

# Revisão sistemática da eficácia e da segurança das terapias livres de interferon para hepatite C crônica em pacientes coinfectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana

*Systematic review of the efficacy and safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C in patients coinfecting with the Human Immunodeficiency Virus*

Vinicius Lins Ferreira<sup>1</sup>, Regiellen Cristina Pedrozo<sup>2</sup>, Fernando Rodrigues Góis<sup>3</sup>, Roberto Pontarolo<sup>4</sup>

**RESUMO** O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e a segurança de terapias livres de interferon para hepatite C em pacientes coinfectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana. Ao todo, 10 ensaios clínicos foram incluídos em um total de 1.626 pacientes coinfectados com o Vírus da Hepatite C/Vírus da Imunodeficiência Humana, em sua maioria, portadores do genótipo 1, e tratados principalmente por 12 ou 24 semanas. Os pacientes apresentaram taxas de aproximadamente 91% para desfechos de eficácia, enquanto descontinuações por eventos adversos foram inferiores a 3%. Desta forma, as terapias livres de interferon aparecem como uma boa opção para tratamento da hepatite C crônica no grupo de pacientes coinfectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana.

**PALAVRAS-CHAVE** Hepatite C. HIV. Tratamento farmacológico. Revisão.

**ABSTRACT** *The aim of this study was to conduct a systematic review to evaluate the efficacy and safety of interferon-free therapies for hepatitis C in patients coinfecting with the Human Immunodeficiency Virus. In all, 10 clinical trials were included in a total of 1.626 patients coinfecting with Hepatitis C Virus/Human Immunodeficiency Virus, mostly, carriers of genotype 1, and treated mainly for 12 or 24 weeks. Patients presented rates of approximately 91% for efficacy outcomes, while discontinuations due to adverse events were less than 3%. In this way, interferon-free therapies appear as a good option for the treatment of chronic hepatitis C in the group of patients coinfecting with Human Immunodeficiency Virus.*

**KEYWORDS** *Hepatitis C. HIV. Drug therapy. Review.*

<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná (UFPR), Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Curitiba (PR), Brasil. [vinicius\\_lins1991@hotmail.com](mailto:vinicius_lins1991@hotmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Estadual do Centro-Oeste (Unicentro), Departamento de Farmácia - Guarapuava (PR), Brasil. [regiellen@hotmail.com](mailto:regiellen@hotmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal do Paraná (UFPR), Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Curitiba (PR), Brasil. [gois@ebiotecnologia.org](mailto:gois@ebiotecnologia.org)

<sup>4</sup>Universidade Federal do Paraná (UFPR), Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Curitiba (PR), Brasil. [pontarolo@ufpr.br](mailto:pontarolo@ufpr.br)

## Introdução

A coinfeção do Vírus da Hepatite C (VHC) e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é recorrente. Na Europa e nos Estados Unidos, cerca de 1/3 dos pacientes portadores do HIV estão coinfectados com VHC (ALTER, 2006; ROCKSTROH; BHAGANI, 2013). Pacientes VHC/HIV coinfectados possuem maior incidência de cirrose, hepatocarcinoma e mortes relacionadas ao fígado, se comparados a pacientes mono infectados com o VHC. Desta forma, o tratamento da hepatite C contribui para a diminuição de tais eventos hepáticos (CHEN; FEENEY; CHUNG, 2014; KRAMER ET AL., 2005; PINEDA ET AL., 2005).

Por muitos anos, o tratamento farmacológico mais utilizado para a hepatite C foi baseado na combinação de interferon (IFN) e ribavirina (RBV) (SULKOWSKI ET AL., 2011). No entanto, este regime pode ser problemático devido à alta frequência de efeitos adversos, à eficácia limitada, a contraindicações e à inconveniência de injeções semanais (EASL, 2015). Como consequência, muitos pacientes não alcançam respostas terapêuticas satisfatórias e/ou não toleram esses medicamentos (WHO, 2014).

Poucos anos após a introdução dos primeiros Direct Acting Antivirals (DAA) – Antivirais de Ação Direta, uma segunda geração dessa classe de medicamentos começou a ser desenvolvida para promover tratamentos mais efetivos, toleráveis e seguros para a hepatite C crônica. Esses medicamentos podem ser combinados em terapias sem IFN, o que se conhece como terapias *interferon-free* (livres de interferon) (AASLD, C2014-2017; EASL, 2015; WHO, 2014; ZEUZEM ET AL., 2016).

