



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL - PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Avaliação da resposta virológica sustentada (RVS) com os novos Agentes Antivirais de Ação Direta (DAAs) no Tratamento da Hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) em portadores de insuficiência renal crônica em hemodiálise e/ou diálise peritoneal

Maria da Conceição Vidal Pêgo

RIO DE JANEIRO

2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL - PPGHIV/HV

**Avaliação da resposta virológica sustentada (RVS) com os novos
Agentes Antivirais de Ação Direta (DAAs) no Tratamento da
Hepatite crônica pelo pelo vírus da hepatite C (HCV) em portadores
de insuficiência renal crônica em hemodiálise e/ou diálise
peritoneal**

Maria da Conceição Vidal Pêgo

Sob a Orientação do Professor Doutor
Carlos Eduardo Brandão Mello

Dissertação submetida como
requisito parcial para obtenção
do grau de Mestre em Infecção
HIV/Aids e Hepatites Virais na
Área de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

RIO DE JANEIRO

2019

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

V648 Vidal Pêgo, Maria da Conceição
Avaliação da resposta virológica sustentada (RVS) com os novos Agentes Antivirais de Ação Direta (DAAs) no Tratamento da Hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) em portadores de insuficiência renal crônica em hemodiálise e/ou diálise peritoneal / Maria da Conceição Vidal Pêgo. -- Rio de Janeiro, 2019.
69 f, 7 graf, 10 tabs, 1 ilust.

Orientador: Carlos Eduardo Brandão Mello.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2019.

1. Hepatite C. 2. Renal Crônico. 3. Hemodiálise. 4. Sofobusvir. 5. Daclatasvir. I. Brandão Mello, Carlos Eduardo, orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL - PPGHIV/HV

Maria da Conceição Vidal Pêgo

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Infecção HIV / Aids e Hepatites Virais

DISSERTAÇÃO APROVADA EM

Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO

Prof^ª. Marcia Maria Amêndola Pires
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO

Prof^ª. Marcelle Bollecchia
Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ

Prof. Dr. Omar da Rosa Santos
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO

Prof^ª. Vanessa Duarte da Costa
Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, Walmir Hipolito e a meu filho Matheus Pêgo, por toda paciência, companheirismo, ajuda e apoio.

Aos meus pais, Maria de Jesus e Francisco, por todo amor, dedicação na minha educação, sempre incentivando os meus sonhos.

Aos meus colegas pelo companheirismo e por acreditarem em mim.

Ao Professor Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello por todo ensinamento, carinho e paciência.

Ao Professor Jose Sampaio Cavaliere pela sua confiança e ensinamentos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo, Walmir Hipolito e meu filho Matheus Pego, pelo auxílio, paciência e ânimo nos momentos que necessitei. Por me ajudar a prosseguir e obter essa conquista.

Aos meus pais, Maria de Jesus e Francisco, por todo esforço, sacrifícios e dedicação em prol da minha educação e formação profissional, estando ao meu lado a cada passo da minha vida.

Ao Professor Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello, grande mestre, agradeço pela confiança, estímulo, paciência e orientações para essa jornada, permitindo a concretização de um sonho.

Agradeço a Professora Caroline Martins Azevedo, grande amiga que a vida me brindou, sempre me apoiando e orientando para realizar esse projeto. Obrigada pela contribuição neste trabalho.

Ao professor José Sampaio Cavaliere, pela sua contribuição na minha formação profissional e como ser humano, além de todo incentivo e orientação para início desse projeto.

À Dra. Márcia Amêndola, Dra. Cibele Franz, Dra. Márcia Lyrio, Dr. Marcus Delfraro e toda equipe da gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffreé e Guinle, minha admiração e meus agradecimentos, me fizeram sentir parte da família.

À Dra Andrea D' Almeida, uma grande parceira que encontrei e me permitiu condições para realizar esse projeto.

À Deus, sobretudo, por permitir a realização desse trabalho.

RESUMO

Introdução: Em 2015, no Brasil, foram incorporadas ao arsenal terapêutico da hepatite C crônica três drogas antivirais de ação direta de segunda geração (DAAs), Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir. Associação dessas drogas permitiu alcançar taxas de resposta virológica sustentada (RVS) superiores a 90%, administração exclusivamente oral e mínimos eventos adversos (EA). **Objetivos:** Determinar a taxa de RVS e descrever EA relacionados à terapia em pacientes renais crônicos em diálise (DRC 5) com hepatite C crônica tratados com Sofosbuvir (SOF) e Daclatasvir (DCV) no ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG). Descrever as características demográficas e epidemiológicas relacionadas à infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) nessa população do Estado do Rio de Janeiro e determinar os fatores preditores de resposta aos DAAs. **Materiais e Métodos:** Estudo de vida real, longitudinal prospectiva de pacientes DRC5, infectados cronicamente pelo HCV, acompanhados no ambulatório do HUGG, no período entre agosto de 2016 a junho de 2018, sendo analisados dados demográficos, epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, histológicos, virológicos (genotipagem e carga viral) e EA. **Resultados:** Dos 154 pacientes inicialmente estudados, 57% eram do gênero masculino, 69% etnia não branca, a média de idade de 55 anos ($\pm 11,9$), 59% doença de base Hipertensão Arterial (HAS), 65% histórico de hemotransusão, 89% virgens de tratamento e 29% apresentaram anti-HCV já em hemodiálise (HD) e com carga viral (CV) detectado em 77,92%. Média de CV detectada de 1128235 UI/L. Sendo 93% Infectados pelo genótipo 1 e o restante pelo genótipo 3 e 4. Fibrose leve em 51%. Foram tratados com SOF e DCV em dose plena 64 pacientes, sendo 65% do gênero masculino, 70% etnia não branca, a média de idade de 55 anos ($\pm 12,1$), 51% HAS. 72% histórico de hemotransusão, 92% virgens de tratamento e 35% apresentaram anti-HCV já em HD. A média de CV (HCV) foi de 733809 UI/L. Genótipo 1 em 83%, restante genótipo 3 e fibrose leve em 46%. A RVS na 4^a e 12^a semana pós-tratamento foi de 100%, independente do genótipo, do grau de fibrose, virgens ou não de tratamento. Fadiga e cefaleia foram os principais EA apresentados. **Conclusão:** Nesse estudo de vida real encontramos 100 % de RVS, sendo que nenhum paciente interrompeu a terapia por efeito colateral grave.

Palavras-chaves: Hepatite C, Renais crônicos, Hemodiálise, Sofosbuvir, Daclatasvir.

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, second generation direct acting antiviral agents (DAAs), represented by Sofosbuvir, Simeprevir and Daclatasvir, were incorporated into the therapeutic arsenal for chronic hepatitis C in 2015. The combination of these drugs allowed to achieve rates of sustained virological response (SVR) of more than 90%, exclusively oral administration and minimal adverse events (AE). **Objectives:** To determine the rate of SVR and describe the AE related to therapy in patients chronic kidney disease in hemodialysis (CKD 5) with chronic hepatitis C treated with Sofosbuvir and Daclatasvir in the Liver Disease Clinic of the Gaffrée and Guinle University Hospital (HUGG); Describe the demographic, epidemiological and related characteristics of hepatitis C virus (HCV) infection in that population of Rio de Janeiro State and determine the predictive factors of response to DAAs. **Materials and methods:** Real-life study with prospective evaluation of medical records of CKD 5 chronically infected HCV patients, followed at the HUGG Liver Disease outpatient clinic, between August 2016 and June 2018. Demographic, epidemiological, clinical, laboratory, morphological, virological and AE were analyzed. **Results:** Of the 154 patients initially studied, 57% were male, 69% were non-white, mean age 55 years (± 11), 59% baseline arterial hypertension (HBP), 65% of blood transfusion history, 89% naive and 29% had anti-HCV already on hemodialysis and HCV- RNA detected 77.92%. Mean of quantification detected 1128235 IU/L. 93% of genotype 1 and remaining genotype 3 and 4. 51% were mild fibrosis. Of this total, 64 patients were treated with Sofosbuvir and Daclatasvir in unadjusted doses, 65% male, 70% non-white, 55 years old (± 12), 51% (HBP). 72% of blood transfusion history and 92% naive of treatment and 35% had anti - HCV already on hemodialysis. Mean of quantification detected 733809 IU/L. 83% of genotype 1, remaining genotype 3 e. 46% mild fibrosis The response evaluation at week 4 and 12 post-treatment, with SRV being 100% regardless of genotype, degree of fibrosis, naive or non-treatment. Fatigue and headache were the main AE presented. **Conclusion:** In this study we found high rates of SVR, with no patient discontinuing therapy due to severe side effects, being the treatment with these drugs with a good safety profile.

Keywords: Hepatitis C, Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, Sofosbuvir, Daclatasvir.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Vírus da Hepatite C	15
Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com anti-HCV positivo nefropatas por área geográfica (n = 154)	35
Gráfico 2 - Resultados de carga viral	37
Gráfico 3 - Resultado de Genotipagem (n =120)	38
Gráfico 4 - Resultado de Fibroscan (n = 114)	39
Gráfico 5 - Resultado Genotipagem (n = 64)	41
Gráfico 6 - Resultado de Fibroscan (n = 64)	42
Gráfico 7 - Incidência de efeitos colaterais	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pacientes anti-HCV positivo em Hemodiálise a idade, gênero e etnia (n=154)	36
Tabela 2 - Distribuição quanto a doença de base com anti-HCV positivo submetidos a Hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro (n = 154) .	36
Tabela 3 - Incidência de Hemotransfusão em pacientes com anti-HCV positivo submetidos a Hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro (n = 154)	36
Tabela 4 - Incidência de pacientes virgens de tratamento com anti-HCV positivos submetidos a Hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro (n = 154)	37
Tabela 5 - Incidência de soroconversão antes e depois da Hemodiálise (n = 154)	37
Tabela 6 - Dados demográficos referentes aos pacientes com anti-HCV positivo submetidos ao tratamento (idade, gênero e etnia) (n = 64)	40
Tabela 7 - Distribuição quanto a doença de base para pacientes ao tratamento em Hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro (n = 64) .	40
Tabela 8 - Incidência de pacientes virgens de tratamento em Hemodiálise submetidos ao tratamento no Estado do Rio de Janeiro (n = 64) ...	40
Tabela 9 - Incidência de Hemotransfusão em pacientes com anti-HCV positivo em Hemodiálise submetidos ao tratamento no Estado do Rio de Janeiro (n = 64)	41
Tabela 10 - Incidência de soroconversão antes e depois da Hemodiálise (n = 64)	41

LISTA DE ABREVIÇÕES E SÍMBOLOS

ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HCV	Anticorpos contra o vírus da hepatite C
APRI	Índice de relação de AST e plaqueta
AST	Aspartato aminotransferase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Carcinoma hepatocelular
DAAs	Antivirais de ação direta
DCV	Daclatasvir
DRC	Doença renal crônica
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
EA	Eventos adversos
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
FIB4	<i>Fibrosis-4 score</i>
GFR	Filtração glomerular renal
GGT	Gama glutamil transpeptidase
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HCV-RNA	Ácido ribonucléico do vírus da hepatite C
HD	Hemodiálise
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IFN- α	Interferon- α
IMC	Índice de massa corporal
INR	Razão normalizada internacional
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PCR	Reação em cadeia da polimerase
Peg-IFN	Interferon peguilado
PTT	Tempo de tromboplastina parcial ativado
RBV	Ribavirina
RNA	Ácido ribonucléico

RVR	Resposta virológica rápida
RVS	Resposta virológica sustentada
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
TAP	Tempo e atividade de protrombina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TX RENAL	Transplante renal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS	15
2.1	O VÍRUS DA HEPATITE C	15
2.1.1	Resposta imune	16
2.1.2	Imunidade humoral	17
2.2	HEPATITE C - HISTÓRIA NATURAL	18
2.3	HEPATITE C E INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA	19
2.3.1	Vias de transmissão	19
2.3	Epidemiologia	20
2.3.3	Diagnóstico	21
2.3.4	Evolução clínica	23
2.3.5	Tratamento	24
2.3.5.1	Tratamento antiviral do HCV na população com DRC por Peg-Interferon (Peg-IFN) associado à ribavirina	24
2.3.5.2	Inibidores de protease de primeira geração em pacientes com DRC	24
2.3.5.3	Segunda onda geração de antivirais de ação direta (DAA) para o tratamento do vírus da hepatite C	25
2.3.5.4	Segunda onda de DAAs para o tratamento do HCV em pacientes com DRC	27
3	OBJETIVOS	29
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	29
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	29
4	PACIENTES E MÉTODOS	30
4.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO	30
4.1.1	Critérios de Inclusão	30
4.1.2	Critérios de Exclusão	30
4.2	DELINEAMENTO DO ESTUDO	31
4.2.1	Aspectos Éticos da Pesquisa	32
4.2.2	Avaliação Clínica	32
4.2.3	Avaliação Laboratorial	32

4.2.4	Avaliação Sorológica	32
4.2.5	Avaliação de Carga Viral do HCV-RNA e Genotipagem	33
4.2.6	Avaliação do Grau de Fibrose Hepática foi realizada pelo exame de Elastografia Hepática Transitória (Fibroscan)	33
4.3	ESQUEMA TERAPÊUTICO PROPOSTO	34
4.3.1	Resposta Viroológica	34
4.3.2	Análise Estatística	34
5	RESULTADOS	35
5.1	GRUPO DE ESTUDO	35
5.1.1	Dados Demográficos	35
5.1.2	Características Epidemiológicas	36
5.1.3	Características da Infecção pelo HCV	37
5.1.4	Características Histológicas	38
5.1.5	Dados Demográficos dos pacientes tratados (n = 64)	39
5.1.6	Características Epidemiológicas (n = 64)	40
5.2	AVALIAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA (n = 64)	42
5.3	EVENTOS ADVERSOS	42
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÕES	50
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	64
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG .	66

1 INTRODUÇÃO

As hepatites crônicas virais constituem uma das maiores causas de transplante hepático no mundo - com destaque para o vírus da hepatite C (HCV), agravo que hoje afeta mais de 170 milhões de pessoas em todos os continentes, segundo dados do *Centers for Disease Control and Prevention Hepatitis C* (2014) *World Health Organization* (2017). No Brasil de 1999 a 2017, foram detectados 331.855 casos de hepatite C que apresentaram um dos marcadores - anti-HCV ou HCV-RNA - reagente. Considerando-se os casos que possuíam ambos os marcadores anti-HCV e HCV-RNA reagentes, foram detectados 155.032 casos (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DO MINISTÉRIO SAÚDE, 2018).

A infecção pelo HCV é altamente prevalente entre os portadores de doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD) e nos receptores de transplante renal (TX RENAL), sendo mais frequente e grave do que a esteatose hepática, hepatopatia por drogas e hemossiderose, também comum nessa população (FURUSYO et al., 2004; FABRIZI et al., 2010). A prevalência da infecção pelo HCV nessa população varia, em países desenvolvidos, de 7% - 40% (FISSELL et al., 2004; JADOUL et al., 2004; FINELLI et al., 2005).

No Brasil a taxa de prevalência do HCV em DRC dialítico, varia entre 8% a 64%, dependendo do local do estudo e da metodologia aplicada (VANDERBORGHT et al., 1995; CARNEIRO et al., 2001; SANTANA et al., 2001; SOUZA et al., 2003). Nos pacientes em hemodiálise, as infecções agudas pelo HCV são geralmente assintomáticas e anictéricas e a *clearance* viral espontâneo é raro e menor que 5% (LEMOS et al., 2008). Já em pacientes transplantados a infecção viral aguda pelo HCV, apresenta um curso mais grave, com rápida progressão para a fibrose hepática (SIDDIQUI et al., 2012; ALTHAF et al., 2014).

A hepatite C crônica é pouco sintomática, de evolução lenta e não uniforme. A evolução para cirrose hepática pode variar de 10 à 40 anos após a infecção. Essa variação de progressão está relacionada ao genótipo viral, fatores de imunidade do hospedeiro, uso do álcool e coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV) e vírus da imunodeficiência humana (HIV) (HOOFNAGLE, 1997; LAUER; WALKER, 2001).

