Large German Networks on the Study of Acute HCV Infection. *Clin Infect Dis*. 15 de julho de 2009;49(2):317–9.
18. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. julho de 2016;16(7):797–808.
19. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin, Christoph, Wedemeyer H. Hepatology 2016 - 7th Edition [Internet]. 2016 [citado 28 de agosto de 2016]. 356 p. Disponível em: <http://www.hepatologytextbook.com/download/hepatology2016.pdf>
20. Fierer DS, Dieterich DT, Fiel MI, Branch AD, Marks KM, Fusco DN, et al. Rapid Progression to Decompensated Cirrhosis, Liver Transplant, and Death in HIV-Infected Men After Primary Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 1º de abril de 2013;56(7):1038–43.
21. Stasi C. Non-invasive assessment of liver fibrosis: Between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1711.

22. Imran M, Manzoor S, Ashraf J, Khalid M, Tariq M, Khaliq HM, et al. Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection. *Virol J*. 1º de outubro de 2013;10:299.
23. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.; 2015.
24. Castro RS e, Tavares AP. Tratamento Convencional da HCV Crônica: Esquemas Terapêuticos Correntes - Efeitos Colaterais e seu Manejo. In: Tratado de hepatites virais e doenças associadas. 3º ed São Paulo: Atheneu; 2013.
25. 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*. 21 de abril de 1989;244(4902):359–62.
26. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879–88.
27. Andrieux-Meyer I, Cohn J, de Araújo ESA, Hamid SS. Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs. *Lancet Glob Health*. novembro de 2015;3(11):e676–7.
28. UNAIDS. AIDS by the numbers; 2015. [Internet]. 2015 [citado 2 de março de 2016]. Disponível em: [www.unaids.gov](http://www.unaids.gov)
29. Mohamed AA. Hepatitis C virus: A global view. *World J Hepatol*. 2015;7(26):2676.
30. Knipe DM, Howley PM, organizadores. *Fields virology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2013. 2 p.
31. Abrantes J, Torres DS, de Mello CEB. Patients with hepatitis C infection and normal liver function: an evaluation of cognitive function. *Postgrad Med J*. agosto de 2013;89(1054):433–9.
32. Vigani AG, Pavan MH, Tozzo R, Gonçalves ES, Feltrin A, Fais VC, et al. Comparative study of patients with chronic hepatitis C virus infection due to genotypes 1 and 3 referred for treatment in southeast Brazil. *BMC Infect Dis* [Internet]. dezembro de 2008 [citado 15 de dezembro de 2016];8(1). Disponível em: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-8-164>
33. Hoffman C, Rockstroh J. HIV 2015/16 [Internet]. 2015. 776 p. Disponível em: <https://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hiv-2015-16-complete.pdf>

34. Mastroianni C, Lichtner M, Mascia C, Zuccalà P, Vullo V. Molecular Mechanisms of Liver Fibrosis in HIV/HCV Coinfection. *Int J Mol Sci.* 26 de maio de 2014;15(6):9184–208.
35. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of Accelerated Fibrosis in HIV/HCV Co-infection. *J Infect Dis.* 15 de março de 2013;207(suppl 1):S13–8.
36. Kang W, Tong H-I, Sun Y, Lu Y. Hepatitis C virus infection in patients with HIV-1: epidemiology, natural history and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* março de 2014;8(3):247–66.
37. CDC. HCV FAQs for Health Professionals | Division of Viral Hepatitis | CDC [Internet]. 2016 [citado 11 de dezembro de 2016]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/HCVfaq.htm>
38. Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso RMA, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. dezembro de 2013 [citado 15 de dezembro de 2016];13(1). Disponível em: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-60>
39. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais; ano V, vol 01. Brasília, DF: Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; 2016. [Internet]. 2016. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59121/boletim\\_hepatites\\_05\\_08\\_2016\\_pdf\\_96185.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59121/boletim_hepatites_05_08_2016_pdf_96185.pdf)
40. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais Ano IV- nº 1 [Internet]. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; 2015. Disponível em: [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br)
41. Castro R, Perazzo H, Grinsztejn B, Veloso VG, Hyde C. Chronic Hepatitis C: An Overview of Evidence on Epidemiology and Management from a Brazilian Perspective. *Int J Hepatol.* 2015;2015:1–10.
42. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *J Hepatol.* novembro de 2014;61(1):S3–13.
43. Jones DM, McLauchlan J. Hepatitis C Virus: Assembly and Release of Virus Particles. *J Biol Chem.* 23 de julho de 2010;285(30):22733–9.
44. Strauss E. História Natural da Hepatite C - Fatores de Progressão. Avaliação Prognóstica da Hepatite C Crônica. In: *Tratado de hepatites virais e doenças associadas.* São Paulo: Atheneu; 2013.
45. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatol Baltim Md.* março de 1997;25(3):754–8.