Os protocolos para o tratamento do HIV recomendam o uso de antirretroviral em pacientes VHC/HIV coinfectados, a fim de reduzir o número de casos de mortalidade relacionados ao fígado. Contudo, o tratamento simultâneo contra o HIV e o VHC pode ser complicado, devido principalmente à possibilidade de interações medicamentosas,

requerendo, portanto, uma atenção especial (AASLD, C2014-2017; BERENQUER ET AL., 2012; COPE ET AL., 2015; EASL, 2015).

A revisão sistemática pode ser definida como uma forma de pesquisa que procura reunir e sintetizar resultados de estudos primários, de forma criteriosa, sobre um determinado assunto. Desta maneira, visa gerar uma avaliação profunda, inclusive sobre desfechos clínicos, para a aplicação prática, na saúde, por parte dos profissionais e gestores.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi reunir informações de eficácia e segurança a respeito de terapias livres de IFN para hepatite C em pacientes coinfectados com o HIV, por meio de uma revisão sistemática de ensaios clínicos.

## Metodologia

### Estratégia de busca e revisão sistemática

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011) e registrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (Prospero), sob o número CRD42016033972. A busca por evidências da eficácia dos DAA de segunda geração em pacientes coinfectados por VHC e HIV foi realizada nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, Medline/PubMed, Science Direct e Web of Science.

Na busca dos estudos foram utilizados os seguintes descritores: ensaio clínico (*clinical trial*), uso terapêutico (*therapeutic use*), hepatite C (*hepatitis C*), Acquired Immunodeficiency Syndrome, Aids, HIV e livre de interferon (*interferon-free*), combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Também foi realizada uma busca manual nas referências dos estudos incluídos e na literatura cinza, com objetivo de identificar demais estudos relevantes.

Todas as etapas da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores, de forma independente e cega, com um terceiro pesquisador para resolver as possíveis divergências durante as deliberações.

### Critérios de inclusão e exclusão

Nesta revisão sistemática, foram incluídos Ensaio Clínico (EC) publicados até outubro de 2016. Todos os idiomas foram contemplados, com exceção daqueles em caracteres não romanos. A Colaboração Cochrane sugere, como estratégia inicial para a construção de uma revisão sistemática, a elaboração do acrônimo Picos, referente a: População, Intervenção, Controle, Desfechos (*Outcomes*) e Delineamento do Estudo (*study design*). Os estudos incluídos deveriam abranger os critérios estabelecidos por este acrônimo, descritos a seguir:

- População: pacientes coinfectados por VHC e HIV;
- Intervenção: Qualquer terapia livre de IFN, recomendada para hepatite C, contendo algum DAA de segunda geração, em qualquer regime posológico, tempo de tratamento e concentração;
- Comparador: outros DAA ou placebo;
- *Outcomes* (desfechos): resposta virológica sustentada após 12 ou 4 semanas do término do tratamento (respectivamente, RVS12 e RVS4); Resposta Virológica Rápida (RVR); falha virológica; desfechos de segurança;
- *Study design* (delineamento do estudo): EC (cegos ou abertos).

Foram excluídos ensaios que não apresentavam os desfechos de interesse, estudos que não contemplaram a população ou medicamentos-alvo, e outros tipos de estudos.

### Extração de dados e avaliação da qualidade metodológica

Na etapa de extração de dados, foram coletadas as seguintes informações, em tabelas pré-elaboradas:

- Dados dos estudos (delineamento do estudo, local de condução, presença de financiamento e/ou conflito de interesses);
- Dados basais (características da população estudada, terapias utilizadas, duração do tratamento, dados sociodemográficos, grau da infecção);
- Desfechos de eficácia (RVS12 – desfecho primário, RVS4, RVR, falha virológica);
- Desfechos de segurança: Qualquer Evento Adverso (QEA), Evento Adverso Sério (EAS) e descontinuação por Evento Adverso (EA).

Para os desfechos de eficácia, foram analisados os dados de resposta virológica relacionados à não detecção do ácido ribonucleico (RNA) viral no paciente infectado e à falha virológica. RVS12 e RVS4 significam a não detecção do RNA viral, respectivamente 12 e 4 semanas após o término do tratamento, enquanto a RVR é analisada na semana 4 durante o uso do tratamento. Por sua vez, a falha virológica pode ser entendida como o aparecimento do RNA viral depois de este ter sido indetectável por um período, o que pode ocorrer antes ou depois do fim do tratamento.