O diagnóstico de hepatite C por vezes é demorado nessa população urêmica. A atividade das aminotransferases é menor em pacientes com doença renal crônica do que na população em geral (FABRIZI et al., 2007a), os testes de

ensaio imunoenzimático (ELISA 1ª e 2ª geração) tem percentual considerável (15%) de resultados falso negativo com detecção RNA positivo (BUKH et al., 1993). A carga viral do HCV-RNA nesse grupo é geralmente mais baixa quando comparada com pacientes com função renal normal (DALEKOS et al., 1998). Os mecanismos são multifatoriais: filtração de partículas virais para o dialisado, aderência do vírus na superfície da membrana do dialisador e destruição das partículas virais durante o procedimento dialítico (HALFON et al., 1998; FABRIZI et al., 2000a; FURUSYO et al., 2000). Com os testes ELISA de 3ª geração, houve melhora na sensibilidade e especificidade na detecção do HCV e, os resultados falsos negativos são raros (COUROUCE et al., 1994).

Fabrizi, Dixit e Messa (2012) estabeleceram uma relação entre o aumento do risco cardiovascular na população adulta e, em especial, os pacientes em hemodiálise com a infecção pelo HCV. Este vírus parece representar um fator de risco forte e independente para doença coronariana, aterosclerose carotídea, acidente vascular cerebral e, por fim, mortalidade relacionada à doença cardiovascular. Assim, o risco cardiovascular representa mais um fator deletério associado à infecção crônica pelo HCV, que em conjunto à agressão hepática, risco de cirrose, neoplasia e comprometimento de transplante renal, influencia a qualidade de vida dos pacientes (ADINOLFI et al., 2014; VOULGARIS; SEVASTIANOS, 2016).

O advento da nova terapia antiviral com os antivirais de ação direta (DAAs) no manejo da hepatite causada pelo HCV aumentou drasticamente as taxas de resposta virológica sustentada (RVS). Apesar das evidências, maior índice de hospitalização e de mortalidade, sugerem à indicação do tratamento de todos os pacientes anti-HCV positivo, pesquisa recente da *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (2015) enfatizou que apenas 7% dos pacientes em diálise estão recebendo atualmente terapêutica específica (GOODKIN et al., 2017). Os pacientes com DRC devem ser tratados, independentemente, se eles forem candidatos adequados para transplante renal ou não, devido ao impacto positivo do tratamento na qualidade de vida destes pacientes (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES KDIGO, 2008).

2 REVISÃO DA LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 O VÍRUS DA HEPATITE C

O HCV foi descoberto em 1989 e identificado como um vírus RNA de fita simples do gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviridae* (CHOO et al., 1989).

O genoma do HCV consiste de aproximadamente 9600 nucleotídeos e codifica uma única poliproteína de 3000 aminoácidos que é processada por proteases virais e das células hospedeiras, gerando três proteínas estruturais, seis proteínas não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) e outra proteína com função ainda não conhecida chamada de p7. As proteínas não estruturais são necessárias para a replicação viral. As proteínas estruturais são o *core*, que é o maior componente do nucleocapsídeo viral, e duas glicoproteínas do envelope (E1 e E2) que, semelhante à de outros vírus dessa família, como vírus da dengue, possui uma conformação que permite a ligação com a membrana celular e são essenciais para a entrada na célula hospedeira (Figura 1).

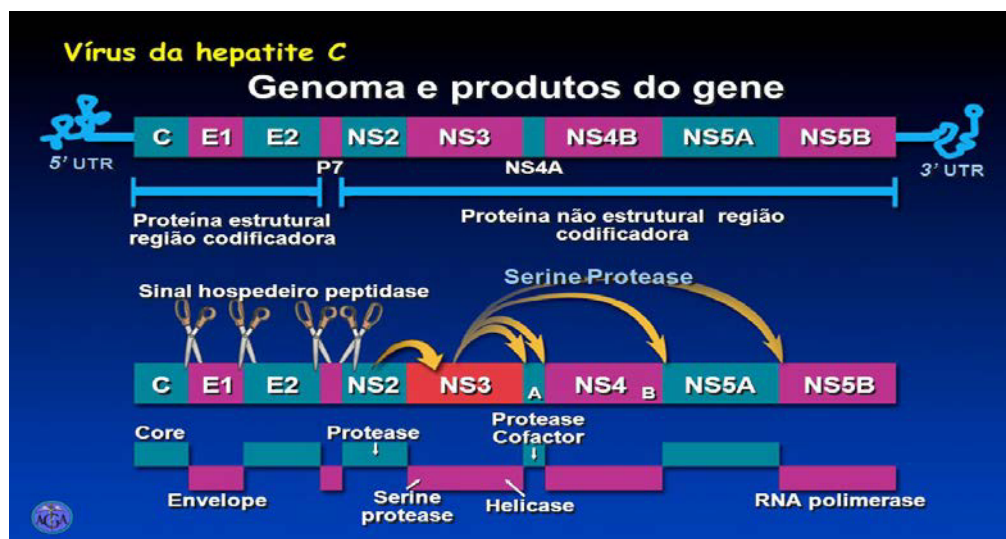


Figura 1 - Vírus da Hepatite C

O HCV apresenta enorme heterogeneidade na sequência de nucleotídeos nas diversas regiões do genoma viral. As regiões NS5 e *core* são as mais conservadas. As regiões E1 e E2 são as mais variáveis. Diante de tal diversidade foi proposta uma classificação do HCV baseada na análise filogenética da região NS5,

sendo identificados seis genótipos e diversos subtipos, que diferem entre si por aproximadamente 30% e 20%, respectivamente, em suas sequências genotípicas (CHOO et al., 1989; KWO et al., 2016).

Recentemente, com a expansão dos dados disponíveis sobre o sequenciamento de nucleotídeos do HCV, uma nova nomenclatura para classificá-lo foi proposta consistindo em sete diferentes genótipos e 67 subtipos, sendo o genótipo 7 identificado em um paciente no Canadá (MURPHY et al., 2007; SMITH et al., 2014). Os genótipos 1, 2 e 3 apresentam distribuição universal, enquanto o 4 e o 5 são encontrados especialmente na África, e o 6 na Ásia. De modo geral, o mais frequente é o genótipo 1. Em relação aos subtipos, na Europa e no Japão, observa-se maior prevalência do 1b, enquanto, nos Estados Unidos, o subtipo 1a (MARINAK et al., 2015).

No Brasil, os estudos demonstram a existência dos genótipos 1, 2 e 3, com maior prevalência do subtipo 1b nas regiões norte, nordeste e sudeste, e do 3 na região sul (FOCACCIA et al., 2004). Lemos (2008) demonstraram prevalência genótipo 1 em pacientes com DRC dialítico à semelhança da população não dialítica.

As maiores implicações clínicas da heterogeneidade viral são: a possibilidade de reinfecção com subtipos diferentes e a habilidade do vírus em sobreviver a ação do sistema imunológico do hospedeiro, o que favorece as altas taxas de cronicidade da infecção (HOOFNAGLE, 1997; LAUER, WALKER, 2001).

2.1.1 Resposta imune

A resposta imune é importante em todos os estágios da infecção pelo HCV. Na fase aguda da infecção, a resposta imune celular é fundamental para o controle da replicação viral naqueles pacientes que conseguem apresentar uma doença limitada. Na fase crônica, a resposta imune potencialmente determina a taxa de progressão da doença ao limitar a replicação viral e por outro lado contribui com a imunopatogenia.

2.1.2 Imunidade humoral

Anticorpos contra o HCV estão presentes em torno da sétima ou oitava semana de infecção. No entanto, o papel dos anticorpos é controverso por causa da incapacidade de prevenir a reinfeção. Além disso, em alguns casos, a infecção pelo HCV pode ser eliminada sem o desenvolvimento de anti-HCV específicos. Alterações na sequência do genoma viral na região hipervariável do segmento E2 foram descritas em humanos com infecção aguda e essas mudanças correlacionaram-se com a evolução da infecção (FARCI et al., 1992).

O HCV-RNA é detectado muitas semanas antes do aparecimento do anti-HCV na fase aguda da infecção. Shimizu e colaboradores (1991) observaram replicação viral precoce no curso da infecção pelo HCV em chimpanzés. Esses dados permitiram concluir que o HCV-RNA se replica precocemente nos indivíduos infectados pelo HCV, o que torna sua identificação pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) estratégica e o *goldstandard* para o diagnóstico da viremia do HCV no soro e tecido.

Técnicas de quantificação do HCV-RNA são empregadas com o intuito de se avaliar a concentração viral para o diagnóstico e o seguimento do tratamento com antivirais. A técnica de RT-PCR (transcrição reversa associada a amplificação) é utilizada também para detectar o HCV-RNA em doadores de sangue anti-HCV positivo e em pacientes imunodeprimidos pelo HIV e determinar o nível de viremia naqueles indivíduos anti-HCV positivo com transaminases normais. Outra indicação pertinente para RT-PCR é a melhor caracterização da transmissão vertical do HCV (HAGIWARA et al., 1993).

Indivíduos com HCV-RNA positivo devem ser submetidos à avaliação quanto à extensão da fibrose por biópsia hepática ou métodos não invasivos e estabelecer o genótipo. É importante que seja identificado o genótipo complementando a avaliação clínico-laboratorial na definição da estratégia para o tratamento da hepatite C crônica, sem papel definido na evolução clínica da história natural da doença não tratada (AGUIRRE VALADEZ et al., 2015; CARVALHO-FILHO et al., 2015).

2.2 HEPATITE C - HISTÓRIA NATURAL

A infecção pelo HCV é um importante problema de saúde pública mundial. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 3% da população mundial está infectada pelo HCV, vírus RNA de fita simples (MOYER; U.S PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2013). Estima-se que 500.000 óbitos ocorreram por doença relacionada ao HCV em 2010 (SORBERA et al., 2017).

A hepatite C é responsável em âmbito mundial por aproximadamente 80% dos casos de hepatite crônica, 40% das cirroses hepáticas, 70% dos casos de carcinoma hepatocelular (CHC) e 30% dos transplantes hepáticos (HOOFNAGLE, 1997). Desde 1990, a incidência de novos casos de hepatite C reduziu drasticamente, devido ao efetivo controle sorológico realizado nos bancos de sangue. Uma das principais características do HCV é a capacidade de permanecer no hospedeiro, conduzindo a infecção crônica que ocorre em 50% a 80% dos casos após a contaminação (HOOFNAGLE, 1997). Um grupo de pacientes, em torno de 10% a 40 % (média de 20%), poderá evoluir para o estágio de cirrose hepática na segunda ou terceira década, enquanto 1% a 23% desenvolverão carcinoma hepatocelular (CHC) (AFDHAL, 2004; SANTANTONIO; WIEGAND; GERLACH, 2008). Essas diferenças na progressão estão relacionadas com o próprio vírus e com fatores do hospedeiro como idade de contaminação, o gênero, o uso de álcool e a coinfeção com HBV e o HIV (LAUER; WALKER, 2001).

Embora tenha ocorrido a redução da incidência, devido a sua lenta progressão, estima-se um aumento no diagnóstico de pacientes com infecção crônica, nas próximas décadas. O esquema terapêutico anteriormente disponível, que era a associação de peg-interferon e ribavirina, conseguia eliminar o HCV em cerca de 50% dos casos e não podia ser utilizado nas formas avançadas da doença, além de produzir uma gama de efeitos colaterais. Desde 2013, esquemas com antivirais de ação direta (DAA) modificaram o tratamento da hepatite crônica pelo HCV, com melhores índices de resposta virológica sustentada (RVS) e menos efeitos colaterais em relação ao esquema anterior (FABRIZI et al., 2014).

2.3 HEPATITE C E INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Portadores de insuficiência renal crônica (IRC), especialmente aqueles em tratamento de HD, apresentam elevada taxa de prevalência da infecção pelo HCV, variando de 5% nos Estados Unidos e Europa a 10% na Ásia e África (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO), 2008) e, apesar do rastreamento nos doadores de sangue e do uso sistemático de eritropoietina, são, ainda, considerados população de alto risco.

De acordo com *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*, estudo observacional com 76.889 pacientes em HD em 21 países entre 1996 - 2015, o índice de anti-HCV positivo era de 7,5% (GOODKIN et al., 2013). Doença hepática secundária, a infecção crônica pelo HCV é importante causa de morbidade e mortalidade nos pacientes em diálise (FABRIZI; DIXIT; MESSA, 2012; CHEBROLU et al., 2015; KWON et al., 2015) e após o transplante renal. No entanto, a história natural da hepatite C nos pacientes em diálise permanece desconhecida devido a natureza silenciosa da doença viral e da alta taxa de morbidade e mortalidade dos pacientes urêmicos. O reconhecimento dos fatores de progressão da doença hepática e o tratamento adequado desses pacientes durante o período de hemodiálise acarretará redução das complicações e melhora da qualidade de vida (GOODKIN et al., 2017).

2.3.1 Vias de transmissão

A transfusão de sangue foi o fator de risco mais importante para a transmissão do HCV em hemodiálise, até que os bancos de sangue, no início da década de 90, passaram a utilizar, rotineiramente, testes sorológicos de pesquisa do anti-HCV. No entanto, a constatação de maiores taxas de soroconversão nas unidades de hemodiálise com maior prevalência de HCV e, o diagnóstico de hepatite C aguda em pacientes que não receberam transfusão, acrescida do estudo de sequenciamento genético mostrando importante homogeneidade viral nos pacientes da mesma unidade, confirmaram a transmissão nosocomial do vírus (FABRIZI et al., 2000b; FURUSYO et al., 2004).

Os fatores de risco são: proximidade física com os pacientes contaminados; ausência de desinfecção de máquinas, dos instrumentos e das superfícies ambientais na troca dos turnos de tratamento; uso coletivo de medicamentos (soluções salinas, anestésicos e heparina fracionada) (PEREIRA; LEVEY, 1997; ARENAS et al., 2001); ausência de luvas e de lavagem das mãos na manipulação de pacientes (RAO et al., 2013). O tempo em hemodiálise, transplante renal prévio, a presença de anti-HBc e a idade também são considerados fatores de risco para a aquisição da infecção pelo HCV (MBAEYI; THOMPSON, 2013).

2.3.2 Epidemiologia

A taxa de prevalência de hepatite C em unidades de hemodiálise apresenta grande variação; sendo, por exemplo, de 3% na Holanda, 22,5% na Itália e de 80% no Egito. A prevalência comumente é maior em países menos desenvolvidos, mas mesmo nos desenvolvidos é bastante superior à observada na população em geral (MOHD HANAFIAH et al., 2013; SU et al., 2013).

No Brasil, segundo o Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2012, (SESSO; LOPES; THOME, 2014), o número total estimado de pacientes com DRC em diálise no país foi de 97.586, sendo que 91% estão em programa de hemodiálise. A prevalência de hepatite C nesta população estava em torno de 8,3%. No censo 2013/2014 (SESSO et al., 2016), a prevalência de hepatite C nessa população foi de 4,3% e, em 2016, de 3,7% (SESSO et al., 2017). Apesar da redução da incidência de soroconversão para hepatite C dentro das unidades de hemodiálise, a sua prevalência ainda é mais elevada que na população geral (SU et al., 2013). Esta infecção ainda é uma importante causa de morbi-mortalidade na população de pacientes renais crônicos (ESPINOSA et al., 2001).

A incidência de hepatite C nas unidades de hemodiálise está diminuindo em muitos países devido à maior aderência às medidas preventivas de controle de infecção e ao uso de eritropoietina regular (MBAEYI; THOMPSON, 2013). Na Bélgica, por exemplo, a incidência, em 1992, era de 1,4% e reduziu a zero em 1995. No entanto, esse fenômeno não é universal, e mesmo nos países desenvolvidos a incidência de hepatite C aguda em unidades de hemodiálise permanece constante,

diferente da população em geral onde houve uma queda acentuada de novos casos de hepatite C (AGUIRRE VALADEZ et al., 2015).