46. Lee M-H, Yang H-I, Yuan Y, L'Italien G, Chen C-J. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 28 de julho de 2014;20(28):9270–80.
47. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *J Hepatol*. junho de 2009;50(6):1142–54.
48. Rockstroh J. New HCV three drug regimens on their way: what do they promise? And what do clinicians need to look out for under DAA combination therapy and beyond SVR? [Internet]. Boston; 2016. Disponível em: [http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD\\_138.htm](http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_138.htm)
49. AASLD-IDSAs. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. 2016 [citado 15 de dezembro de 2016]. Disponível em: <http://www.hcvguidelines.org/>
50. Focaccia R. Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas. 3a ed. Vol. Único. São Paulo: Atheneu; 2013. 1282 p.
51. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology* 2014 [Internet]. 5th ed. Germany: Druckhaus Süd; 2014. Disponível em: <http://pdf.flyingpublisher.com/Hepatology2014.pdf>
52. Bichoupan K, Dieterich DT, Martel-Laferrrière V. HIV-hepatitis C virus co-infection in the era of direct-acting antivirals. *Curr HIV/AIDS Rep*. setembro de 2014;11(3):241–9.
53. Molina J-M, Orkin C, Iser DM, Zamora F-X, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 21 de março de 2015;385(9973):1098–106.
54. Rodriguez-Torres M, Gaggar A, Shen G, Kirby B, Svarovskaia E, Brainard D, et al. Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de abril de 2015;68(5):543–9.
55. Liang TJ, Ghany MG. Therapy of Hepatitis C - Back to the Future. *N Engl J Med*. 22 de maio de 2014;370:2043–7.
56. Benedito J, Simal S, Clemente G, Mulet A. Manchego cheese texture evaluation by ultrasonics and surface probes. *Int Dairy J*. maio de 2006;16(5):431–8.
57. Mauss. *Hepatology* 2015 - 6th Edition. 2015.
58. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-

- coinfectado patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol.* janeiro de 2006;44(1):47–55.
59. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *The Lancet.* novembro de 2003;362(9397):1708–13.
  60. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções [Internet]. Brasília, DF; 2011. 103 p. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/49960/protocolo\\_hepatitec\\_marc\\_pdf\\_29595.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/49960/protocolo_hepatitec_marc_pdf_29595.pdf)
  61. Sulkowski MS, Benhamou Y. Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfectado patients. *J Viral Hepat.* junho de 2007;14(6):371–86.
  62. Fernández-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sánchez-Parra C, de Mendoza C, et al. Liver fibrosis progression in HIV–HCV-coinfectado patients treated with distinct antiretroviral drugs and impact of peginterferon-ribavirin therapy. *Antivir Ther.* 2013;19(3):287–92.
  63. Ministério da Saúde. Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C [Internet]. Brasília; 2012. Report No.: 01. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/27/Boceprevir-Telaprevir-final.pdf>
  64. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Ministério da Saúde; 2015.
  65. Tizzot MR, Grisbach C, Beltrame MH, Messias-Reason IJ de T. Seroprevalence of HCV markers among HIV infected patients from Curitiba and metropolitan region. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. fevereiro de 2016;62(1):65–71.
  66. Moreira M, Ramos A, Netto EM, Brites C. Characteristics of co-infections by HCV and HBV among Brazilian patients infected by HIV-1 and/or HTLV-1. *Braz J Infect Dis.* novembro de 2013;17(6):661–6.
  67. Agyeman AA, Ofori-Asenso R, Mprah A, Ashiagbor G. Epidemiology of hepatitis C virus in Ghana: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. dezembro de 2016 [citado 15 de dezembro de 2016];16(1). Disponível em: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1708-7>
  68. Puglia M, Stasi C, Da Frè M, Voller F. Prevalence and characteristics of HIV/HSV and HIV/HCV coinfections in Tuscany. *Braz J Infect Dis.* julho de 2016;20(4):330–4.

69. Xie J, Han Y, Qiu Z, Li Y, Li Y, Song X, et al. Prevalence of hepatitis B and C viruses in HIV-positive patients in China: a cross-sectional study. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20659.
70. Grzeszczuk A, Wandalowicz AD, Jaroszewicz J, Flisiak R. Prevalence and Risk Factors of HCV/HIV Co-Infection and HCV Genotype Distribution in North-Eastern Poland. *Hepat Mon [Internet]*. 22 de julho de 2015 [citado 15 de dezembro de 2016];15(7). Disponível em: [http://www.hepatmon.com/?page=article&article\\_id=27740](http://www.hepatmon.com/?page=article&article_id=27740)
71. Atrah HI, Hutchinson F, Gough D, Ala FA, Ahmed MM. Hepatitis C virus seroconversion rate in established blood donors. *J Med Virol.* agosto de 1995;46(4):329–33.
72. Jordan AE, Perlman DC, Neurer J, Smith DJ, Des Jarlais DC, Hagan H. Prevalence of hepatitis C virus infection among HIV+ men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS.* 28 de janeiro de 2016;
73. Almpanis Z. Evaluation of liver fibrosis: “Something old, something new...”. *Ann Gastroenterol [Internet]*. 2016 [citado 15 de dezembro de 2016]; Disponível em: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2016/ev-05-2016-09-AG2632-0046.pdf>
74. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology Baltim Md.* dezembro de 2003;38(6):1449–57.
75. Poynard T, Morra R, Ingiliz P, Imbert-Bismut F, Thabut D, Messous D, et al. Assessment of liver fibrosis: noninvasive means. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* outubro de 2008;14(4):163–73.
76. Li Vecchi V. Transient elastography: A non-invasive tool for assessing liver fibrosis in HIV/HCV patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(41):5225.
77. Mehta SH, Buckle GC. Assessment of liver disease (noninvasive methods). *Curr Opin HIV AIDS.* novembro de 2011;6(6):465–71.
78. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* setembro de 2013;33(8):1138–47.
79. Benedito J, Carcel JA, Sanjuan N, Mulet A. Use of ultrasound to assess Cheddar cheese characteristics. *Ultrasonics.* março de 2000;38(1–8):727–30.
80. Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Castro Alvarez JM, Bellón JM, Ramírez M, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat.* abril de 2010;17(4):280–6.