Quanto aos desfechos de segurança, o primeiro a ser medido foi a incidência QEA, definida pelos investigadores dos estudos como qualquer ocorrência médica indesejável em um paciente ou investigação clínica, nos quais se tenha feito uso de um produto farmacêutico. Este evento não necessariamente tem relação direta com o tratamento. O segundo desfecho foi referente aos EAS, definido pelos investigadores dos estudos

como sendo qualquer EA que resulta em morte, hospitalização, anomalia congênita ou algum risco de vida.

Para avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos, foram aplicados como instrumentos a Escala de Jadad (JADAD ET AL., 1996) e o Risco de Viés da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011).

## Análise estatística

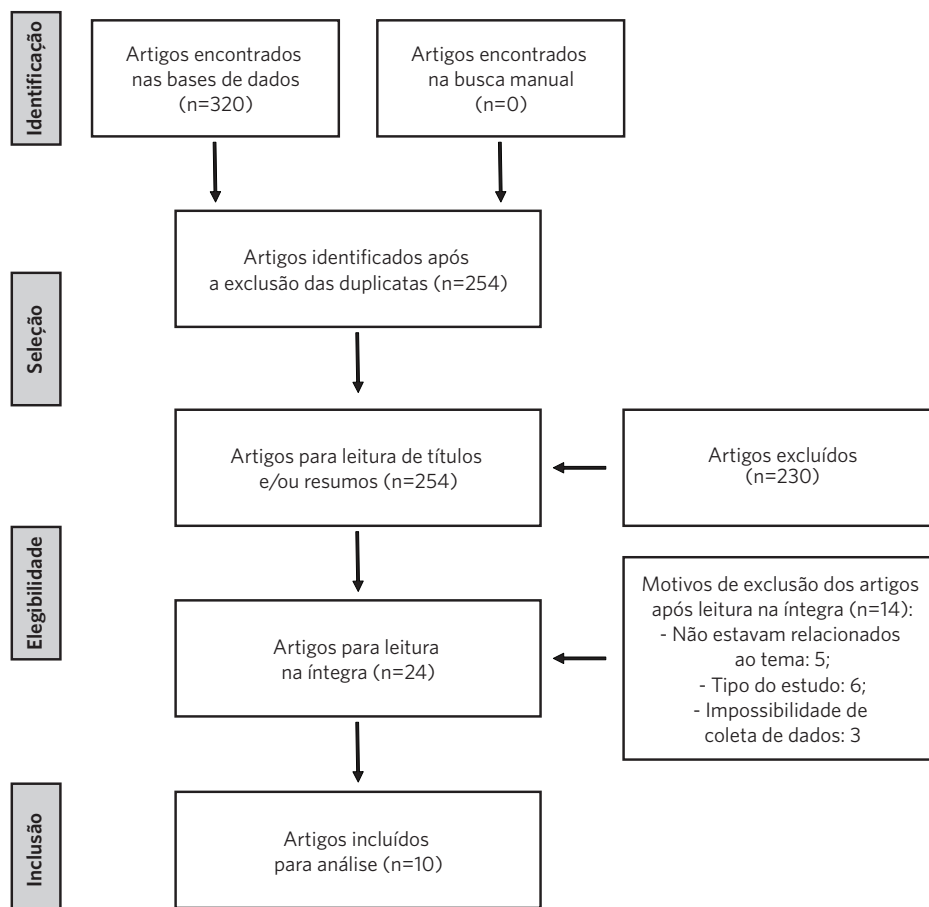
As informações coletadas dos estudos são apresentadas na forma de frequência, em tabelas, por meio do *software* Excel. Para RVS12, desfecho primário, as informações foram

compiladas, de acordo com a terapia, no *software* Comprehensive Meta Analysis e apresentada em gráfico como Odds Ratio (OD) e respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95%.