2.3.3 Diagnóstico

O diagnóstico de infecção aguda causada pelo HCV é difícil. O período de janela imunológica é longo. A presença de anti-HCV é detectada em torno do terceiro mês após a infecção, podendo às vezes surgir somente após o quinto mês. Pacientes urêmicos apresentam níveis de alanina aminotransferase (ALT) mais baixos que os pacientes com função renal normal (WOLF et al., 1972; LIBERATO et al., 2012). Na hepatite aguda C, em renais crônicos hemodialíticos, a elevação da aminotransferase é discreta, muitas vezes não ultrapassando o nível superior da normalidade (COTLER et al., 2002). Yasuda e colaboradores (1995) observaram o aumento do nível das transaminases após a hemodiálise, concluindo que a hemodiluição seria o responsável pelo menor nível de transaminases pré-HD. Comprovado pelo estudo de Sombolos e colaboradores (2012) quando o procedimento não tinha ultrafiltração (pacientes euvolêmicos) não havia alteração pré e pós do nível de transaminases.

Outro fator envolvido na redução dos níveis séricos de transaminases é o aumento na produção de fator de crescimento do hepatócito que promoveria regeneração do hepatócito, após a hemodiálise em portadores do HCV (RAMPINO et al., 1999). Similarmente, Badalamenti e colaboradores (2003) identificaram aumento nos níveis séricos após hemodiálise de α -interferon e de aumento na ativação de linfócitos CD 69 (MAIA et al., 2009).

Devido a esse nível mais baixo de transaminases alguns autores como Fabrizi e colaboradores (2007a) estabeleceram um *cut off* menor de ALT (60% do valor limite) para esse grupo de pacientes para aumentar a sensibilidade (GUH et al., 1995; GOUVEIA et al., 2004; LOPES et al., 2006).

A utilização dos testes ELISA de 1ª e 2ª geração (ELISA 1 e 2), como rastreamento de hepatite C, nos pacientes em hemodiálise, ocasionou percentual elevado de resultados falso negativo (exame sorológico negativo e pesquisa do HCV-RNA viral positivo), acima de 15% (BUKH et al., 1993; SAUNÉ et al., 2011). Com os testes de ELISA de 3ª geração houve uma melhora na sensibilidade e

especificidade desse método. Com esse teste, o exame falso negativo é muito raro, sendo considerado método de escolha para rastreamento nos pacientes em HD (BAID-AGRAWAL et al., 2014).

O fenômeno da viremia intermitente, caracterizado por baixos níveis de carga viral com episódios de viremia indetectável é comumente reportado (DUSSOL et al., 1996; DZEKOVA-VIDIMLISKI et al., 2008). Esse evento é o responsável pelos resultados falso-negativo, oscilando entre 33% a 67% nos portadores do HCV, contribuindo para a transmissão nosocomial nas unidades de diálise. Khan e colaboradores (2004) e Chevaliez, Rodriguez e Pawlotsky (2012) recomendam a realização do teste de HCV-RNA por RT-PCR quantitativo em todos os pacientes anti-HCV positivo.

A taxa de cronificação da hepatite pelo HCV em HD é semelhante a dos pacientes com função renal normal e situa-se entre 65% a 87%. A carga viral do HCV nos pacientes em hemodiálise é, em geral, mais baixa quando comparada aos pacientes com função renal normal. Tseng e colaboradores (2008) demonstraram a diminuição da quantificação da viremia pré e imediatamente após o procedimento dialítico. Badalamenti e colaboradores (2003) confirmaram a diminuição dos níveis de HCV-RNA após a hemodiálise retornando ao nível basal 48h após o procedimento dialítico.

Kaiser e colaboradores (2008) observaram ainda, a redução da viremia durante a sessão de filtração do sangue, mas a razão não foi devidamente esclarecida. Embora o procedimento dialítico reduza a carga viral não se observou diferença significativa no nível de viremia com a população em geral (AZEVEDO et al., 2007).

A distribuição dos genótipos do HCV no grupo de pacientes em HD parece ser a mesma da população em geral (PEREZ et al., 2003; SELCUK et al., 2006). Pacientes em HD são mais susceptíveis a infecções por múltiplos genótipos, atribuída as diferentes exposições no ambiente da hemodiálise. Essas infecções são raramente identificadas devido a falta de uso regular de técnicas mais sensíveis nas unidades, 13% dos pacientes em HD são diagnosticados com infecção mista (QIAN et al., 2000).

Embora a biópsia hepática seja o melhor método para estadiamento de fibrose hepática, os pacientes renais crônicos em hemodiálise apresentam desordens da coagulação e complicações hemorrágicas frequentes, sendo fatores

de risco adicionais (SABOVIC et al., 2005). O fibrotest (Echosens, França) e a elastografia transitória hepática tem sido observados como métodos de avaliação de gravidade da fibrose hepática e têm sido utilizados nessa população (VARAUT et al., 2005; GERBER et al., 2015). Elastografia hepática transitória parece ser o método não invasivo superior nessa população a outros métodos (APRI) (LIU et al., 2011). Khunpakdee e colaboradores (2015) demonstraram não haver alteração estatística significativa nos resultados do fibroteste, antes e após a retirada de volume pela HD.

2.3.4 Evolução clínica

A dificuldade de conhecer a história natural da hepatite C nos pacientes em hemodiálise é ainda maior porque, além do caráter pouco sintomático clínico e laboratorial da doença hepática, os pacientes em hemodiálise apresentam sobrevida reduzida. A prevalência de fibrose hepática avançada é baixa (4% a 10%) (SCHIAVON et al., 2007; VALLET-PICHARD; POL, 2013) e a progressão para cirrose é rara (OKUDA; YOKOSUKA, 2004). Os níveis de transaminases são baixos mesmo na presença de danos histológicos significativos (YASUDA et al., 1995; FABRIZI et al., 2001).

Uma metanálise de 14 estudos observacionais confirmou que a presença de anti-HCV positivo foi um fator de risco independente de mortalidade em pacientes em HD, com risco relativo (RR) de 1,35 (IC 95% 1,25 - 1,47) em relação aos pacientes não infectados. O fator de risco de mortalidade não foi maior somente de causas hepáticas, mas também de causas cardiovasculares, sugerindo um potencial papel na aterogênese nesse grupo, agravando os fatores metabólicos e inflamatórios (FABRIZI et al., 2007b).

Após o transplante, o impacto da hepatite C é controverso, mas uma metanálise com oito estudos retrospectivos detectou maior risco de perda do enxerto e de mortalidade entre os portadores do HCV, sendo esses riscos estimados em 1,79 (IC95%, 1,57 - 2,03) e 1,56 (IC95%, 1,35 - 1,80), respectivamente. Além disso, foi demonstrado que os pacientes com hepatite crônica ativa e importante fibrose hepática antes da realização do transplante renal apresentavam pior evolução após o procedimento, incluindo o desenvolvimento de hepatite colestática fibrosante e evolução rápida para cirrose, possivelmente relacionada a fibrogênese acelerada e

do dano hepático pelos regimes imunossupressores (ZYLBERBERG et al., 2002; SINGH et al., 2012). Guitard, Rostaing e Kamar (2011) demonstraram que pacientes com anti-HCV positivo submetidos a transplante renal após erradicação do HCV apresentavam redução na ocorrência de nefropatia crônica do enxerto, glomerulonefrite e diabetes mellitus pós transplante.

2.3.5 Tratamento

2.3.5.1 Tratamento antiviral do HCV na população com DRC por Peg-Interferon (Peg-IFN) associado à ribavirina

Recente revisão sistemática com metanálise de estudos (n = 11) sobre a eficácia e segurança clínica de regime antiviral com Peg-IFN e ribavirina para pacientes infectados com HCV em diálise regular demonstrou que a RVS e taxa de abandono foi de 60% (intervalo de confiança de 95%, 0,47 - 0,71) e 18 % (Intervalo de confiança de 95%, 0,08 - 0,35), respectivamente. Acredita-se que a heterogeneidade dos estudos interfira na variabilidade do prognóstico (FABRIZI et al., 2014). A maioria das fontes comuns de abandono de tratamento foram anemia (23%) e infecções (13%). Uma conclusão importante desta metanálise foi que os melhores resultados vieram de estudos utilizando uma dose baixa de ribavirina associada com o Peg-IFN. A ribavirina foi segura e eficaz, mesmo quando foi dada em doses de 200 mg por dia para pacientes em diálise a longo prazo (RENDINA et al., 2007; LIU et al., 2013, 2015).

2.3.5.2 Inibidores de protease de primeira geração em pacientes com DRC

A partir do ano 2000, com o maior conhecimento do ciclo biológico do HCV e das proteínas virais envolvidas na replicação houve o desenvolvimento dos DAAs. A primeira fase da revolução terapêutica atual se deu em 2011, pela introdução dos inibidores de protease, especialmente telaprevir e boceprevir. Os inibidores da protease de primeira geração demonstraram maior eficácia antiviral em pacientes infectados pelo genótipo 1 em combinação tripla com peg-IFN e ribavirina, com

taxas de RVS de 75% e 85% em doentes não tratados previamente e em recidiva com função renal intacta, respectivamente. Estes resultados foram mantidos com a redução do tempo de duração do tratamento de 48 para 24 semanas (FABRIZI; MARTIN; MESSA, 2016).

A terapia antiviral tripla, no entanto, tinha várias limitações, incluindo interações medicamentosas significativas e efeitos secundários adicionais aos relacionadas com o peg-IFN, como erupções cutâneas com telaprevir e anemia com o boceprevir. O número de pílulas foi outra limitação do tratamento: 6 comprimidos com telaprevir e 12 com boceprevir, para serem administrados a intervalos de 8 ou 12 horas por refeição (PCDT, 2013; BAILLY et al., 2015; GUTIERREZ; LAWITZ; POORDAD, 2015).

Os trabalhos com a terapia tripla para pacientes infectados com o HCV e DRC foram limitados e consideraram principalmente pacientes em diálise de manutenção (DUMORTIER et al., 2013). A primeira geração de DAAs representado por boceprevir e telaprevir, que têm uma atividade inibidora contra a protease NS3/4A, ainda requeriam a utilização de peg-IFN e ribavirina, já que a monoterapia, tanto com o boceprevir, como com o telaprevir estava associada ao desenvolvimento de resistência viral (FABRIZI; MARTIN; MESSA, 2016).

2.3.5.3 Segunda onda de antivirais de ação direta (DAA) para o tratamento do vírus da hepatite C

A primeira geração de DAAs é representada pelo Boceprevir e Telaprevir, inibidores da atividade da protease NS3/NS4. Novas drogas que inibem proteínas não-estruturais foram desenvolvidas sequencialmente para: a serino-protease NS3 (e seu cofactor NS4A), a RNA polimerase NS5B e a NS5A. A segunda onda de inibidores da protease NS3/4A incluem simeprevir, paritaprevir, grazoprevir e asunaprevir, que têm menor carga de comprimidos e melhor tolerabilidade. A limitação mais importante dos inibidores de protease é a baixa barreira genética para resistência. Assim, estas drogas são usadas exclusivamente em combinação com outras drogas antivirais para reduzir a ocorrência de mutações de resistência. A atividade antiviral diz respeito principalmente ao genótipo 1 (AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL, 2015; PDCT/MS, 2015).

Outro grupo de novos DAAs são os inibidores da região NS5A, que é uma proteína essencial para replicação viral. O primeiro inibidor a ser descoberto foi o Daclatasvir, seguido por Ledipasvir, Ombitasvir e Elbasvir. Estes fármacos têm uma potente atividade antiviral pangotípica e baixa barreira de resistência; portanto, eles são utilizados em terapias de combinação com outros DAAs (AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL, 2015).

O último subconjunto de DAAs mais recente é representado pelos inibidores da RNA polimerase RNA dependente NS5B, um elemento proteico essencial para a replicação do HCV. Duas classes de inibidores de NS5B foram desenvolvidos: inibidores nucleosídicos e não-nucleosídicos (AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL, 2015).

O inibidor nucleosídico NS5B mais importante é o Sofosbuvir, que recebeu aprovação para uso em combinação com ledipasvir ou simeprevir. Os inibidores não-nucleosídicos de NS5B (dasabuvir, beclabuvir, dentre outros) são menos potentes do que os seus congêneres de nucleosídicos e são mais susceptíveis para a ocorrência de resistência (AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL, 2015). Em 2015, três regimes orais foram aprovado pela FDA e disponíveis: sofosbuvir / ledipasvir, sofosbuvir / simeprevir e ombitasvir / paritaprevir (ritonavir) / dasabuvir.

Numerosos regimes terapêuticos sem IFN e com base em várias combinações de DAAs foram publicados e comercializados. Estes regimes combinados podem levar a RVS acima de 90%, mesmo em pacientes cirróticos e com falha terapêutica anterior (CURRY et al., 2015; FELD et al., 2015; FOSTER et al., 2015). O objetivo do tratamento é a RVS, definida como a ausência de HCV-RNA detectável após pelo menos 12 semanas de tratamento. A RVS é o marcador de cura da infecção pelo HCV e não têm sido reportadas recidivas tardias. Pacientes que alcançam RVS permanecem anti-HCV positivo, apesar da ausência de viremia no soro e no tecido hepático ou nas células mononucleares (SWAIN et al., 2010). Não há recidiva do HCV sem a reinfecção “de novo”, mesmo sob forte imunossupressão (FABRIZI; MARTIN; MESSA, 2016).

2.3.5.4 Segunda onda de DAAs para o tratamento do HCV em pacientes com DRC

As próximas fronteiras da terapia de HCV incluirão a gestão de pacientes "difíceis de tratar", tais como pacientes com doença renal. Eles têm uma elevada taxa de comorbidades (isto é, hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença cardiovascular), que os tornam suscetíveis a vários efeitos adversos. Dados sobre a farmacocinética do DAAs em doentes com insuficiência renal foram descritos muito recentemente; por esta razão, poucos ensaios clínicos foram publicados na íntegra até a data, dentre os quais destacamos o C-SUFER, o RUBY-1 e o HCV Target (FABRIZI; MARTIN; MESSA, 2016).

O C-SURFER é um estudo observacional de eficácia e segurança de fase 3. Os doentes com infecção pelo genótipo 1 do HCV e DRC (estágio 4-5), com ou sem dependência de hemodiálise foram aleatoriamente designados para receber grazoprevir (100 mg) e elbasvir (50 mg) ou placebo uma vez por dia durante 12 semanas. As taxas de RVS foram de 94,3%. Dos pacientes nos grupos ativo e placebo, 0% e 4%, respectivamente, descontinuaram o tratamento antiviral devido a um efeito adverso. Os eventos adversos mais comuns foram cefaleia, náuseas e fadiga. Dois casos de insuficiência cardíaca congestiva ocorreram no grupo de tratamento e um deles foi julgado pelo investigador como droga-relacionada (ROTH et al., 2015).

O estudo RUBY-I investigou a combinação 3 DAAs (ombitasvir / paritaprevir (ritonavir) / dasabuvir) com ou sem ribavirina, para o tratamento de pacientes com HCV genótipo 1 e DRC estágio 4 ou 5 (glomerular estimada taxa de filtração [eGFR] < 30 mL/min por 1,73 m²), incluindo aqueles em hemodiálise. Foram incluídos apenas pacientes virgens de tratamento e não cirróticos. O regime 3D é metabolizado no fígado e não necessita de ajuste das doses em doentes com insuficiência renal. O RUBY-I foi um estudo multicêntrico, fase 3b, em curso clínico em 9 centros nos Estados Unidos. Uma análise (outubro/2015) relatou que todos os 13 doentes com dados disponíveis em 4 semanas pós tratamento e 6 pacientes em 12 semanas pós tratamento, atingiram RVS₁₂ de 100%. Muitos pacientes (19/20) tiveram pelo menos 1 evento adverso, a maioria dos quais foram leves ou moderados na gravidade. Não houve interrupções de terapêutica no estudo, apesar da freqüência da anemia; 1 paciente revelou Hemoglobina < 8 g / dL, porém não

foram realizadas transfusões de sangue (POCKROS et al., 2015; BADRI et al., 2016).