81. Mosby's Medical Dictionary. In: Mosby's Medical Dictionary [Internet]. 8º ed 2009 [citado 2 de maio de 2016]. Disponível em: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/pulse-echo+ultrasound>
82. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* dezembro de 2003;29(12):1705-13.
83. Cadranel J-F, Rufat P, Degos F, for the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey. *Hepatology.* setembro de 2000;32(3):477-81.
84. Robert M, Sofair AN, Thomas A, Bell B, Bialek S, Corless C, et al. A Comparison of Hepatopathologists' and Community Pathologists' Review of Liver Biopsy Specimens From Patients With Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* março de 2009;7(3):335-8.
85. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology.* março de 2009;49(3):1017-44.
86. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol.* setembro de 2008;32(6 Suppl 1):58-67.
87. Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutierrez-Valencia A, Gonzalez-Serrano M, Merino D, et al. The Use of Transient Elastometry for Assessing Liver Fibrosis in Patients with HIV and Hepatitis C Virus Coinfection. *Clin Infect Dis.* 15 de outubro de 2007;45(8):969-74.
88. Perazzo H, Fernandes FF, Soares JC, Fittipaldi J, Cardoso SW, Grinsztejn B, et al. Learning curve and intra/interobserver agreement of transient elastography in chronic hepatitis C patients with or without HIV co-infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* fevereiro de 2016;40(1):73-82.
89. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int.* novembro de 2009;29(10):1500-6.
90. Holmberg SD, Lu M, Rupp LB, Lamerato LE, Moorman AC, Vijayadeva V, et al. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* julho de 2013;57(2):240-6.
91. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* agosto de 2003;38(2):518-26.
92. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatol Baltim Md.* julho de 2007;46(1):32-6.

93. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *The Lancet*. março de 2015;385(9973):1124–35.
94. The Washington Post. [https://www.washingtonpost.com/national/health-science/medicare-spent-45-billion-on-new-hepatitis-c-drugs-last-year-data-shows/2015/03/29/66952dde-d32a-11e4-a62f-ee745911a4ff\\_%20story.html](https://www.washingtonpost.com/national/health-science/medicare-spent-45-billion-on-new-hepatitis-c-drugs-last-year-data-shows/2015/03/29/66952dde-d32a-11e4-a62f-ee745911a4ff_%20story.html) [Internet]. 2015 [citado 11 de dezembro de 2016]. Disponível em: [https://www.washingtonpost.com/national/health-science/medicare-spent-45-billion-on-new-hepatitis-c-drugs-last-year-data-shows/2015/03/29/66952dde-d32a-11e4-a62f-ee745911a4ff\\_%20story.html](https://www.washingtonpost.com/national/health-science/medicare-spent-45-billion-on-new-hepatitis-c-drugs-last-year-data-shows/2015/03/29/66952dde-d32a-11e4-a62f-ee745911a4ff_%20story.html)
95. Le Monde. Accord sur le prix très élevé d'un traitement innovant contre l'hépatite C [Internet]. *Le Monde.fr*. 2015 [citado 11 de dezembro de 2015]. Disponível em: [http://www.lemonde.fr/sante/article/2014/11/20/hepatite-c-accord-sur-le-prix-du-sovaldi-en-france\\_4526251\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2014/11/20/hepatite-c-accord-sur-le-prix-du-sovaldi-en-france_4526251_1651302.html)
96. Zhang S, Bastian ND, Griffin PM. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based treatments for chronic hepatitis C in the US. *BMC Gastroenterol*. 5 de agosto de 2015;15:98.
97. Gissel C, Götz G, Mahlich J, Repp H. Cost-effectiveness of Interferon-free therapy for Hepatitis C in Germany - an application of the efficiency frontier approach. *BMC Infect Dis* [Internet]. dezembro de 2015 [citado 15 de dezembro de 2016];15(1). Disponível em: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1048-z>
98. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções - Relatório de Recomendação [Internet]. Brasil; 2015 [citado 11 de dezembro de 2016]. Disponível em: [www.conitec.gov.br](http://www.conitec.gov.br)
99. Bastos LFCS. PAHO WHO | Mais de um milhão de pessoas recebem tratamento com medicamentos de alta eficácia para hepatite C [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2016 [citado 11 de dezembro de 2016]. Disponível em: [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5278%3Amais-de-um-milhao-de-pessoas-sao-tratadas-com-medicamentos-altamente-eficazes-para-hepatite-c&catid=1272%3Anoticiasdtent&Itemid=816](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5278%3Amais-de-um-milhao-de-pessoas-sao-tratadas-com-medicamentos-altamente-eficazes-para-hepatite-c&catid=1272%3Anoticiasdtent&Itemid=816)
100. OMS. Global report on access to hepatitis C treatment – Focus on overcoming barriers | HESP News Briefing – RSS feeds [Internet]. 2016 [citado 11 de dezembro de 2016]. Disponível em: <http://hesp-news.org/2016/11/09/global-report-on-access-to-hepatitis-c-treatment-focus-on-overcoming-barriers/>
101. Fiocruz. Fiocruz firma parceria para medicamento contra hepatite C [Internet]. Fiocruz. 2016 [citado 11 de dezembro de 2016]. Disponível em:

<http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/fiocruz-firma-parceria-para-medicamento-contr-hepatite-c>