## Resultados

As buscas nas bases de dados eletrônicas resultaram em um total de 320 estudos. Após a retirada das duplicatas, 254 estudos tiveram seus títulos e resumos lidos, dos quais 24 passaram para a etapa de leitura na íntegra (*figura 1*). Ao final, dez ensaios clínicos foram incluídos para análise (16-25).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos



Os ensaios clínicos incorporados na revisão sistemática são, em sua maior parte, multicêntricos, realizados principalmente nos Estados Unidos. A média de idade dos 1.626 pacientes incluídos nos EC foi de 51,3 anos. Os pacientes foram tratados principalmente por 12 e 24 semanas

(53% e 32%, respectivamente). Além disso, 77% dos pacientes eram portadores do genótipo 1; 88% não eram cirróticos; e 75% não haviam sido previamente tratados para hepatite C (vírgens de tratamento). Demais características basais estão descritas no *quadro 1*.

Quadro 1. Características basais dos pacientes incluídos na revisão sistemática

Autor	Nome do estudo	Jadad	Terapia	Tempo de tratamento	Local de estudo	N	Gênero Masculino (%)	Idade (anos)	VHC Genótipo	Cirróticos (%)	ET (%)
(BASU; SHAH; BROWN JR., 2015)	Stop C	1	SOF+SMV+RBV	24 e 16	NR	50	NR	NR	1 (100%)	100	NR
(LUETKEMEYER ET AL., 2016)	ALLY-2	2	DCV+SOF	16	EUA	151	88,7	53	1 (84%), 2 (8%), 3 (6%) e 4 (2%)	15,2	34
(MOLINA ET AL., 2015)	PHO-TON-2	1	SOF+RBV	24 ou 12	>2 países	274	80,6	49,6	1 (40%), 2 (9%), 3 (38%) e 4 (11%)	19,7	20
(NAGGIE ET AL., 2015)	ION-4	1	LED+SOF	12	EUA e Porto Rico	335	82	52	1 (98%) e 4 (2%)	20	55
(OSINUSI ET AL., 2015)	NR	1	LED+SOF	12	EUA	50	74	58,2	1 (100%)	0	0
(ROCKSTROH ET AL., 2015)	C-EDGE CO-INFECTION	1	GRA+ELB	12	>2 países	218	84	48,7	1 (86%), 4 (13%) e 6 (1%)	16	0
(SULKOWSKI ET AL., 2014)	NR	1	SOF+RBV	12 ou 24	EUA e Porto Rico	223	83	50,3	1 (51%), 2 (30%) e 3 (20%)	10	18,3
(SULKOWSKI, M. ET AL., 2015A)	C-WORTHY	3	GRA+ELB±RBV	12	>2 países	59	79,6	46,2	1 (100%)	0	0
(SULKOWSKI, M. S. ET AL., 2015B)	Turquoise-I	3	PrOD+RBV	12 ou 24	EUA e Porto Rico	63	92	50,9	1 (100%)	19	33
(WYLES ET AL., 2015)	ALLY-2	2	DCV+SOF	8 ou 12	EUA	203	87,1	53,3	1 (83%), 2 (9%), 3 (6%) e 4 (1%)	14	26

Fonte: Elaboração própria.

DAC - daclatasvir; ELB - elbasvir; ET - Experimentou Tratamento; GRA - grazoprevir; LED - ledipasvir; SOF - sofosbuvir; SMV - simeprevir; RBV - ribavirina; PrOD - paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir.

## Eficácia dos tratamentos livres de IFN para hepatite C crônica em pacientes coinfectados com VHC/HIV

Quadro 2. Resultados dos desfechos de eficácia dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática

Autor	Nome do estudo	Tratamento	Tempo de tratamento	N	RVR (%)	TDT (%)	SVR4 (%)	SVR12 (%)	FVDT (%)	FVAT (%)
(BASU; SHAH; BROWN JR., 2015)	Stop C	SOF+SMV+RBV	24 e 16	50	70	82	NR	82	NR	NR
(LUETKEMEYER ET AL., 2016)	ALLY-2	DCV+SOF	16	151	NR	NR	NR	97	NR	2,6
(MOLINA ET AL., 2015)	PHOTON-2	SOF+RBV	24 ou 12	274	97	95	88,6	86,4	0,3	12
(NAGGIE ET AL., 2015)	ION-4	LED+SOF	12	335	99	NR	97	96	1	3
(OSINUSI ET AL., 2015)	NR	LED+SOF	12	50	100	100	98	98	NR	2
(ROCKSTROH ET AL., 2015)	C-EDGE CO-INFECTION	GRA+ELB	12	218	NR	NR	NR	96,3	0	5
(SULKOWSKI ET AL., 2014)	NR	SOF+RBV	12 ou 24	223	97	91	82,5	79	0,8	17
(SULKOWSKI, M. ET AL., 2015A)	C-WORTHY	GRA+ELB±RBV	12	59	NR	NR	NR	91	3	1,6
(SULKOWSKI, M. S. ET AL., 2015B)	Turquoise-I	PrOD+RBV	12 ou 24	63	100	NR	94	92	1,5	1,5
(WYLES ET AL., 2015)	ALLY-2	DCV+SOF	8 ou 12	EUA	NR	NR	NR	92	0	6

Fonte: Elaboração própria.