O HCV-TARGET foi uma pesquisa observacional longitudinal de pacientes submetidos a tratamento antiviral com DAAs em centros acadêmicos e centros médicos comunitários na América do Norte (n = 51) e Europa (n = 5). O objetivo do HCV-TARGET foi avaliar o impacto da variação da linha de base da função renal sobre a eficácia e a segurança de regimes de antivirais contendo Sofosbuvir. O estudo incluiu 1893 pacientes; 10 (1,0%) pacientes tinham baseline eGFR < 30 ml / min por 1,73 m², 63 (3,3%) TFGE 31 a 45 ml / min por 1,73 m², 168 (8,9%) TFGE 46 a 60 ml / min por 1,73 m², e 1643 (86,8%) TFGE > 60 ml / min por 1,73 m². O regime antiviral baseada no emprego de Sofosbuvir / Simeprevir e Sofosbuvir / ribavirina foi dado a 603 (31,2%) e 740 (39%) pacientes, respectivamente. A terapia antiviral tripla com Sofosbuvir / Simeprevir / ribavirina e Sofosbuvir / peg-IFN / ribavirina foi administrada a 186 (9,8%) e 234 (12,3%), respectivamente. De acordo com uma análise (Abril de 2015), as taxas de RVS₁₂ foi de 88% (15/17) em pacientes com *baseline* eGFR < 30 ml / min por 1,73 m², 81% (38/47) entre pacientes com valores iniciais de TFGE 31 a 45 ml / min por 1,73 m², 89% (125/140) com baseline eGFR 46 a 60 ml / min por 1,73 m², e 81% (1095/1355) com o EGFR > 60 ml / min por 1,73 m². Os investigadores observaram descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos em 46 (2,4%) pacientes e a interrupção precoce do tratamento foi de 4,1%. Transfusões de sangue devido a anemia foram necessários em 7 (9,5%) (EGFR basal < 45 ml / min por 1,73 m²) e 34 (1,9%) pacientes (linha de base TFGE > 45 ml / min por 1,73 m²) (SAXENA et al., 2016).

Saxena e colaboradores (2016) sugeriram que as taxas de RVS não foram influenciadas pela insuficiência renal, mas os efeitos colaterais foram mais comuns entre os pacientes com função renal reduzida. O número de pacientes com doença renal em estágio final foi baixa (1%).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar a taxa de resposta virológica sustentada (RVS) com os novos DAAs, Sofosbuvir e Daclatasvir, no tratamento da hepatite crônica pelo HCV, em portadores de insuficiência renal crônica em programa regular de hemodiálise e/ou diálise peritoneal.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

a) Avaliar e estratificar os efeitos colaterais apresentados nessa população aos esquemas posológicos propostos;

b) Avaliar e estratificar os dados demográficos, epidemiológicos, virológicos (Carga viral e genótipo) e grau de fibrose pela Elastografia Hepática Transitória nessa população.

c) Avaliar e identificar os fatores preditivos de RVS.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Portadores de insuficiência renal crônica de **uma amostra de conveniência** n = 154 pacientes, em programa regular de hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial, em clínicas satélites conveniadas ao Sistema Único de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, encaminhados ao Ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Günle (HUGG), que preenchessem os critérios abaixo listados para o tratamento com Sofosbuvir e Daclatasvir.

Os pacientes foram tratados de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (2015). Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e registro na Plataforma Brasil, todos os pacientes receberam detalhadas informações sobre o trabalho e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), concordando em participar do estudo. Esses pacientes foram **acompanhados por avaliação clínica e laboratorial durante o tratamento e por um período de até 1 ano após o término da terapia.**

4.1.1 Critérios de inclusão

- Em programa regular de hemodiálise há mais de 12 meses;
- anti-HCV reagente por mais de 6 meses, e confirmação diagnóstica com HCV-RNA detectável;
- Concordância e assinatura do TCLE;
- Idade acima de 18 anos;
- Manutenção da terapia renal substitutiva nas clínicas de origem.

4.1.2 Critérios de exclusão

- HbsAg Positivo;
- anti- HIV positivo;

- Ingesta alcóolica acima de 20 g/dia para mulheres e 40 g/dia para homens;
- Doença hepática descompensada (caracterizada por ascite, encefalopatia hepática, icterícia ou hemorragia digestiva alta por varizes de esôfago);
- Pacientes com contraindicação clínica: consumo abusivo de álcool ou drogas ilícitas; cardiopatia grave; disfunção tireoidiana não controlada; distúrbios psiquiátricos não tratados; neoplasia recente; transplantados renal; distúrbios hematológicos (anemia, leucopenia, plaquetopenia) graves ou doenças autoimunes;
 - Menores de 18 anos;
 - Arritmia cardíaca;
 - Gestação.

4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo prospectivo de portadores de hepatite C crônica, em programa regular de hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro e encaminhados e acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do HUGG/UNIRIO.

De acordo com as normas vigentes e referendadas pelo Ministério da Saúde (PCDT, 2015), o esquema padrão utilizado para os pacientes renais crônicos em hemodiálise com ou sem tratamento prévio é de: Sofosbuvir (1 comprimido de 400mg VO ao dia ao deitar) e Daclatasvir (1 comprimido de 60 mg VO ao dia ao deitar) por 12 semanas, quando as medicações (Sofosbuvir e Daclatasvir) foram suspensas, conforme os protocolos recomendados (PCDT, 2015).

Todos os pacientes foram avaliados previamente ao início do tratamento a fim de se colher informações a respeito de comorbidades, história familiar, alergias medicamentosas e uso de outras medicações concomitantes. Novas avaliações foram efetuadas e documentadas após a 12^a semana e 12 semanas pós-tratamento, ou a qualquer momento em que o paciente apresentasse reação adversa.

4.2.1 Aspectos Éticos da Pesquisa

O estudo recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUGG e não recebeu nenhum incentivo financeiro (ANEXO A). Todos os pacientes assinaram o TCLE previamente ao início do tratamento (APÊNDICE A).

4.2.2 Avaliação Clínica

Anamnese e exame físico e coleta de dados demográficos (idade, gênero) dados epidemiológicos (fatores de risco para aquisição vírus da hepatite C, data do conhecimento de ser portador do vírus da hepatite C, patologias associadas, medicações em uso, tempo em hemodiálise, tempo de sessão de hemodiálise, tipo de membrana do dialisador).

4.2.3 Avaliação Laboratorial

Os exames laboratoriais hemograma, glicose, ureia creatinina, ALT, proteínas total, albumina, saturação de transferrina, Tempo e atividade de protrombina (TAP), Tempo de tromboplastina parcial ativado (PTT) foram realizados nos laboratórios referenciados. A ALT foi dosada pelo método cinético automatizado, com valores normais para homens ate 35 UI/Le para mulheres ate 30UI.

4.2.4 Avaliação Sorológica

O teste sorológico do anti-HCV foi realizado no laboratório referenciado pelo Serviço de Hepatologia do HUGG (HUGG ou Fundação Oswaldo Cruz), sendo utilizado o ensaio imunoenzimático de 3ª geração para detecção de anticorpos anti-HCV (ELISA-3 - Abbott Prism™) *cut off* > 5 .

4.2.5 Avaliação de Carga Viral do HCV-RNA e Genotipagem

Na pesquisa de *Real Time* PCR quantitativo e do genótipo viral, o sangue foi coletado no intervalo dialítico mínimo de 72h, e sempre antes da sessão de diálise. As amostras foram coletadas antes e após a 4^a e 12^a semana do tratamento com os DAAs (Daclatasvir 60mg/d e Sofosbuvir 400mg/d preconizado de 12 semanas).

O teste do HCV-RNA quantitativo foi realizado nos Laboratórios credenciados ao Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do HUGG ou laboratórios acreditados. Para o teste do HCV-RNA quantitativo, utilizamos o teste HCV-RNA 3,0 (*Branched DNA*) real time PCR com limite de detecção de > 12 UI/L. Para a genotipagem do HCV foi utilizado o teste da *Abbot real time* HCV performance II. A sequência alvo para o ensaio de *Abbott Real Time* HCV está na região 5'UTR do genoma do HCV. Esta região é específica para o HCV, pois é altamente conservada. Os *primers* são concebidos para hibridizar com a região UTR 5' com o menor número de desemparelhamentos possíveis entre os genótipos de HCV 1-6.

4.2.6 Avaliação do Grau de Fibrose Hepática foi realizada pelo exame de Elastografia Hepática Transitória (Fibroscan)

Os pacientes foram submetidos a elastografia Hepática transitória para estadiamento do grau de fibrose hepática, utilizando a Escala de Metavir. O procedimento foi realizado sempre no dia seguinte ao procedimento dialítico.

- Escala METAVIR

A Elastografia avalia a velocidade da onda de cisalhamento no parênquima hepático, que é comparada com o grau de fibrose segundo a escala METAVIR:

- Ausência de fibrose portal e periportal - F0
- Fibrose portal e periportal sem septos - F1
- Fibrose portal e periportal com raros septos - F2
- Fibrose portal e periportal com numerosos septos - F3
- Cirrose - F4

4.3 ESQUEMA TERAPÊUTICO PROPOSTO

Foram utilizados novos DAAs, Sofosbuvir e Daclatasvir, aprovados pela ANVISA, de **ACORDO COM AS DIRETRIZES DO PCDT 2015**; e fornecidos via Ministério da Saúde (Legislação de Medicamentos Excepcionais), com acompanhamento mensal no Ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do HUGG. A duração do tratamento foi de 12 semanas. Os pacientes foram orientados a ingesta de 01 comprimido de Daclatasvir (60 mg) e 01 comprimido de Sofosbuvir (400 mg) ao deitar.

4.3.1 Resposta Viroológica

O resultado ideal é a RVS, indicada pela indetectabilidade do HCV-RNA 12 semanas após o tratamento (RVS12). A RVS foi comprovada por meio de realização *Real Time* - PCR, 4 e 12 semanas após o término do tratamento e conforme regime terapêutico utilizado (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2015).

4.3.2 Análise Estatística

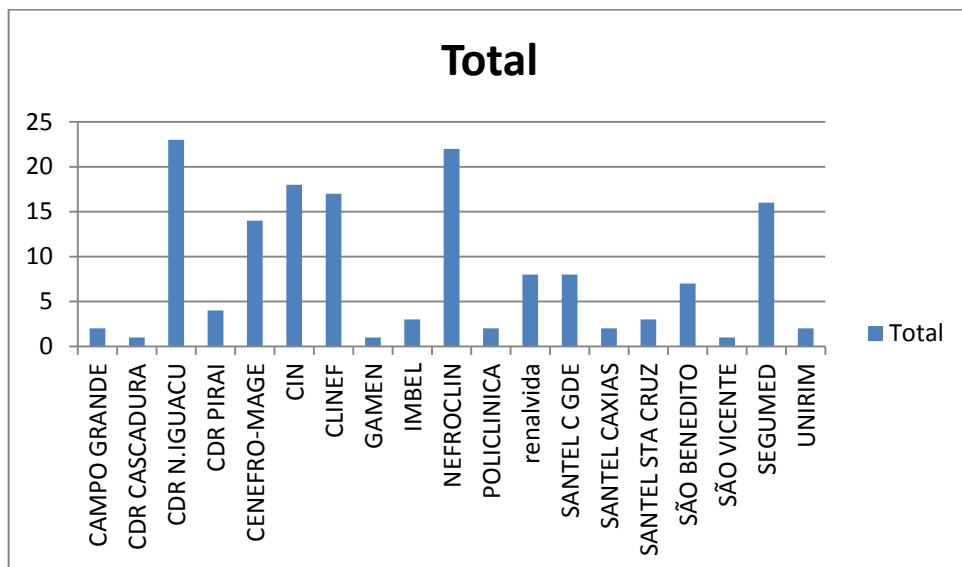
Os dados serão apresentados com percentual ou média com desvio padrão e variações mínima e máxima. As variáveis categóricas foram analisadas com testes qui-quadrado e teste exato de Fisher. O teste T de *Student* e o de Mann-Whitney foram usados para comparação de variáveis numéricas. Modelos de regressão logística serão usados para calcular *odds ratio*, com intervalo de confiança de 95%. O nível de significância considerado foi de $p = 0,05$. Todos os cálculos usaram programa de estatística SPSS.

5 RESULTADOS

5.1 GRUPO DE ESTUDO

Após entrevistas, análise de prontuários e aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, a amostra inicial de conveniência do estudo foi constituída por 154 portadores do HCV em tratamento hemodialítico nas clínicas do Estado do Rio de Janeiro (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com anti-HCV positivo nefropatas por área geográfica (n = 154)



5.1.1 Dados Demográficos

No grupo inicial de 154 portadores de anti-HCV positivo em hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro 65 eram do gênero feminino (42,2%) e 89 masculino (57,7%); etnia branca 30,5% e não branca 69,4% (Tabela 1). A média de idade foi 55,1 com variação de 26 a 90 anos.

Tabela 1 - Pacientes anti-HCV positivo em Hemodiálise a idade, gênero e etnia (n=154)

Idade Faixas	Total		Gênero				Etnia			
	n	%	Masculino		Feminino		Branco		Não branco	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
26 - 39	19	12,33	9	5,84	11	7,13	10	6,48	9	5,84
40 - 59	72	46,76	40	25,97	32	20,77	22	14,28	50	32,46
60 - 79	59	38,32	38	24,67	21	13,63	13	8,44	46	29,87
80 - 90	4	2,59	2	1,29	2	1,29	2	1,29	2	1,29
Total	154	100,00	89		66		47		107	

5.1.2 Características Epidemiológicas

Dentre os 154 pacientes inicialmente avaliados, 59% eram hipertensos, 14% diabéticos tipo 2 (DM2) e hipertensos e 5,7% apenas diabéticos (Tabela 2).

Dos 154, 65% apresentavam histórico de hemotransusão (Tabela 3). Avaliando o tratamento prévio da infecção pelo HCV com interferon e ribavirina, 16 (10,39%) e 138 (89,61%) pacientes eram virgens de tratamento (Tabela 4) e 29% soroconverteram durante o tratamento dialítico (Tabela 5). O tempo médio em Hemodiálise foi de 10,7 anos \pm 7,8. O tempo médio de diagnóstico sorológico do anti-HCV positivo foi de 10,0 anos \pm 7,4 anos.

Tabela 2 - Distribuição quanto a doença de base com anti-HCV positivos submetidos a Hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro (n = 154)

Doença renal de base	n	%
DM	9	5,77
DM HAS	23	14,74
GN- MEMB	1	0,64
GNC	21	13,46
HAS	91	59,62
LES	4	2,56
POLICÍSTICO	1	0,64
UROP OBST	4	2,56
Total Geral	154	100,00

Tabela 3 - Incidência de Hemotransusão em pacientes com anti-HCV positivos submetidos a Hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro (n = 154)

Hemotransusão	n	% do Total
Não	53	34,42
Sim	101	65,58
Total Geral	154	100,00

Tabela 4 - Incidência de pacientes virgens de tratamento com anti-HCV positivos submetidos a Hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro (n = 154)

Tratamento prévio	n	% do Total
Sim	16	10,39%
Não	138	89,61%
Total Geral	154	100,00%

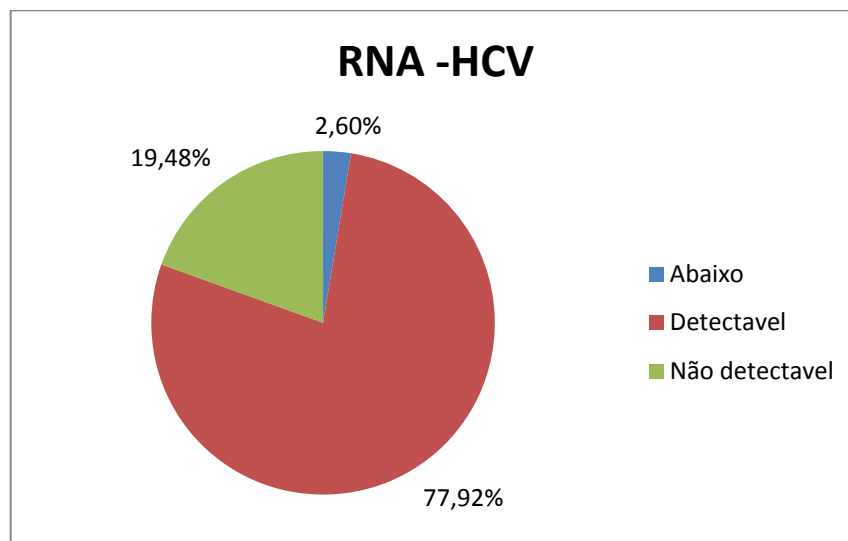
Tabela 5 - Incidência de soroconversão antes e depois da Hemodiálise (n = 154)

HCV Positivos	n	% do Total
Antes da Hemodiálise	22	14,28%
Na admissão em programa	87	56,49%
Durante hemodiálise	45	29,32%
Total	154	100,09%

5.1.3 Características da Infecção pelo HCV

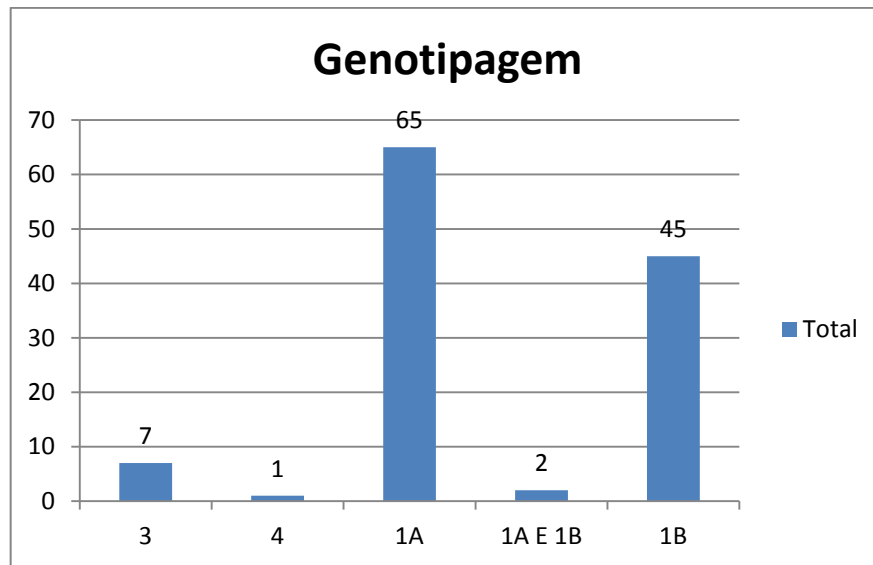
A infecção foi confirmada em todos os 154 pacientes, o qual apresentaram anti-HCV positivo e do HCV-RNA reagente pela técnica de RT-PCR quantitativo. A determinação da carga viral do HCV pela técnica de RT-PCR quantitativo (Amplicor Roche®) foi realizada em 100% dos pacientes, sendo 4 (2,60%) abaixo do nível de detecção, 30 (19,48%) não detectado e 77,92% detectado (Gráfico 2). A média da carga viral foi de 1128235 UI/L com mediana de 285414 UI/L, com mínimo de 442 UI/L e máximo de 15970409 UI/L.