102. Bersoff-Matcha S, Cao K, Jason M. The Liver Meeting 2016 Hep C Abstract Highlights (Part2) [Internet]. Hepatitis C Treatment Information Project. 2016 [citado 17 de dezembro de 2016]. Disponível em: <http://www.hepctip.ca/drug-pipeline-2/2016-hep-c-abstract-highlights-part2/>
103. Bruno. Summary for AASLD 2016 for Hepatitis C: New HCV three drug regimens on their way: what do they promise? And what do clinicians need to look out for under DAA combination therapy and beyond SVR? [Internet]. 2016 [citado 15 de dezembro de 2016]. Disponível em: [http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD\\_138.htm](http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_138.htm)
104. Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* Baltim Md. março de 2010;51(3):828–35.
105. Castera L, Fornis X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. maio de 2008;48(5):835–47.
106. Poynard T, Ingiliz P, Elkrief L, Munteanu M, Lebray P, Morra R, et al. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PloS One*. 2008;3(12):e3857.
107. Poynard T, de Ledinghen V, Zarski J-P, Stanciu C, Munteanu M, Vergniol J, et al. FibroTest and Fibroscan performances revisited in patients with chronic hepatitis C. Impact of the spectrum effect and the applicability rate. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. novembro de 2011;35(11):720–30.
108. Chen Y, Shen C, Guha D, Ding M, Kulich S, Ashimkhanova A, et al. Identification of the transcripts associated with spontaneous HCV clearance in individuals co-infected with HIV and HCV. *BMC Infect Dis* [Internet]. dezembro de 2016 [citado 17 de dezembro de 2016];16(1). Disponível em: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-2044-7>
109. Kosack CS, Nick S. Evaluation of two rapid screening assays for detecting hepatitis C antibodies in resource-constrained settings. *Trop Med Int Health* TM IH. maio de 2016;21(5):603–9.
110. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1º de agosto de 2004;20(3):249–59.
111. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. novembro de 1990;99(5):1396–400.

112. Anania G, Gigante E, Piciucchi M, Pillozzi E, Pucci E, Pellicelli AM, et al. Liver biopsy: Analysis of results of two specialist teams. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 15 de maio de 2014;
113. D’Incao RB, Silva MCA da, Almeida PRL de, Renon VP, Tovo CV. Percutaneous liver biopsy--2 decades of experience in a public hospital in the South of Brazil. *Ann Hepatol*. dezembro de 2013;12(6):876–80.
114. Fernandes FF, Ferraz ML, Andrade LE, Dellavance A, Terra C, Pereira G, et al. Enhanced liver fibrosis panel as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Clin Gastroenterol*. março de 2015;49(3):235–41.
115. Castera L, Winnock M, Pambrun E, Paradis V, Perez P, Loko M-A, et al. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV Med*. janeiro de 2014;15(1):30–9.
116. Castera L, Winnock M, Pambrun E, Paradis V, Perez P, Loko M-A, et al. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV Med*. janeiro de 2014;15(1):30–9.
117. Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, et al. Assessment of Liver Fibrosis by Transient Elastography in Persons with Hepatitis C Virus Infection or HIV–Hepatitis C Virus Coinfection. *Clin Infect Dis*. abril de 2009;48(7):963–72.
118. Kliemann DA, Wolff FH, Tovo CV, Alencastro PR, Ikeda MLR, Brandão ABM, et al. Biochemical non-invasive assessment of liver fibrosis cannot replace biopsy in HIV-HCV coinfecting patients. *Ann Hepatol*. fevereiro de 2016;15(1):27–32.
119. Macías J, Recio E, Vispo E, Rivero A, López-Cortés LF, Ríos MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol*. dezembro de 2008;49(6):916–22.
120. Avihingsanon A, Jitmitraparp S, Tangkijvanich P, Ramautarsing RA, Apornpong T, Jirajariyavej S, et al. Advanced liver fibrosis by transient elastography, Fibrosis 4, and alanine aminotransferase/platelet ratio index among Asian hepatitis C with and without human immunodeficiency virus infection: Role of vitamin D levels: Predicting liver fibrosis in hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. setembro de 2014;29(9):1706–14.
121. Perazzo H, Veloso VG, Grinsztejn B, Hyde C, Castro R. Factors That Could Impact on Liver Fibrosis Staging by Transient Elastography. *Int J Hepatol*. 2015;2015:1–5.

122. Duymuş M, Menzilcioğlu MS, Gök M, Erdem A, Avcu S, Kırış A. The Availability of Strain Elastography in a Hydatid Cyst – Interobserver Study. *Pol J Radiol.* 1º de julho de 2016;81:310–6.
123. Perazzo H, Fernandes FF, Gomes A, Terra C, Perez RM, Figueiredo FAF. Interobserver variability in transient elastography analysis of patients with chronic hepatitis C. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* maio de 2015;35(5):1533–9.
124. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol.* agosto de 2003;39(2):239–44.
125. Poynard T, Lassailly G, Diaz E, Clement K, Caiazzo R, Tordjman J, et al. Performance of Biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in Patients with Severe Obesity: Meta Analysis of Individual Patient Data. Gluud LL, organizador. *PLoS ONE.* 14 de março de 2012;7(3):e30325.
126. Perazzo H, Pais R, Munteanu M, Ngo Y, Monneret D, Imbert-Bismut F, et al. Variability in definitions of transaminase upper limit of the normal impacts the APRI performance as a biomarker of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: “APRI c’est fini ?” *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* setembro de 2014;38(4):432–9.
127. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med.* 26 de setembro de 2002;347(13):975–82.
128. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med.* 23 de junho de 2011;364(25):2405–16.
129. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 31 de março de 2011;364(13):1195–206.
130. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol.* outubro de 2016;65(1 Suppl):S95–108.
131. Pawlotsky J-M, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol.* abril de 2015;62(1):S87–99.
132. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected Persons. *N Engl J Med.* 29 de julho de 2004;351(5):451–9.
133. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-

- blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. julho de 2013;13(7):597–605.
134. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 20 de agosto de 2015;373(8):705–13.
  135. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 20 de agosto de 2015;373(8):714–25.
  136. Wyles DL, Sulkowski MS, Dieterich D. Management of Hepatitis C/HIV Coinfection in the Era of Highly Effective Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de julho de 2016;63 Suppl 1:S3–11.
  137. Cotte L, Pugliese P, Valantin M-A, Cuzin L, Billaud E, Duvivier C, et al. Hepatitis C treatment initiation in HIV-HCV coinfecting patients. *BMC Infect Dis [Internet]*. dezembro de 2016 [citado 17 de dezembro de 2016];16(1). Disponível em: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1681-1>
  138. Njei B, McCarty TR, Luk J, Ewelukwa O, Ditah I, Lim JK. Use of transient elastography in patients with HIV-HCV coinfection: A systematic review and meta-analysis: Treatment using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*. outubro de 2016;31(10):1684–93.
  139. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. setembro de 2015;63(3):743–52.
  140. Perazzo H, Fernandes FF, Castro Filho EC, Perez RM. Points to be considered when using transient elastography for diagnosis of portal hypertension according to the Baveno's VI consensus. *J Hepatol*. outubro de 2015;63(4):1048–9.
  141. Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol*. novembro de 2016;65(5):899–905.
  142. Mankal PK, Abed J, Aristry JD, Munot K, Suneja U, Engelson ES, et al. Relative effects of heavy alcohol use and hepatitis C in decompensated chronic liver disease in a hospital inpatient population. *Am J Drug Alcohol Abuse*. março de 2015;41(2):177–82.
  143. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative

Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II.  
Addict Abingdon Engl. junho de 1993;88(6):791-804.

## **9) APÊNDICES**

Apêndice 01 – Nota Informativa Conjunta Nº 93/2015





MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – SVS  
DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS – DDAHV  
SAF Sul, Trecho 2, Ed. Premium, Torre I, Térreo, Sala 12  
CEP: 70.070-600 – Brasília - DF

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS – SCTIE  
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS – DAF  
Esplanada dos Ministérios, Ministério da Saúde - Bloco G, 8º andar, sala 837  
CEP: 70058-900 – Brasília - DF

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS – SCTIE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – DGITS  
Esplanada dos Ministérios - Bloco G, 8º andar, sala 853  
CEP 70.058 900 – Brasília - DF

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA  
SUPERINTENDÊNCIA DE CONTROLE, FISCALIZAÇÃO E MONITORAMENTO – SUCOM  
GERÊNCIA GERAL DE MONITORAMENTO DE PRODUTOS SUJEITOS À VIGILÂNCIA  
SANITÁRIA – GGMON  
Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) - Trecho 5, Área Especial 57  
CEP: 71205-050 – Brasília - DF

## **NOTA INFORMATIVA CONJUNTA Nº 93/2015 – DDAHV/SVS/MS, DAF/SCTIE/MS, DGITS/SCTIE/MS E GGMON/SUCOM/ANVISA**

Informa a respeito do fluxo para a dispensação e a farmacovigilância dos medicamentos de ação direta para o tratamento de hepatite C e coinfeções no Sistema Único de Saúde.

### **I – PROPÓSITO**

Considerando o registro e a incorporação dos novos medicamentos de ação direta contra o vírus da hepatite C para o tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), esta nota define os pré-requisitos da rede assistencial, os fluxos para solicitação e dispensação dos medicamentos, a forma de distribuição e as orientações relacionadas à farmacovigilância.

### **II – OS MEDICAMENTOS PARA HEPATITE C E COINFEÇÕES**

Os novos medicamentos de ação direta contra o vírus da hepatite C (HCV) integram a mais recente estratégia de tratamento desenvolvida para esse agravo. Os antivirais de ação direta são **daclatasvir (DAC)**, **simeprevir (SIM)** e **sofosbuvir (SOF)**. Esses medicamentos foram registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e incorporados ao SUS – Portaria SCTIE nº 29, de 22 de junho de 2015 – após a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), permitindo sua introdução na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e, conseqüentemente, no elenco de medicamentos do SUS. Os três medicamentos podem ser utilizados em associação com outros medicamentos já disponíveis para o tratamento da hepatite C e coinfeções – como alfafeinterferona (PEG-IFN), alfainterferona (IFN) e ribavirina (RIB).

A incorporação dos novos medicamentos não impede a conclusão de tratamentos iniciados com os medicamentos boceprevir (BOC) e telaprevir (TEL). Nesse sentido, o Ministério da Saúde garantirá a oferta desses medicamentos para a conclusão dos tratamentos. Todavia, os novos pacientes deverão ser tratados de acordo com as recomendações do novo *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas* (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções publicado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 37, de 24 de julho de 2015.