Gráfico 2 - Resultados de carga viral



Quanto ao genótipo e subgenótipo do HCV para pacientes com carga viral detectável (n =120) encontramos os seguintes resultados: genótipo 1: 112 (93,33%); genótipo 1a: 65 (54,17%); genótipo 1b: 45 (37,50%); genótipo 1a e 1b : 2 (1,67%); genótipo 3 : 7 (5,83%); genótipo 4 : 1 (0,83%) (Gráfico 3).

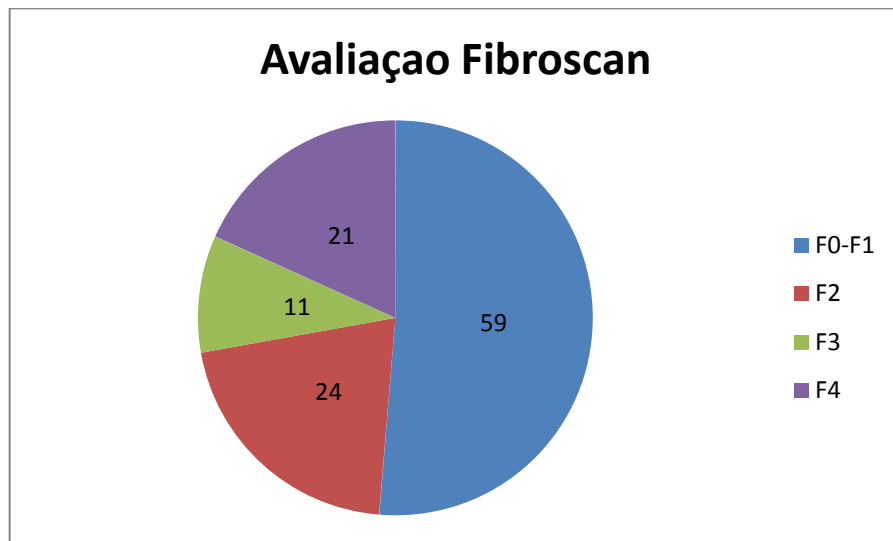
Gráfico 3 - Resultado de Genotipagem (n =120)



5.1.4 Características Histológicas

Dos 154 pacientes envolvidos inicialmente no estudo, 114 pacientes foram avaliados através da elastografia hepática segundo a escala de Metavir, sendo excluídos 34 pacientes (22%) devido a carga viral não detectável e 6 pacientes não compareceram ao exame.

Dos 114 pacientes avaliados pelo fibroscan, 59 (51,75%) pertenciam ao grupo de fibrose leve F0-F1; 24 (21,05%) ao grupo de fibrose moderada F2; 10 (8,77%) com fibrose avançada F3; 21 (18,42%) com cirrose (F4) (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Resultado de Fibroscan (n = 114)

Do grupo de 154 pacientes, 22% apresentavam carga viral não detectável, 35% optaram por seguir tratamento em unidades mais próximas a seu domicílio após exames e, 17% optaram por não seguir na avaliação. Destes 64 pacientes optaram pelo acompanhamento e tratamento no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do HUGG.

5.1.5 Dados Demográficos dos pacientes tratados (n = 64)

Dos 64/154 pacientes submetidos ao tratamento, 22 eram do gênero feminino (34,38%) e 42 masculino (65,63%); 19 eram de etnia branca (29,69%) e 44 não branca (70,32%) (Tabela 6). A média de idade foi 55,3, com variação de 31 a 84 anos.

Tabela 6 - Dados demográficos referente aos pacientes anti-HCV positivo submetidos ao tratamento (idade, gênero e etnia submetidos ao tratamento) (n = 64)

Idade Faixas	Total		Gênero				Etnia			
	n	%	Masculino		Feminino		Branco		Não Branco	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
31 - 39	8	12,55	5	6,25	4	6,25	4	6,25	4	6,25
40-59	27	42,18	18	28,12	9	14,06	8	12,50	19	29,68
60-79	27	42,18	18	28,12	8	12,50	6	9,37	21	31,25
80-84	2	3,12	1	1,56	1	1,56	1	1,56	1	1,56
Total	64	100,00	42	64,05	22	34,37	19	29,68	45	68,74

p < 0,05

5.1.6 Características Epidemiológicas (n = 64)

Nesse grupo, 51% eram hipertensos, 17% diabéticos e hipertensos, 6,2% diabéticos (Tabela 7); 7,8% tinham sido submetidos a tratamento anterior e 92,1% eram virgens de tratamento (Tabela 8) e 71% apresentavam histórico de hemotransfusão (Tabela 9), sendo que 35% soroconverteram durante o tratamento dialítico (Tabela 10). O tempo médio de Hemodiálise foi de 10,3 anos \pm 8,1 anos. O tempo médio de diagnóstico de anti-HCV positivo foi de 9,8 anos \pm 7,1 anos.

Tabela 7 - Distribuição quanto a doença de base para pacientes submetidos ao tratamento em a Hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro (n = 64)

Doença de Base	n	% do Total
DM	4	6,25%
DM HAS	11	17,19%
GN- MEMB	1	1,56%
GNC	9	14,06%
HAS	33	51,56%
LES	3	4,69%
UROP OBST	3	4,69%
Total Geral	64	100,00%

p>0,05 não evidencia de variação

Tabela 8 - Incidência de pacientes virgens de tratamento HCV positivos em Hemodiálise submetidos ao tratamento no Estado do Rio de Janeiro (n = 64)

Tratamento prévio	n	% do Total
Não	59	92,19%
Sim	5	7,81%
Total Geral	64	100,00%

p > 0,05 não há evidências de alterações significativas entre os grupos

Tabela 9 - Incidência de Hemotransfusão em pacientes com anti-HCV positivo em Hemodiálise submetidos ao tratamento no Estado do Rio de Janeiro (n = 64)

Hemotransfusão	n	% do Total
Não	18	28,13%
Sim	46	71,87%
Total Geral	64	100,00%

p > 0,05

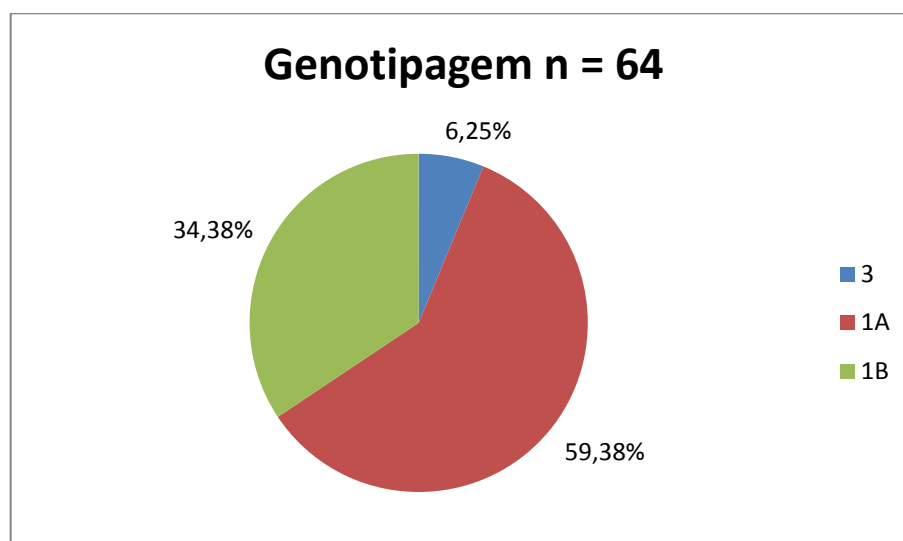
Tabela 10 - Incidência de soroconversão antes e depois da Hemodiálise (n = 64)

HCV POSITIVO		
	n	% do Total
Antes da hemodiálise	8	12,50
Na admissão na hemodiálise	33	51,56
Durante hemodiálise	23	35,93
Total	64	100,00

p > 0,05

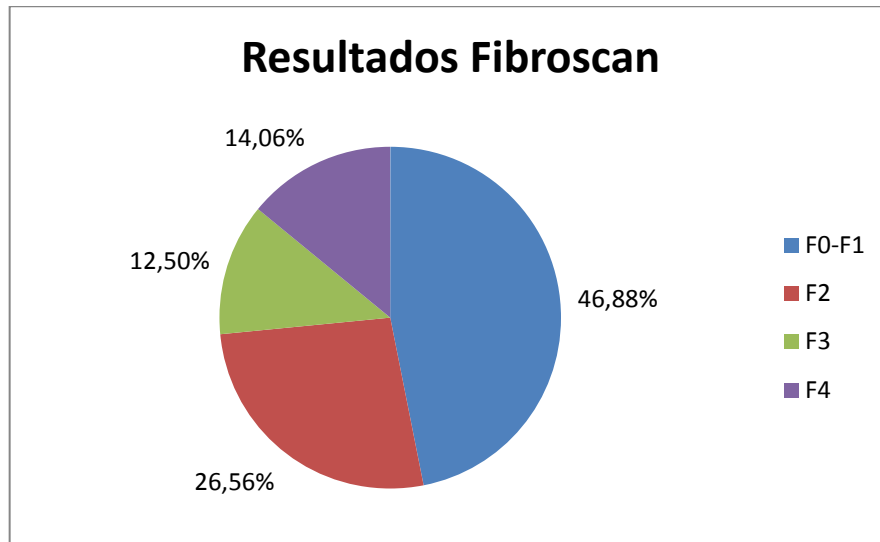
Nesse grupo o perfil de genotipagem foi: Genótipo 1: 60; genótipo 1a: 38 (59,38%), genótipo 1b: 22 (34,38%) e genótipo 3 (6,25%) (Gráfico 5). A média da carga viral do HCV-RNA foi de 733809 UI/L, a mediana de 169611 UI/L, com mínimo de 532 UI/L e máximo de 9120108 UI/L.

Gráfico 5 - Resultado Genotipagem (n = 64)



Dos 64 pacientes tratados, 30 (46,88%) pertenciam ao grupo F0 - F1, 17 apresentavam fibrose moderada (26,56%), 8 com fibrose avançada (12,50%) e 9 com cirrose (14,06 %) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Resultado de Fibroscan (n = 64)



5.2 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA (n = 64)

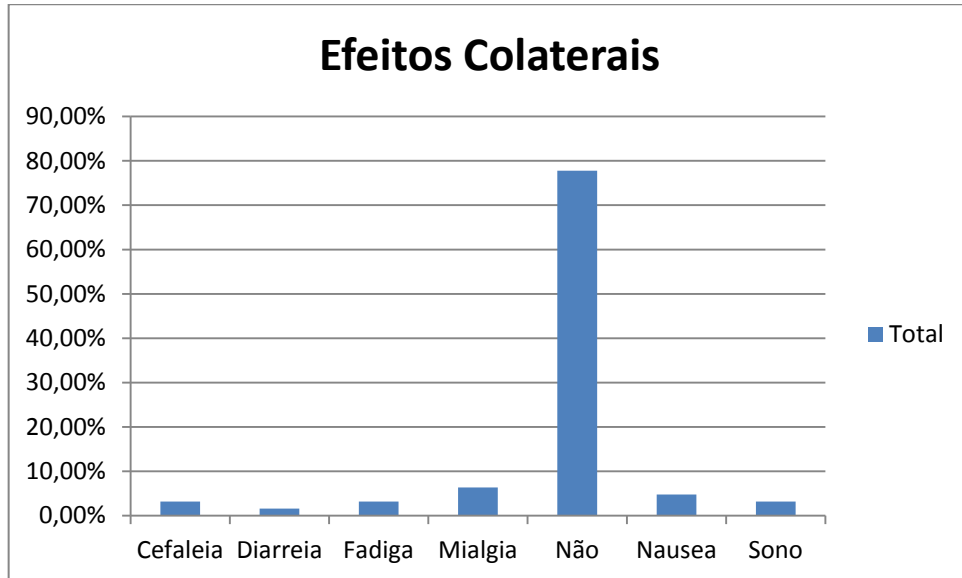
Entre os pacientes analisados nesse estudo, todos os 64 pacientes (100%) alcançaram a RVS na 4^a semana e se mantiveram com o HCV-RNA indetectável na 12^a semana pós tratamento.

5.3 EVENTOS ADVERSOS

Embora não fosse o escopo desse estudo avaliar a tolerância e segurança da terapia antiviral para o HCV com Daclatasvir e Sofosbuvir em pacientes renais crônicos em terapia dialítica, o tratamento mostrou a baixa ocorrência de eventos adversos, sem a necessidade de interrupção do tratamento, diferentemente dos eventos descritos na era do tratamento utilizando o Peg-IFN e RBV.

Os eventos adversos relatados e associados ao tratamento foram: cefaleia (3,1%), náusea (4,7%), mialgia (6,3%), fadiga (3,1%) e 77,7% dos pacientes não relataram quaisquer efeitos colaterais (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Incidência de efeitos colaterais



6 DISCUSSÃO

A infecção pelo HCV é um problema de saúde pública mundial sendo uma importante causa de cirrose hepática e de carcinoma hepatocelular (CHC). A prevalência da infecção é maior em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise e, conseqüentemente, nos receptores de transplante renal, do que na população em geral, tanto nos países em desenvolvimento como nos desenvolvidos (MARINAKI, 2015).

Pacientes em HD são de alto risco para adquirir a infecção pelo HCV. Estudo na Europa Ocidental (FISSELL et al., 2004) evidenciou índices de prevalência de 5,6% em pacientes em HD por mais tempo. Fatores de risco para a aquisição nesta população de risco incluem: número de transfusões prévias, duração do tempo de doença renal crônica, idade, internações, história de transplante renal prévio e prevalência do HCV na unidade de HD. Apesar da disseminação do HCV nas unidades de HD estar em declínio após as medidas de prática de controle universal, sua prevalência ainda permanece maior do que na população em geral, pois os pacientes em HD são frequentemente expostos ao implante de cateteres e manipulação frequente para fins de procedimento hemodialítico, salas de reuso e vias de contaminação por medicação intravenosa (CARVALHO-FILHO et al., 2015).

A infecção crônica pelo HCV aumenta a morbi-mortalidade no período pré- e pós-transplante renal. Vários mecanismos podem explicar a redução na sobrevivência entre os pacientes renais crônicos em diálise com o HCV: aumento na mortalidade associado com complicações hepáticas (cirrose e carcinoma hepatocelular), piora da qualidade de vida e aumento nos riscos cardiovasculares, por contribuir com aterogênese acelerada (citocinas pro-inflamatórias, resistência insulínica e diabetes (CARVALHO-FILHO et al., 2015).

A infecção aguda do HCV é pouco sintomática e na maioria das vezes anictérica, sendo o curso agudo mais agressivo com rápida progressão para fibrose em pacientes transplantados renais e aumentando o risco de perda do enxerto. Não há evidência que a infecção crônica pelo HCV apresente características mais agressivas em DRC em HD do que naqueles com GFR > 30ml/min, sendo a progressão lenta ao longo de décadas (MARINAKI, 2015).

A maioria dos pacientes renais são diagnosticados após exames de sangue de rotina, sem sintomas ou elevação das transaminases. Nesse grupo especificamente, níveis de ALT acima de 20UI/L nas mulheres e 25UI/L nos homens ou 60% do valor de referência, necessitam de investigação. O *clearance* espontâneo do HCV - RNA em pacientes não tratados é raro (FABRIZI, 2007a; LEMOS, 2008).

Os testes de ELISA de 1^a e 2^a geração apresentaram elevado percentual de resultados falsos negativos, portanto não devem ser utilizados em pacientes com DRC, sendo este fenômeno raro quando do emprego das técnicas de ELISA de 3^a geração. Quando o teste sorológico é positivo, é sempre recomendável a realização do teste molecular para a confirmação (SAUNÉ et al., 2011; BAID-AGRAWAL et al., 2014).

Fenômeno de viremia intermitente com oscilações de carga viral são comuns nessa população. Mecanismos multifatoriais se relacionam a flutuação da viremia: procedimento dialítico (aderência de partículas virais a membrana do dialisador, filtração e destruição de partículas vírais), aumento de citocinas antivirais e hemodiluição resultando em testes de HCV-RNA falsos negativos. Logo o teste de biologia molecular da RT-PCR para a identificação do HCV-RNA é recomendado em todos os pacientes com DRC em HD com anti-HCV positivo (FABRIZI et al., 2009).

A biópsia hepática é associada a maior morbidade nessa população por complicações hemorrágicas e distúrbios homeostáticos associados a uremia. Vários estudos já demonstraram que os métodos não invasivos de avaliação da fibrose hepática, como a elastografia hepática (Fibroscan) são de valor diagnóstico em prever a gravidade da doença hepática (GERBER et al., 2015; KHUNPAKDEE et al., 2015).

O tratamento antiviral da infecção crônica pelo HCV é recomendado a todos os pacientes em HD, independente do estágio de fibrose hepática e, candidato ou não ao transplante renal. Naqueles com indicação de transplante renal a terapia antiviral evita a progressão da hepatite C no pós-transplante e, por fim, as complicações extra-hepáticas relacionadas à imunossupressão. Até pouco tempo, os pacientes dialíticos raramente recebiam tratamento antiviral, em grande parte devido à alta toxicidade e baixa tolerância aos regimes com peg-IFN. Taxas de RVS de 30% a 40% eram observadas, mas a associação com a ribavirina apesar de melhorar as cifras de RVS para algo em torno de 60% aumentava em muito a incidência de anemia, mesmo com o emprego de baixas doses de ribavirina. Soderholm e

colaboradores (2018) demonstraram que a terapia com peg-IFN/ribavirina aumentou a sobrevida nos pacientes renais crônicos anti-HCV positivo.

Em 2014, o tratamento com os esquemas de DAAs livres de IFN, com o emprego do Sofosbuvir foram aprovados. De acordo com dados do *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* fase I-IV, somente 2,1% dos pacientes com DRC infectados pelo HCV, entre 2012-2015, foram encaminhados para tratamento. O índice ajustado de mortalidade na população tratada em comparação a não tratada é menor, recomendando o tratamento de todos os renais crônicos em HD com anti-HCV positivo. Até recentemente, opções de tratamento em pacientes com disfunção renal se limitavam ao peg-IFN combinado com baixas doses de ribavirina, mas os efeitos colaterais, frequentemente resultavam na descontinuação e no abandono do tratamento. Em pacientes transplantados o tratamento com peg-IFN era contra indicado pelo maior risco de rejeição, independente do ajuste de dose e do regime imunossupressor (GOODKIN et al., 2017).

A viabilidade dos DAAs possibilitou o tratamento da hepatite C nos renais crônicos, incluindo aqueles com doença renal nos estágios 4/5 e nos pacientes em diálise (FABRIZI, 2016).

Estudos clínicos, como o (C - SURFER) (*The hepatitis C: Study to Understand renal Failure's effect on responses*), demonstraram taxas de RVS de 94% com o esquema antiviral com grazoprevir e elbasvir por 12 semanas em pacientes infectados com genótipo 1 do HCV com DRC estágios 4/5 (ROTH et al., 2015).

No estudo (RUBY-1), com o emprego de ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir, com e sem ribavirina, as taxas de RVS alcançaram 90%, em renais crônicos, genótipo 1, em estágio 4/5, sendo que o desenvolvimento de anemia foi maior no grupo com ribavirina, mesmo com doses baixas (POCKROS et al., 2015).

Uma análise sistemática retrospectiva de pacientes em estágio 4/5 de DRC na Europa Ocidental demonstrou taxas de RVS de 90% com o emprego de DAAs, alto índice de segurança e mínimos efeitos colaterais, exceto no grupo que usou ribavirina em dose reduzida, que apresentou taxas de anemia, sendo que em alguns casos com necessidade de hemotransfusão. O Sofosbuvir foi prescrito na dose habitual (400 mg/dia), sendo que a frequência de efeitos colaterais não foi maior com outros regimes de tratamento (GARCIA-AGUDO; CORVILHO-GONZALEZ; FABRIZI, 2017).

O trabalho de Hundermer e colaboradores (2015), com 6 pacientes com taxas de GFR < 30 ml/min, sendo 2 em HD, idade média de 60 anos, com maioria de homens brancos, tratados com regime de SOF em dose plena, alcançaram cifras de 67% de RVS, mas com poucos efeitos adversos e necessidade de hemotransfusão, somente naqueles em uso de RBV.

Nazario, Ndungu e Modi (2016) descreveram estudo de 17 pacientes com DRC com GFR < 30 ml/min ou em HD tratados com dose plena de Sofosbuvir associado a Simeprevir por 12 semanas. Eram 76% de pacientes infectados pelo HCV, com genótipo 1 e 47% cirróticos. Os efeitos colaterais foram mínimos, não havendo necessidade de se descontinuar o tratamento. As taxas de RVS₁₂ foram de 100%.

Beinhardt e colaboradores (2016) investigaram a segurança e eficácia de regimes de tratamento com DAAs em 25 pacientes, sendo 10 em HD, tendo em comum o fato de que todos usaram Sofosbuvir em dose plena, a maioria era constituída por homens, com média de idade de 50 anos, genótipo 1b, e de 45% cirróticos. A taxa de RVS foi de 96% nestes pacientes tratados com Sofosbuvir/Daclatasvir por 12 a 24 semanas. Nesse grupo apenas 4 pacientes encontravam-se em HD.

Bhamidimarri e colaboradores (2015) demonstraram a segurança e efetividade de regimes com Sofosbuvir 200mg/d ou 400 mg 3 x semana associado a Simeprevir em 15 pacientes com DRC grave (GFR < 30ml/min per 1,73 m²), sendo 12 em HD. As taxas de RVS₁₂ foi de 86%, com mínimos efeitos adversos detectados.

Dumortier e colaboradores (2017) publicaram um estudo multicêntrico francês com pacientes com DRC com GFR < 35ml/min, sendo 35 em hemodiálise, média de idade de 60 anos, 36 do gênero masculino, tendo a maioria a Hipertensão arterial como a doença de base e genótipo 1b. Destes 27 eram F4 e todos foram tratados com regime de Sofobusvir associado à ribavirina e IFN ou associado à Daclatasvir ou Simeprevir. Os pacientes em HD receberam Sofosbuvir 3x sem ou em dias alternados com resultado de RVS de 86%.

Os níveis de Sofosbuvir e do seu metabólito ativo GS 461203 em alguns pacientes em HD foram monitorados durante o tratamento, apesar dos níveis mais elevados, não houve evidência de repercussão clínica. Os efeitos adversos mais significativos foram nos grupos com ribavirina no esquema terapêutico.

Bhamidimarri e colaboradores (2015) trataram 15 pacientes com DRC (GFR < 35ml/min), sendo 12 em HD com Simeprevir associado a Sofosbuvir em dose plena em dias alternados ou 200mg/dia, por 12 semanas. A maioria era do gênero masculino, genótipo 1, exceto 1 cirrótico que foi tratado por 24 semanas. A taxa de RVS₁₂ alcançada foi de 87%.

Choudhary e colaboradores (2017) trataram 16 pacientes em HD com regimes de Sofosbuvir (400mg) em dias alternados, sendo 7 associados a DCV (n = 7) e os demais Sofosbuvir /IFN/ribavirina. A média de idade era de 45 anos, maioria do sexo masculino e de genótipo 1. As taxas de RVS₁₂ foi de 80%.

Nossa decisão de tratar os pacientes com Sofobusvir e Daclatasvir foi baseada no guideline da *European Association for the Study of Liver* (2014) e em acordo com o PCDT do Ministério da Saúde de 2015, os quais indicavam regime sem IFN em pacientes hemodialíticos. O Daclatasvir é uma droga metabolizada pelo fígado, sem a necessidade de ajuste de dose para os pacientes com insuficiência renal (GARIMELLA et al., 2015).

O Sofosbuvir é intensamente metabolizado em sua passagem pelo intestino e no fígado, sendo hidrolisado e fosforilado em sua forma farmacologicamente ativa, análogo nucleosideo trifosfato (GS-461203). A desfosforilação resulta na formação do metabolito inativo (GS-331007). Os rins representam o maior local de eliminação do Sofosbuvir e de seu metabolito. Enquanto a farmacocinética do metabolito ativo GS-461203 não esta bem caracterizada, a meia vida do metabolito inativo circulante GS-331007 é de 27 horas. A dose ideal de Sofosbuvir em pacientes em HD permanece controversa. Entretanto, estudo de Burra e colaboradores (2014) demonstrou que a HD remove 53% do metabolito GS-33107.

Desnoyer e colaboradores (2016) descreveram um grupo de 12 pacientes tratados com dose plena e reduzida de Sofosbuvir, em que a HD removia esse DAA e seu metabolito GS-331007, tanto em dose reduzida como na dose completa com índice de retirada do GS-331007 em 52%. A dose plena em comparação com a dose reduzida apresentou melhores taxas de RVS ao final de 12 semanas. Singh e colaboradores (2016), Beinhardt e colaboradores (2016), Saab e colaboradores (2017), Hundemer e colaboradores (2015) reportaram em seus estudos segurança e efetividade com uso de dose plena de Sofosbuvir em pacientes em HD infectados com genótipo 1 do HCV.

HCV TARGET, estudo multicêntrico, com 1893 pacientes com disfunção renal em vários estágios foram recrutados na América do Norte e Europa.

Destes 73 apresentavam taxas de GFR < 45 ml/min, sendo 5 em hemodiálise. A maioria era composta de mulheres (55%), brancas (66%) e infectados pelo genótipo 1. As taxas de RVS12 foram de 83% e a anemia foi o efeito colateral mais frequente e associado ao uso de ribavirina (SAXENA et al., 2016).

A eficácia de Sofosbuvir e Daclatasvir no tratamento de pacientes não cirróticos com genótipo 3 com função renal normal foi demonstrada no estudo ALLY-3. A RVS foi de 90% nos pacientes virgens de tratamento e de 86% nos pacientes já tratados previamente (NELSON et al., 2015).

Sona e colaboradores (2017) demonstraram eficácia e segurança no tratamento com Sofosbuvir em dose reduzida e Daclatasvir por 12 semanas em pacientes hemodialíticos, genótipo 3, alcançando taxas de RVS de 100% e os fatores idade, gênero ou carga viral basal não interferiram na RVS.

Nosso objetivo foi de avaliar a taxa de RVS em pacientes renais crônicos portadores de hepatite C em hemodiálise e sua tolerância ao tratamento com Sofosbuvir e Daclatasvir.

Nosso grupo de 64 pacientes em hemodiálise infectados pelo HCV e tratados com regime de Sofosbuvir dose usual e Daclatasvir por 12 semanas, com média de idade de 55 anos, predominantemente composto de homens (65%), não brancos, com maior prevalência do genótipo 1 e de fibrose leve (F0-F1) apresentava perfil clínico, virológico, demográfico e de grau de fibrose semelhante ao da amostra inicial de 154 pacientes HCV no em HD no Estado do Rio de Janeiro. Este perfil demográfico e de genotipagem era semelhante aos trabalhos publicados por Dumortier e colaboradores (2017), Saxena e colaboradores (2016).

A taxa de RVS global neste estudo foi de 100%. Quando comparamos os nossos resultados com os observados em outras grandes coortes de vida real envolvendo o uso de Sofosbuvir dose plena e daclatasvir, notou-se que a taxa de RVS foi semelhante à observada em outros estudos de Dumortier e colaboradores (2017), Saxena e colaboradores (2016) e Nazario, Ndungu e Modi (2016), em que essas taxas RVS variaram de 63% a 100%, na dependência do grau de fibrose.

7 CONCLUSÕES

1. A resposta virológica sustentada ao tratamento combinado de Sofosbuvir e Daclatasvir por 12 semanas para indivíduos renais crônicos em hemodiálise infectados pelos vírus HCV, genótipo 1 e 3, nessa casuística foi de 100%, com mínimos efeitos colaterais. Esses resultados são compatíveis com aqueles evidenciados nos estudos internacionais de vida real e estudos de registro, nos quais as cifras de RVS foram acima de 90%.

2. Esta amostra foi constituída predominantemente de indivíduos do sexo masculino, não branco, genótipo 1, com fibrose hepática leve (F0/F1), virgens de tratamento e que teve como principal fator epidemiológico para a aquisição da infecção pelo HCV a hemotransfusão. Ressalte-se que 29% dos pacientes adquiriram o HCV durante o tratamento dialítico, sendo a infecção nosocomial um importante fator de risco nessa população. Alertamos ainda que a incidência de diagnóstico do anti-HCV na admissão do programa de diálise foi elevado (56%), assim como o tempo médio para o diagnóstico da infecção pelo HCV foi semelhante ao tempo médio em tratamento dialítico.

3. Diversas variáveis habitualmente estudadas e associadas à RVS, como àquelas inerentes ao hospedeiro, ao próprio HCV e a resposta virológica durante o tratamento foram avaliadas e nenhuma delas foi preditiva de RVS.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*, [S.l.], v. 62, p. 932-54, 2015.
- ADINOLFI, L.E., et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: Clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol*, [S.l.], v. 20, n. 13, p. 3410-3417, 2014.
- AFDHAL, N.H. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis*, [S.l.], v. 24, n. Suppl 2, p. 3-8, 2004.
- AGUIRRE VALADEZ, J.; GARCÍA JUÁREZ, I.; RINCÓN PEDRERO, R.; TORRE, A. Management of chronic hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease: a review. *Ther Clin Risk Manag*, [S.l.], v. 11, p. 329-38, 2015.
- ALTHAF, M.M., et al. Acute hepatitis C infection in a renal transplant recipient: primacy of the liver or kidney? *BMJ Case Rep*, [S.l.], 2014.
- ARENAS, M.D., et al. Nosocomial transmission of the hepatitis C virus in hemodialysis: monitors, personnel, or both? *Nefrología*, [S.l.], v. 21, p. 476-484, 2001.
- AZEVEDO, H.A., et al. Similar HCV viral load levels and genotype distribution among end-stage renal disease patients on hemodialysis and HCV-infected patients with normal renal function. *J Nephrol*, [S.l.], v. 20, n. 5, p. 609-16, 2007.
- BADALAMENTI, S., et al. Changes in viremia and circulating interferon- α during hemodialysis in hepatitis C virus-positive patients: only coincidental phenomena? *Am J Kidney Dis*, [S.l.], v. 42, n. 1, p. 143-50, 2003.
- BADRI, P., et al. Dosing recommendations for concomitant medications during 3D anti-HCV therapy. *Clin Pharmacokinet*, [S.l.], v. 55, n. 3, p. 275-95, 2016.
- BAID-AGRAWAL, S., et al. Prevalence of occult hepatitis C infection in chronic hemodialysis and kidney transplant patients. *J Hepatology*, [S.l.], v. 60, n. 5, p. 928-33, 2014.