### III – RECOMENDAÇÕES DO NOVO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Os medicamentos de ação direta (DAC, SIM, SOF) foram incorporados para tratamento dos pacientes infectados cronicamente pelos genótipos 1 (um), 2 (dois), 3 (três) e 4 (quatro) do HCV, conforme designado no novo PCDT publicado pelo Ministério da Saúde.

As recomendações do novo PCDT contemplam o tratamento de pacientes com fibrose avançada (Metavir F3 ou F4), identificada por biópsia hepática, elastografia hepática, escore APRI >1,5 ou escore FIB4 > 3,25; fibrose moderada (Metavir F2) diagnosticada por biópsia hepática há mais de três anos; insuficiência hepática com ausência de carcinoma hepatocelular; coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV); pós-transplante de fígado e outros órgãos sólidos; presença de manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante; porfiria cutânea; líquen plano grave com envolvimento de mucosa; crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (olhos, pulmão, sistema nervoso periférico e central); glomerulonefrite; vasculites e poliarterite nodosa; sinais clínicos ou evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática (varizes de esôfago, ascite, alterações da morfologia hepática compatíveis com cirrose); púrpura trombocitopênica idiopática (PTI); linfoma; gamopatia monoclonal; mieloma múltiplo; e outras doenças hematológicas malignas e insuficiência renal crônica.

Além disso, o novo PCDT mantém o tratamento dos pacientes com infecção aguda pelo HCV com IFN alfa-2a ou alfa-2b por 24 semanas, associado ou não a RBV.

### IV – REDE ASSISTENCIAL

A rede assistencial dos serviços públicos que poderão iniciar o uso dos novos antivirais para o tratamento da hepatite C deve garantir a abordagem técnica adequada dos pacientes que irão realizar esse tratamento, tendo em vista as indicações citadas no tópico III desta Nota Informativa e eventual acompanhamento especializado em caso de severidade da doença ou de comorbidades de relevância clínica. Esses requisitos não se aplicam às unidades responsáveis pela dispensação do medicamento.

A rede assistencial com abordagem técnica adequada deverá idealmente apresentar:

- Equipe multiprofissional básica composta por ao menos um médico, um enfermeiro, um farmacêutico, um psicólogo e um assistente social;
- Fluxo estabelecido para a realização da carga viral do vírus da hepatite C (HCV-RNA quantitativo) – PCR em “tempo real” com limite de detecção  $\leq 12$  UI/mL – e correto monitoramento dos pacientes. O período entre a solicitação e a entrega do resultado do HCV-RNA quantitativo não deverá ser maior que 15 dias.
- Fluxo estabelecido para a solicitação do HCV-RNA quantitativo, com preenchimento adequado do Laudo Médico para Emissão de BPA-I – Carga Viral do Vírus da Hepatite C. O sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) é

alimentado com os dados constantes nas fichas de solicitação preenchidas por médicos, unidades de saúde e laboratórios componentes do SUS. São de vital importância o correto preenchimento dos dados do paciente e as justificativas de solicitação dos exames. Dessa forma, é possível garantir a confiabilidade das informações no sistema e a resposta adequada às demandas identificadas no SUS.

- Fluxo estabelecido para a realização de exames laboratoriais de monitoramento dos pacientes, conforme o novo PCDT. O período entre a solicitação e a entrega do resultado dos exames não deverá ser maior que 15 dias.
- Farmácia com disponibilidade para o adequado armazenamento e dispensação dos medicamentos daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, alfafeinterferona, alfainterferona e ribavirina.
- Diante da indicação de tratamento que inclua alfafeinterferona ou alfainterferona, a rede assistencial deverá dispor de farmácia com capacidade para o armazenamento de medicamentos termolábeis.
- Disponibilidade de profissional avaliador e autorizador para a correta execução das etapas do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

## V – SOLICITAÇÃO E DISPENSAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Todos os medicamentos para o tratamento da hepatite C estão no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), regulamentado pela Portaria GM/MS 1554, de 30 de julho de 2013 (disponível em [www.saude.gov.br/ceaf](http://www.saude.gov.br/ceaf)). Para a garantia do acesso a esses medicamentos, é fundamental a observância das regras de gestão desse Componente.

### 1. SOLICITAÇÃO

A solicitação dos medicamentos para o tratamento da hepatite C segue as normas definidas pela Portaria GM/MS nº 1.554/2013. Dentre os documentos necessários, destacam-se:

- Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- Cópia de documento de identificação (RG);
- Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido;
- Prescrição médica devidamente preenchida;
- Cópia do comprovante de residência (exceto para a população privada de liberdade e indígenas). Ressalta-se que, de acordo com a Lei nº 7.115, de 29 de agosto de 1983, uma simples declaração firmada pelo interessado ou responsável pode ser considerada como comprovante de residência.

Para a solicitação de medicamentos para hepatite C aguda (CID-10 B17.1), são necessários os seguintes exames:

- Dois exames de anti-HCV: realizados com intervalo de 90 dias e que evidenciem a soroconversão; ou
- Exames anti-HCV e HCV-RNA quantitativo: realizados até 90 dias após o início dos sintomas ou da data da exposição; e
- Teste  $\beta$ -HCG para mulheres em idade fértil: realizado até 15 dias antes da solicitação dos medicamentos;
- Hemograma completo, creatinina sérica, TSH e T4 livre realizados até três meses antes da solicitação dos medicamentos.

Para a solicitação dos medicamentos para a hepatite C crônica (CID-10 B18.2), são necessários os seguintes exames (para todos os pacientes):

- Exame anti-HCV reagente ou exame de HCV-RNA quantitativo há mais de seis meses;
- Exame de HCV-RNA quantitativo: realizado até três meses – idealmente 30 dias – antes da solicitação dos medicamentos;
- Genotipagem: realizado em qualquer momento;
- Eletrocardiograma: realizado até três meses antes da solicitação dos medicamentos;
- Teste  $\beta$ -HCG para mulheres em idade fértil: realizado até 15 dias antes da solicitação dos medicamentos;
- Relatório médico que comprove a indicação de tratamento, conforme definido no novo PCDT e no tópico III desta Nota Informativa;
- Hemograma completo, creatinina sérica, TSH e T4 livre para as terapias que incluam alfaferon: realizados até três meses antes da solicitação dos medicamentos.

## 2. COMPROVAÇÃO DA INDICAÇÃO DE TRATAMENTO

Os exames necessários que comprovem a indicação de tratamento da hepatite C crônica são apresentados conforme a situação clínica.

- Para os casos de fibrose hepática avançada:
  - Apresentação do cálculo dos escores APRI ou FIB4, acompanhado dos resultados dos exames AST, ALT e contagem de plaquetas até três meses antes da solicitação dos medicamentos; ou
  - Elastografia hepática com resultado em kPa, em qualquer momento; ou
  - Biópsia hepática com resultado Metavir F3 ou F4, em qualquer momento.
- Para os casos de paciente com METAVIR F2 há mais de três anos:
  - Biópsia hepática com resultado em Metavir F2 há mais de três anos.
- Para coinfeção HCV/HIV:
  - Número da ficha de notificação de Aids no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).
- Para os casos com evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática:
  - Ultrassonografia de abdome superior realizado até três meses antes da solicitação dos medicamentos;
  - Endoscopia Digestiva Alta com sinais sugestivos de cirrose hepática (varizes de esôfago), realizada em qualquer momento.
- Para manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa, linfoma, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas, pós-transplante de fígado, insuficiência hepática, glomerulonefrite, vasculites e poliarterite nodosa, crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo, insuficiência renal crônica e púrpura trombocitopênica idiopática:
  - Relatório médico e exames ou documentos que comprovem a doença.

## 3. DISPENSAÇÃO

A dispensação deve ser individualizada e realizada, preferencialmente, por farmacêutico ou profissional tecnicamente capacitado – que deverá realizar e registrar a orientação do paciente quanto à importância da adesão ao tratamento, ao uso correto dos medicamentos e aos possíveis eventos adversos decorrentes deles.

O profissional de saúde responsável pela dispensação deve estimular o paciente a informar a ocorrência de quaisquer eventos adversos e queixas após o início da terapia. Na ocasião, devem-se registrar essas informações no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm)).

A dispensação antecipada desses medicamentos – isto é, a entrega de quantidade superior ao necessário para um mês de tratamento – não é recomendada. Contudo, as unidades devem assegurar que, uma vez iniciado o tratamento, o paciente o receba de forma ininterrupta, podendo-se diminuir o intervalo entre as dispensações para até 21 dias, se necessário, para garantir a administração diária dos medicamentos.

Para as pessoas privadas de liberdade, é prevista a dispensação única do quantitativo necessário para o tratamento de 12 semanas, salvo quando os gestores optarem pela dispensação mensal. Deve-se assegurar a possibilidade de dose oral assistida para a população em situação de rua, incapaz ou em condição que impossibilite a autoadministração dos medicamentos.

Faz-se necessário, ainda, providenciar a busca ativa dos pacientes que deixarem de retirar o medicamento no período previsto. E, por fim, é necessário orientar a devolução do medicamento – à unidade de saúde na qual foi retirado – em caso de desistência ou descontinuidade do tratamento.

As Coordenações Estaduais e Distrital de Hepatites Virais são responsáveis por fornecer a lista nominal dos serviços que estejam adequados a esta Nota Informativa ao Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de DST, AIDS e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (DDAHV/SVS/MS) contendo o nome do responsável médico e do farmacêutico de referência com telefone, e-mail e previsão do número de pacientes com indicação de tratamento nos próximos três meses.

#### 4. PROGRAMAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Todos os medicamentos para tratamento da hepatite C são adquiridos e distribuídos aos estados pela Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde. As aquisições são realizadas a partir dos critérios da Portaria GM/MS nº 1.554/2013 e os dados de consumo dos estados.

Os medicamentos serão distribuídos aos almoxarifados estaduais, trimestralmente, a partir da programação encaminhada pela Assistência Farmacêutica Estadual à Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde nos prazos estabelecidos pela Portaria GM/MS nº 1.554/2013.

#### VI – FARMACOVIGILÂNCIA

Os novos medicamentos, ainda que indicados e utilizados corretamente, podem ocasionar eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos – embora as pesquisas atestem níveis aceitáveis de eficácia e segurança com relação a eles. Se ocorrerem, devem-se notificar os eventos adversos pelo NOTIVISA, ou para a Vigilância Sanitária estadual ou municipal.

A ANVISA possui um setor específico para receber e avaliar as notificações de reações adversas e de não efetividade terapêutica. Assim, é imprescindível a colaboração de todos para a realização da notificação formal das suspeitas de reação adversa. Para acessar o sistema, é necessário se cadastrar e selecionar a opção “profissional de saúde”. Esse cadastro pode ser realizado por meio do endereço a seguir:

<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm>. Após o cadastro, o profissional de saúde deverá entrar na página [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) e clicar no ícone “Notificação-NOTIVISA”. Ao clicar, o notificador será remetido ao *hotsite* do sistema. Após a realização do cadastro, ele poderá entrar no NOTIVISA, com o e-mail e senha cadastrados, por meio do ícone “Acesso ao Sistema”.