BAILLY, F., et al. Early virological assessment during telaprevir- or boceprevir-based triple therapy in hepatitis C cirrhotic patients who failed a previous interferon based regimen the ANRS CO20-CUPIC study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, [S.l.], v. 39, p. 443-450, 2015.

BEINHARDT, S., et al. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and postkidney transplantation setting. *Transpl Int*, [S.l.], v. 29, n. 9, p. 999-1007, 2016.

BHAMIDIMARRI, K.R., et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol*, [S.l.], v. 63, n. 3, p. 763-5, 2015.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DO MINISTÉRIO SAÚDE. *Hepatites Virais 2018*.

Disponível em:

<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/05/Boletim-Hepatites-2018.pdf>>. Acesso em: 01 fev. 2017.

BUKH, J., et al. High prevalence of hepatitis c virus (HCV) rna in dialysis patients:failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with hcv infection Copenhagen dialysis hcv study group. *J Infect Dis*, [S.l.], v. 168, p. 1343-1348, 1993.

BURRA, P., et al. Hepatitis C virus infection in end-stage renal disease and kidney transplantation. *Transpl Int*, [S.l.], v. 27, n. 9, p. 877-891, 2014.

CARNEIRO, M.A., et al. Hepatitis c prevalence and risk factors in hemodialysis patients in central brazil:a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, [S.l.], v. 96, p. 769, 2001.

CARVALHO-FILHO, R.J., et al. Management of hepatites c in patients with chronic kidney disease. *World J Gastroenterol*, [S.l.], v. 21, n. 2, p. 408-422, 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Hepatitis C Information for Health Professionals , 2014. Disponível em:

<<http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/HCVfaq.htm>>. Acesso em: 01 fev. 2017.

CHEBROLU, P., et al. Bacteraemia in haemodialysis patients with hepatitis C. *Am J Med Sci*, [S.l.], v. 349, p. 216-221, 2015.

- CHEVALIEZ, S.; RODRIGUEZ, C.; PAWLOTSKY, J.M. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. *Gastroenterol*, [S.l.], v. 142, p. 1303-1313, 2012.
- CHOO, Q.L., et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, [S.l.], v. 244, p. 359-362, 1989.
- CHOUDHARY, N.S., et al. Efficacy and Safety of sofosbuvir - based regimens in chronic hepatitis C patients on dialysis. *Ind J Gastroenterol*, [S.l.], v. 7, p. 5-7, 2017.
- COTLER, S.J., et al. Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. *J Clin Gastroenterol*, [S.l.], v. 35, n. 2, p. 191-5, 2002.
- COUROUCE, A.M., et al. Anti-hepatitis c virus (anti-hcv) seroconversion in patients undergoing hemodialysis patients: comparison of second-and third-generation anti-hcv assays. *Transfusin*, [S.l.], v. 34, p. 790-795, 1994.
- CURRY, M., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*, [S.l.], v. 373, p. 2618-2628, 2015.
- DALEKOS, G.N., et al. Absence of Hcv viraemia in anti-hcv-negative hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, [S.l.], v. 13, p. 1804-1806, 1998.
- DESNOYER, A., et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, [S.l.] v. 65, n. 1, p. 40-47, 2016.
- DUMORTIER, J., et al. Antiviral triple therapy with telaprevir in haemodialysis patients: is it feasible. *J Clin Virol*, [S.l.], v. 56, p. 146-149, 2013.
- DUMORTIER J., et al. Sofosbuvir-based antiviral therapy in hepatitis C virus patients with severe renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, [S.l.], v. 32, n. 12, p. 2065-2071, 2017.
- DUSSOL, B., et al. Is hepatitis C virus-RNA detection by nested polymerase chain reaction clinically relevant in hemodialysis patients? *Clin Nephrol*, [S.l.], v. 45, p. 257-260, 1996.

DZEKOVA-VIDIMLISKI, P., et al. Patterns of viraemia in haemodialysis patients with hepatitis C. *Prilozi*, [S.l.], v. 29, p. 201-211, 2008.

ESPINOSA, M. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV positive longterm haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, [S.l.], v. 16, p. 1669-74, 2001.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C*, 2014. Disponível em: <<http://www.easl.eu/discover/news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014>>. Acesso em: 01 fev. 2017.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C*, 2015. Disponível em: <<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>>. Acesso em: 01 fev. 2017.

FABRIZI, F., et al. Antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) of hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical studies. *J Viral Hepat*, [S.l.], v. 21, p. 681-689, 2014.

FABRIZI, F., et al. Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis*, [S.l.], v. 35, p. 122-129, 2000a.

FABRIZI, F., et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis*, [S.l.], v. 38, p. 1009-1015, 2001.

FABRIZI, F., et al. Gamma glutamyltranspeptidase activity and viral hepatitis in dialysis population. *Int J Artif Organs*, [S.l.], v. 30, n. 1, p. 6-15, 2007a.

FABRIZI, F., et al. Hepatic disorders in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, [S.l.], v. 6, p. 395-403, 2010.

FABRIZI, F., et al. Impact of hemodialysis therapy on hepatitis C virus infection: A deeper insight. *The Int J Art Organs*, [S.l.], v. 32, n. 1, p. 1-11, 2009.

FABRIZI, F., et al. Nosocomial transmission of hepatitis c virus infection in hemodialysis patients: clinical perspectives. *Int J Artif Organs*, [S.l.], v. 23, p. 805-816, 2000b.

FABRIZI, F., et al. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat*, [S.l.], v. 14, p. 697-703, 2007b.

FABRIZI, F.; DIXIT, V.; MESSA, P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat*, [S.l.], v. 19, p. 601-607, 2012.

FABRIZI, F.; MARTIN, P.; MESSA, P. New treatment for hepatitis c in chronic kidney disease, dialysis and transplant. *Kidney Int*, [S.l.], v. 89, p. 988-994, 2016.

FARCI, P., et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science*, [S.l.], v. 258, p. 135-140, 1992.

FOCACCIA, R., et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. *Braz J Infect Dis*, [S.l.], v. 8, n. 5, p. 348-355, 2004.

FURUSYO, N., et al. Confirmation of nosocomial hepatitis c virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, [S.l.], v. 25, p. 584-590, 2004.

FURUSYO, N., et al. Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*, [S.l.], v. 95, p. 490-496, 2000.

FELD, J., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1,2,4,5, and 6 infection. *N Engl J Med*, [S.l.], v. 373, p. 2599-2607, 2015.

FINELLI, L, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States. *Semin Dial*, [S.l.], v. 18, p. 52-61, 2005.

FISSELL, R.B., et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*, [S.l.], v. 65, p. 2335-2342, 2004.

FOSTER, G., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*, [S.l.], v. 373, p. 2608-2617, 2015.

GARCIA-AGUDO, R.; CORVILHO-GONZALEZ, C.; FABRIZI, F. Real-life experience with direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus in end-stage renal disease. *The Int J Art Organs*, [S.l.], p. 1-8, 2017.

GARIMELLA, T., et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of daclatasvir in subjects with renal function impairment. *Antivir Ther*, [S.l.], v. 20, n. 5, p. 535-543, 2015.

GERBER, L., et al. Assessment of liver fibrosis with 2-D shear wave elastography in comparison to transient elastography and acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic liver disease. *Ultrasound Med Biol*, [S.l.], v. 41, n. 9, p. 2350-2359, 2015.

GOODKIN, D.A., et al. Hepatitis C infection is very rarely treated among hemodialysis patient. *Am J Nephrol*, [S.l.], v. 38, p. 405-412, 2013.

GOODKIN, D.A., et al. Mortality, hospitalization, and quality of life among patients with hepatitis C infection on haemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, [S.l.], v. 12, p. 287-297, 2017.

GOUVEIA, E.C., et al. Identification of the cutoff value for serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Rev Soc Bras Med Trop*, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 18-21, 2004.

GUH, J.Y., et al. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron*, [S.l.], v. 69, n. 4, p. 459-65, 1995.

GUITARD, J.; ROSTAING, L.; KAMAR, N. New-onset diabetes and nephropathy after renal transplantation. *Contrib Nephrol*, [S.l.], v. 170, p. 247-255, 2011.

GUTIERREZ, J.; LAWITZ, E.; POORDAD, F. Interferon-free, direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, [S.l.], v. 22, p. 861-870, 2015.

HAGIWARA, H., et al. Quantitation of Hepatitis C virus RNA in serum of asymptomatic blood donors and patients with type C chronic liver disease. *Hepatology*, [S.l.], v. 17, n. 4, p. 545-50, 1993.

HALFON, P., et al. Prospective virological follow-up of hepatitis C infection in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat*, [S.l.], v. 5, p. 115-121, 1998.

HOOFNAGLE, J.H. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology*, [S.l.], v. 26, p. 15S-20S, 1997.

HUNDEMER, G.L., et al. Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency. *Infect Dis (Lond)*, [S.l.], v. 47, n. 12, p. 924-929, 2015.

JADOUL, M., et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*, [S.l.], v. 19, p. 904-909, 2004.

KAISER, T., et al. Kinetics of hepatitis C viral RNA and HCV-antigen during dialysis sessions: evidence for differential viral load reduction on dialysis. *J Med Virol*, [S.l.], v. 80, n. 7, p. 1195-201, 2008.

KHAN, N., et al. Improved detection of HCV infection in hemodialysis patients using a new HCV RNA qualitative assay: experience of a transplant center. *J Clin Virol*, [S.l.], v. 30, p. 175-182, 2004.

KHUNPAKDEE, N., et al. Transient elastography in end-stage renal disease patients on hemodialysis: the effect of net fluid withdrawal. *Blood Purif*, [S.l.], v. 40, p. 256-259, 2015.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, [S.l.], v. 109, p. S1-99, 2008.

KWO, P., et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 And 8 Weeks) in Hepatitis C Virus Genotype 1 - Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. *Hepatology*, v. 64, n. 2, p. 370-380, 2016.

KWON, E., et al. Differential effect of viral hepatitis infection on mortality among Korean maintenance dialysis patients: a prospective multicenter cohort study. *PLoS ONE*, [S.l.], v. 10, p. e0135476, 2015.

LAUER, G.M.; WALKER, B.D. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, [S.l.], v. 345, p. 41-52, 2001.

LEMOS, L.B. Clinical and laboratory characteristics of acute hepatitis C in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Gastroenterol*, [S.l.], v. 42, p. 208-211, 2008.

LIBERATO, I. Liverenzymes in patients with chronic kidney disease undergoing peritonealdialysis and hemodialysis. *Clinics*, [S.l.], v. 67, n. 2, p. 131-4, 2012.

LIU, C.H., et al. Pegylated interferon-alpha2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving haemodialysis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, [S.l.], v. 159, p. 729-738, 2013.

LIU, C.H., et al. Pegylated interferon alpha-2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 2 receiving haemodialysis: a randomised trial. *Gut*, [S.l.], v. 64, p. 303-311, 2015.

LIU, C.H., et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in hemodialysis chronic hepatitis C patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, [S.l.], v. 6, p. 1057-1065, 2011.

LOPES, E.P.A., et al. Determination of the cut-off value of serum alanine aminotransferase in patients undergoing hemodialysis, to identify biochemical activity in patients with hepatitis C viremia. *J Clin Virol*, [S.l.], v. 35, n. 3, p. 298-302, 2006.

MAIA, L.P.V., et al. Hepatitis C virus screening and clinical monitoring of biomarkers in patients undergoing hemodialysis. *J Med Virol*, [S.l.], v. 7, p. 1220-31, 2009.

MBAEYI, C.; THOMPSON, N.D. Hepatitis C virus screening and management of seroconversions in hemodialysis facilities. *Semin Dial*, [S.l.], v. 26, p. 439-446, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções. Brasília, 2015. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_hepatite_co_coinfeccoes. Acesso: 10 fev. 2017.

MOHD HANAFIAH, K., et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, [S.l.], v. 57, p. 1333-1342, 2013.

MOYER, V.A.; U.S PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for hepatitis C virus Infection in adults: U.S Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, [S.l.], v. 159, p. 349-357, 2013.

MARINAK, S. Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Hepatol*, [S.l.], v. 7, p. 548-558, 2015.

MURPHY, D., et al. A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa. *Hepatol*, [S.l.], v. 46, p. 623A, 2007.

NAZARIO, H.; NDUNGU, M.; MODI, A. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR < 30 mL/min. *Liver Int*, [S.l.], v. 36, p. 798-801, 2016.

NELSON, D.R.; COOPER, J.N.; LALEZARI, J.P.; LAWITZ, E.; POCKROS, P.J.; GITLIN, N., et al. Alloral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatol*, [S.l.], v. 61, n. 4, p. 1127-35, 2015.

OKUDA, K.; YOKOSUKA, O. Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis: case control study with 4-23 years of follow-up. *World J Gastroenterol*, [S.l.], v. 10, p. 2209-2212, 2004.

PDCT/MS - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções - Genótipo 1 do HCV e fibrose avançada / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; Coordenação de Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, Suplemento 2, 2013.

PEREIRA, B.J.; LEVEY, A.S. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int*, [S.l.], v. 51, p. 981-999, 1997.

PEREZ, R.M., et al. Unexpected distribution of hepatitis C virus genotypes in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *J Med Virol*, [S.l.], v. 69, p. 489-494, 2003.

POCKROS, P., et al. RUBY-I: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir/- ribavirin in non-cirrhotic HCV genotype 1-infected patients with severe renal impairment or end-stage renal disease [abstract]. *Hepatol*, [S.l.], v. 62, n. suppl 1, p. A1039, 2015.

QIAN, K.P., et al. Hepatitis C virus mixed genotype infection in patients on haemodialysis. *J Viral Hepat*, [S.l.], v. 7, p. 153-160, 2000.

RAMPINO, T., et al. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: role of hepatocyte growth factor. *J Nephrol*, [S.l.], v. 56, n. 6, p. 2286-91, 1999.

RAO, A.K., et al. Outbreak of hepatitis C virus infections at an outpatient hemodialysis facility: the importance of infection control competencies. *Nephrol Nurs J*, [S.I.], v. 40, p. 101-10, 164, 2013.

RENDINA, M., et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol*, [S.I.], v. 46, p. 768-774, 2007.

ROTH, D., et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*, [S.I.], v. 386, n. 10003, p. 1537-1545, 2015.

SAAB, S., et al. Use of sofosbuvir-based treatment of chronic hepatitis C in liver transplant recipients on hemodialysis. *J Clin Gastroenterol*, [S.I.], v. 51, n. 2, p. 167-173, 2017.

SABOVIC, M., et al. The influence of the haemodialysis procedure on platelets, coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb*, [S.I.], v. 34, p. 274-278, 2005.

SANTANA, G.O., et al. Antibodies to Hepatitis c virus in patients undergoing hemodialysis in Salvador ba brazil. *Arq Gastroenterol*, [S.I.], v. 38, p. 24-31, 2001.

SANTANTONIO, T.; WIEGAND, J.; GERLACH, J.T. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol*, [S.I.], v. 49, p. 625-633, 2008.

SAUNÉ, K., et al. Decreased prevalence and incidence of HCV markers in haemodialysis units: a multicentric French survey. *Nephrol Dial Transplant*, [S.I.], v. 26, p. 2309-2316, 2011.

SAXENA, V., et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-coiting regimens in hepatitis C - infected patients with impaired renal function. *Liver International*, [S.I.], p. 1478-3223, 2016.

SCHIAVON, L.L., et al. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, [S.I.], v. 46, p. 307-314, 2007.