Para realizar a notificação, o profissional deverá acessar o sistema e clicar em “Notificar”. Em seguida, deve escolher a opção “Medicamento” e responder “sim” à pergunta “Houve dano à saúde?”. Assim, o “Formulário de Notificação de Evento Adverso a Medicamento” será aberto para que a notificação seja realizada. A comunicação de suspeitas de reação adversa também pode ser realizada utilizando outros canais disponíveis para o atendimento ao cidadão: a central de atendimento da ANVISA (ANVISA ATENDE - 0800-642-9782) e a Ouvidoria (disponível no site da ANVISA).

## VII – CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

As estratégias indicadas nesta Nota Informativa são indispensáveis aos objetivos inerentes ao novo PCDT: aumentar a taxa de cura viral; melhorar a qualidade de vida dos pacientes tratados; minimizar o impacto dos potenciais eventos adversos; e realizar o adequado monitoramento dos pacientes. Para tanto, em atenção às recomendações da CONITEC, o Ministério da Saúde reuniu todos os esforços para reduzir os preços dos medicamentos; elaborou o novo PCDT; e otimizou o uso dos sistemas de informação em saúde. Sendo assim, a participação de todos é fundamental.

Esta Nota Informativa substitui as notas técnicas publicadas anteriormente: Nota Técnica Conjunta Nº 01/2013 – DDAHV/SVS/MS e DAF/SCTIE/MS: Fluxo para dispensação dos inibidores de protease para tratamento da Hepatite Crônica C no SUS; Nota Técnica Conjunta Nº 02/2013 – DDAHV/SVS/MS e DAF/SCTIE/MS: Fluxo para dispensação da terapia tripla para tratamento da Hepatite Crônica C no SUS.

Brasília, 20 de agosto de 2015.

 FÁBIO MESQUITA Diretor Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de DST, AIDS e Hepatites Virais DDAHV/SVS/MS	 RODRIGO FERNANDES ALEXANDRE Diretor Substituto Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos DAF/SCTIE/MS	 CLARICE PETRAMALE Diretora Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde DGITS/SCTIE/MS
 MARIA EUGÊNIA CURY Gerente Geral Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária GGMON/SUCOM/ANVISA	 EDUARDO HAGE CARMO Superintendente Superintendência de Controle, Fiscalização e Monitoramento SUCOM/ANVISA	

## Apêndice 02 – Parecer consubstanciado do CEP

INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -  
IPEC / FIOCRUZ



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Prevalência da coinfeção por HCV e estagiamento da fibrose hepática pela Elastografia Transitória em pacientes de uma coorte clínica de HIV do Rio de Janeiro.

**Pesquisador:** RAQUEL BRANDINI DE BONI

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 38848614.0.0000.5262

**Instituição Proponente:** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC / FIOCRUZ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 907.542

**Data da Relatoria:** 07/12/2014

**Apresentação do Projeto:**

Estudo transversal retrospectivo, aninhado a coorte clínica de pacientes portadores do HIV acompanhados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/ Fiocruz). A pesquisa pretende descrever a prevalência de coinfeção por HCV e os achados obtidos com a elastografia transitória (FibroScan) no estagiamento da fibrose hepática. Os dados serão obtidos dos prontuários dos atendimentos ambulatoriais e de internação dos pacientes relacionados ao “Estudo longitudinal da história natural da infecção pelo HIV em pacientes acompanhados no INI-FIOCRUZ” (0032.0.009.000-10).

**Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo geral é descrever a prevalência da coinfeção pelo HCV na coorte “Estudo longitudinal da história natural da infecção pelo HIV em pacientes acompanhados no INI-FIOCRUZ”.

Os objetivos específicos são: estimar a prevalência de fibrose avançada e cirrose pelo FibroScan nos pacientes coinfectados HIV/HCV; avaliar os fatores demográficos, clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos associados à fibrose avançada e cirrose.

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.045-900

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -  
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 907.542

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não são previstos riscos, pois o estudo é baseado em coleta de dados de prontuários, sendo mantida a confidencialidade das informações obtidas pelo pesquisador. Os benefícios estão relacionados ao conhecimento sobre a prevalência do HCV e grau de acometimento hepático, avaliados pelo exame de imagem (FibroScan) na coorte de pacientes com infecção pelo HIV.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo bem fundamentado e delineado, em acordo com os objetivos da pesquisa.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados, porém os termos: dispensa do TCLE, termo de confidencialidade e termo de compromisso para utilização de dados, incluídos como anexos 1, 2 e 3, respectivamente, não estão assinados, assim como o título do projeto deve constar no pedido de dispensa do TCLE ao CEP.

**Recomendações:**

Os termos de apresentação obrigatória devem ser assinados e incluídos como arquivos aos documentos do projeto.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O pesquisador deverá cumprir com a recomendação assinalada no parecer, antes do início do estudo.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O colegiado acatou o parecer do relator.

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.045-900

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ipec.fiocruz.br



INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -  
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 907.542

RIO DE JANEIRO, 10 de Dezembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**Léa Ferreira Camillo-Coura**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.045-900

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ipec.fiocruz.br