SELCUK, H., et al. Distribution of HCVgenotypes in patients with end-stage renal disease according to typeof dialysis treatment. *Dig Dis Sci*, [S.I.], v. 51, p. 1420-1425, 2006.

SESSO, R., et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. *J Bras Nefrol*, [S.I.], v. 38, n. 1, p. 54-61, 2016.

SESSO, R., et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. *J Bras Nefrol*, [S.I.], v. 39, n. 3, p. 261-266, 2017.

SESSO, R.; LOPES, A.; THOME, F.S. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica 2012. *J Bras Nefrol*, [S.I.], v. 36, n. 1, p. 48-53, 2014.

SHIMIZU, Y.K., et al. Early events in hepatitis C virus infection in chimpanzees. In viral and liver disease. In: HOLLINGER, F.B.; LEMON, S.M.; MARGOLIS, H.S. (Eds). Williams & Wilkins, Maryland, USA, 1991.

SIDDIQUI, A.R., et al. Experience of fibrosing cholestatic hepatitis with hepatitis C virus in kidney transplantrecipients. *Transplant Proc*, [S.I.], v. 44, p. 721-724, 2012.

SINGH, N., et al. The impact of hepatitis C virusdonor and recipient status on long-term kidney transplantoutcomes: University of Wisconsin experience. *Clin Transplant*, [S.I.], v. 26, p. 684-693, 2012.

SINGH, T., et al. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver Int*, [S.I.], v. 36, n. 6, p. 802-806, 2016.

SODERHOLM, J., et al. Higher risk of renal disease in chronic hepatitis c patients: antiviral therapy survival benefit inpatients on hemodialysis. *J Hepatol*, [S.I.], v. 68, n. 5, p. 904-911, 2018.

SOMBOLOS, K.I., et al. Dogma disputed: postdialysis increase ofaminotransferase values cannot be attributed to an inhibitor removalby hemodialysis. *ASAIO J*, [S.I.], v. 58, n. 6, p. 612-5, 2012.

SONA, F., et al. Combination of sofosbuvir and daclatasvir in the treatment of genotype 3 chronic hepatitis C vírus infection in patients on mainteance hemodialysis. *Therapeutics and Clinical risk Management*, [S.I.], v. 13, p. 733-738, 2017.

SORBERA, M.A., et al. New and Emerging Evidence on the use of Second - Generation Direct Acting Antivirals for the treatment of Hepatitis C virus in Renal Impairment . *Journal of Pharmacy Practice*, p. 1-7, 2017.

SOUZA, K.P., et al. Hepatitis b and c in the hemodialysis unit of Tocantins brazil: serological and molecular profiles. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, [S.l.], v. 98, p. 599-603, 2003.

SMITH, D.B., et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment Web resource. *Hepatology*, [S.l.], v. 59, n. 1, p. 318-27, 2014.

SU, Y., et al. Incidence of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial Int*, [S.l.], v. 17, p. 532-541, 2013.

SWAIN, M., et al. A sustained Virologic response is durable in patients with chronic hepatitis c treated with peg-interferon alfa2a and ribavirin. *Gastroenterology*, [S.l.], v. 139, p. 1593-1601, 2010.

TSENG, G.Y., et al. Hemodialysis reduces the viral load in uremic patients with chronic hepatitis B infection. *Ren Fail*, [S.l.], v. 30, n. 10, p. 1000-5, 2008.

VALLET-PICHARD, A.; POL, S. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, [S.l.], v. 37, p. 340-346, 2013.

VANDERBORGHT, B.O., et al. High prevalence of hepatitis c infection among brazilian hemodialysis patient in Rio de Janeiro: a one-year follow-up study. *Rev Inst Med Trop*, [S.l.], v. 37, p. 75-79, 1995.

VARAUT, A., et al. diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis c virus. *Transplantation*, [S.l.], v. 80, p. 1550-1555, 2005.

VOULGARIS, T.; SEVASTIANOS, V.A. Atherosclerosis as Extrahepatic Manifestation of Chronic Infection with Hepatitis C Virus. *Hepat Res Treat*, [S.l.], v. 2016, p. 7629318, 2016.

WOLF, P.L., et al. Low aspartate transaminase activity in serum of patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Chem*, [S.l.], v. 18, n. 6, p. 567-8, 1972.

YASUDA, K., et al. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology*, [S.l.], v. 109, n. 4, p. 1295-300, 1995.

ZYLBERBERG, H., et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. *Nephrol Dial Transplant*, [S.l.], v. 17, p. 129-133, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Alerts and Response . Disease, Hepatitis C, 2017. Disponível em:
<http://www.who.int/csr/disease/hepatites/whocdscsrlyo2003/em/index4.html>. Acesso em: 01 fev. 2017.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento livre e esclarecido

Eu, _____, estou sendo convidado a participar da pesquisa **“HEPATITE C EM PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EM HEMODIALISE e DIALISE PERITONEAL : ASPECTOS CLÍNICOS BIOQUÍMICOS, VIROLÓGICOS (GENOTIPAGEM E CARGA VIRAL) E GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA AVALIADO PELA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA ANTES E APÓS TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA “.**

A referida pesquisa possui como objetivo principal o estudo da hepatite C em pacientes portadores de insuficiência renal crônica em programa de hemodialise e dialise peritoneal no Estado do Rio de Janeiro.

Como a incidência de Hepatite C em portadores de insuficiência renal crônica em programa de diálise é estatisticamente relevante associada ao caráter silencioso de progressão desta doença, é importante a detecção precoce desse vírus, possibilitando o início do tratamento e evitando a progressão da doença.

O vírus da hepatite C pode provocar hepatite crônica, evoluir para cirrose hepática e hepatocarcinoma. Nos pacientes submetidos a transplante renal, a doença provocada pelo HCV evolui de forma acelerada.

Nesse estudo serão realizados: uma entrevista clínica-epidemiológica no ambulatório de Gastroenterologia do Hospital universitário Gaffre – Guinle dos pacientes, encaminhados pelas clínicas de dialise, portadores de hepatite C. Estes serão avaliados, examinados e analisados do ponto de vista bioquímicos e virológico com sorologia confirmatória para o anti-HCV (ELISA) da clínica de dialise.

Sendo portador do anticorpo contra vírus de hepatite C, serei convidado a coleta de sangue de análise bioquímica, biologia molecular (carga viral e genotipagem).

Serão orientados a proceder a coleta no dia de maior intervalo dialítico e antes da dialise. E serão encaminhados para o estadiamento de doença hepática por elastografia hepática transitória utilizando o aparelho de fibroscan (Echosens 402).

O exame de sangue e de elastografia hepática transitória não trazem nenhum risco para o paciente, exceto eventualmente desconforto no local da punção e muito raramente equimose e hematoma no sítio de venopunção.

Após o tratamento com os novos DAAS serei avaliado clinicamente e orientado a nova coleta de sangue para laboratorial, virológica e de estadiamento de fibrose com novo exame de fibroscan.

Os resultados serão anexados em prontuário. Nessa pesquisa não é prevista nenhuma forma de indenização ou ressarcimento.

Durante a realização da pesquisa, tenho direito e garantias, por parte do pesquisador de que terei acesso a todos os resultados de exames realizados

nesse estudo e a qualquer momento poderei obter informações e esclarecer eventuais dúvidas acerca da pesquisa que se iniciara.

Antes do início da pesquisa ou durante a execução da mesma, tenho direito de não participar ou desistir da minha participação. A minha desistência não acarretará em qualquer prejuízo ao tratamento que realizo.

Além disso, a avaliação dos exames e do prontuário somente será realizada pelo pesquisador e todas as informações obtidas durante a pesquisa e os resultados de exames terão garantia absoluta de sigilo, privacidade e não haverá de maneira alguma forma de divulgação, através da qual eu possa ser identificado.

O período de tempo programado para obtenção dos resultados dos exames acima citados, serão de 18 meses, a contar partir da entrevista.

O sangue coletado e o resultado da elastografia transitória hepática serão utilizados exclusivamente para o projeto de pesquisa proposto. O material armazenado não será utilizado para novos estudos, a não ser com nova autorização seja concedida. Caso isso seja impossível, o material biológico somente será utilizado mediante aprovação do novo projeto pelo Comitê de Ética e Pesquisa.

Os resultados da pesquisa serão publicados de forma científica e respeitando a ética em pesquisa em seres humanos, para aumentar o conhecimento médico a respeito da doença, para melhor tratar a mim e outros indivíduos.

Nome do Paciente _____

RG do paciente : _____ Órgão Exp. _____ UF: _____

Endereço : _____

Bairro : _____ Cidade _____ UF _____

Assinatura do paciente ; _____

Nome do representante legal: _____

Dados do pesquisador : Maria da Conceição Vidal Pego

Hospital Universitário Gaffre – Guinle

Rua Mariz e Barros n 775 – Maracana CEP :20270-004

Tel: 22643240 (Ambulatório de Gastroenterologia) e

Tel : 22645177 HUGG Central

Cel : 999747963(Dra Maria da Conceição)

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da resposta das novas Terapias Antiviral de Ação Direta para hepatite C em pacientes portadores de insuficiência renal crônica em hemodiálise e dialise peritoneal

Pesquisador: Carlos Eduardo Brandão Mello

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 61414616.7.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.621.217

Apresentação do Projeto:

As hepatites virais constituem uma das maiores causas de transplantes hepáticos no mundo – com destaque para a hepatite C (HCV), um agravo que hoje afeta mais de 185 milhões de pessoas em todos os continentes¹. No Brasil, a taxa de prevalência da infecção pelo HCV esta entre 8% a 64%, na população admitida em diálise, dependendo do local do estudo e metodologia aplicada²⁻⁵ sendo a prevalência global da Hepatite C no Brasil (2013/2014) (Leila Pereira Beltrão) de 1.3%.

A taxa de prevalência de hepatite C em pacientes admitidos nas unidades de hemodiálise vem diminuindo , como resultado do uso rotineiro de testes sorológicos de triagem do anti-HCV nos bancos de sangue e uma maior conscientização de medidas preventivas⁶.

Segundo o Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia e publicado em 2012⁵ o número total estimado de pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise no país foi de 97.586 , sendo que 91% em programa de hemodiálise. A prevalência de hepatite C nesta população estava em torno de 8,3%, segundo censo de 2004/2005 e no censo de 2014/2015 é de 4,3%⁶. Esta infecção é uma importante causa de morbi-mortalidade na população de pacientes renais crônicos em diálise e após transplante renal.⁶⁻¹⁰

A hepatite crônica C é pouco sintomática, de evolução lenta , mas não uniforme. Alguns atingem o estagio de cirrose hepática após 10 anos da infecção , outros após 40 anos. Essa diferença esta relacionada ao genotipo , aos fatores de imunidade do hospedeiro , uso de álcool e co -infecção

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 **Fax:** (21)1264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



Continuação do Parecer: 2.621.217

com o HIV. 6-8

O diagnóstico de hepatite C por vezes é demorado, pois os teste Elisa 1e 2 nessa população tem um percentual considerável de falsos negativos com RNA positivo¹⁰. A carga viral nesse grupo e geralmente mais baixa quando comparada com pacientes com função renal normal.¹¹⁻¹³

A associação entre a aterogênese acelerada induzida pelo HCV na população adulta tem sido descrita e é uma potencial causa para o declínio da função renal mais acelerado em nefropatas crônicos infectados¹⁴⁻¹⁵. Postula-se que os eventos cruciais envolvidos no evento inicial e na progressão da lesão ateromatosa são devidos a processos inflamatórios e de proliferação fibrosa desencadeadas por citocinas e pelo fator 1 de crescimento¹⁶.

Alguns trabalhos estabelecem também uma relação entre o aumento do risco cardiovascular na população adulta e em especial, os pacientes em hemodiálise com a infecção pelo vírus C. Dados derivados de estudos têm demonstrado uma forte ligação entre a infecção pelo HCV e do processo aterogênico. O HCV parece representar um fator de risco forte e independente para doença coronariana, aterosclerose carotídea, acidente vascular cerebral e, por fim, na mortalidade relacionada a doença cardiovascular. Assim, o risco cardiovascular representa mais um fator deletério associado à infecção crônica pelo vírus C, que em conjunto a agressão hepática, risco de cirrose, neoplasia e comprometimento de transplante renal, influencia a qualidade de vida dos pacientes¹⁴⁻¹⁵.

O advento da nova terapia antiviral ação direta aumentou drasticamente as taxas de resposta virológica sustentada de infecção por hepatite C. Neste cenário, resultará na diminuição de fatores de risco cardiovascular representando um grande benefício após a erradicação do vírus podendo influenciar na esperança de vida e a qualidade de vida dos pacientes renais crônicos. Apesar das evidências levarem à indicação do tratamento de todos os pacientes com DRC anti-HCV-positivo, independentemente se eles são candidatos adequados para transplante renal. Uma pesquisa recente da Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study enfatizou que apenas 7% dos pacientes em diálise estão recebendo atualmente terapêutica específica.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o(a) pesquisador(a), os objetivos deste projeto de pesquisa são:

Objetivos gerais:

Estudo clínico observacional longitudinal objetivando determinar a resposta virológica sustentada (RVS) ao tratamento com drogas antivirais de ação direta para hepatite C em pacientes com nefropatia grave em programa regular de hemodiálise e dialise peritoneal, através da determinação

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 **Fax:** (21)1264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com

**UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO**



Continuação do Parecer: 2.621.217

do HCV-RNA (PCR Real Time) 12 a 24 semanas pós-tratamento e pela avaliação de estadiamento de fibrose hepática pela Elastografia Hepática Transitória (Fibroscan®), antes, 12 a 24 semanas pós término da terapia antiviral em pacientes do Estado do Rio de Janeiro.

Objetivos Secundários:

- a) Avaliar e Estratificar os efeitos colaterais apresentados nessa população aos esquemas posológicos propostos;
- b) Avaliação e estratificação dos dados demográficos, epidemiológicos, virológicos (Carga viral e genótipo) e de grau de fibrose pelo Elastografia Hepática Transitória nessa população.
- c) Avaliar e identificar os fatores preditivos de RVS:
Fatores do hospedeiro (idade, gênero, cor, peso, diabetes, obesidade);
Fatores virológicos (genótipo 1a versus genótipo 1b; carga viral alta versus carga viral baixa);
Fatores mórbidos (cirrose versus não cirrose; naive versus experimentado; diabetes versus não diabetes; esteatose versus não esteatose)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o que está escrito no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o exame de sangue e de elastografia hepática transitória não trazem nenhum risco para o paciente, exceto eventualmente desconforto no local da punção e muito raramente equimose e hematoma no sítio de venopunção. O benefício está relacionado ao fato do vírus da hepatite C pode provocar hepatite crônica, evoluir para cirrose hepática e hepatocarcinoma. Com isso, é importante a detecção precoce desse vírus, possibilitando o início do tratamento e evitando a progressão da doença e nesse projeto de pesquisa. Isto posto, os pacientes se beneficiarão das avaliações clínicas e através de exames complementares descritas neste estudo longitudinal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

No Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) revisado, foram realizados todos os ajustes necessários de pertinentes às orientações sugeridas no parecer anterior. No restante não foram necessários reajustes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido esta adequado e pertinente ao projeto de pesquisa.

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775	
Bairro: Tijuca	CEP: 22.270-004
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317	Fax: (21)1264-5177
	E-mail: cephugg@gmail.com

**UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO**



Continuação do Parecer: 2.621.217

Recomendações:

Todos as sugestões de reajustes foram atendidas nesta versão do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nesta versão do projeto de pesquisa todas as pendências foram plenamente atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_765100.pdf	23/11/2017 18:09:42		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermodeConsentimentolivreescclarecido.pdf	23/11/2017 18:08:17	maria da conceicao vidal pego	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_projeto_hcv_renal_cronico.pdf	02/08/2016 15:55:55	Carlos Eduardo Brandão Mello	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_de_tese_tratamento_com_novas_drogas_antivirais_em_nefropatas_em_dialise.docx	26/07/2016 16:34:40	Carlos Eduardo Brandão Mello	Aceito
Orçamento	orcamento.xls	26/07/2016 16:32:06	Carlos Eduardo Brandão Mello	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 25 de Abril de 2018

Assinado por:
Pedro Eder Portari Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 **Fax:** (21)1264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com