DAC - daclatasvir; ELB - elbasvir; FVDT - Falha Viroológica Durante o Tratamento; FVAT - Falha Viroológica Após o Tratamento; GRA - grazoprevir; LED - ledipasvir; NR - Não Reportado; SOF - sofosbuvir; SMV - simeprevir; RBV - ribavirina; PrOD - paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir; TDT - Término Do Tratamento

Um total de seis terapias livres de IFN foi incluído para síntese quantitativa referente aos desfechos de eficácia terapêutica (quadro 2): (i) sofosbuvir+simeprevir+ribavirina (SOF+SMV+RBV); (ii) daclatasvir+sofosbuvir (DCV+SOF); (iii) sofosbuvir+ribavirina (SOF+RBV); (iv) ledipasvir+sofosbuvir (LED+SOF); (v) grazoprevir+elbasvir (GRA+ELB); (vi) paritaprevir+ritonavir+ombitasvir+dasabuvir (PrOD). Em alguns casos, essas terapias foram combinadas com RBV e também

foram incluídas para análise. Os resultados foram apresentados de acordo com as respostas dos pacientes em relação à RVR, à RVS4, à RVS12, à Falha Viroológica Durante o Tratamento (FVDT) ou após o Término do Tratamento (FVAT).

Dos 1.626 pacientes coinfectados que receberam alguma das terapias livres de IFN para hepatite C crônica e tiveram RVS12 avaliado, 1.479 (91%) alcançaram este desfecho. As terapias DCV+SOF; LED+SOF; GRA+ELB±RBV; e PrOD+RBV tiveram taxas

de RVS12 superiores a 90%. As terapias SOF+SMV+RBV; e SOF+RBV apresentaram taxas entre 79-86%.

Os desfechos RVR e RVS4 foram avaliados em 995 pacientes, no primeiro caso, e em 945 no segundo, após receberem algumas das terapias livres de IFN. Desse total, respectivamente 860 (91%) e 962 (96%) alcançaram essas respostas.

Além disso, foi visto um baixo número de falhas virológicas nos pacientes que receberam alguma das terapias livres de IFN para hepatite, sendo 0,6% durante o tratamento (9 de 1.375 pacientes avaliados) e 7% após o término do tratamento (110 de

1.576 pacientes avaliados).

### Segurança dos tratamentos livres de IFN para hepatite C crônica em pacientes coinfetados com VHC/HIV

Mais de 50% dos pacientes avaliados apresentaram algum evento adverso, ao longo do tratamento, porém eventos sérios foram inferiores a 6%. Os principais eventos adversos relatados foram fadiga, dor de cabeça, náusea e diarreia, que apresentaram taxas superiores a 10%. Mais detalhes sobre a segurança das terapias livres de IFN estão disponíveis no *quadro 3*.

Quadro 3. Resultados dos desfechos de segurança dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática

Autor	Nome do estudo	Tratamento	Tempo de tratamento	N	Qualquer EA (%)	EA sério (%)	Descontinuação por EA (%)	Diarreia (%)	Fadiga (%)	Dor de cabeça (%)	Náusea (%)
(BASU; SHAH; BROWN JR., 2015)	Stop C	SOF+SMV+RBV	24 e 16	50	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
(LUETKEMEYER ET AL., 2016)	ALLY-2	DCV+SOF	16	151	72,8	2,6	0	9,3	18,5	13,2	13,9
(MOLINA ET AL., 2015)	PHOTON-2	SOF+RBV	24 ou 12	274	90	5	2	11	20,4	15,6	14,2
(NAGGIE ET AL., 2015)	ION-4	LED+SOF	12	335	77	2	0	11	21	25	10
(OSINUSI ET AL., 2015)	NR	LED+SOF	12	50	100	2	0	8	10	10	6
(ROCKSTROH ET AL., 2015)	C-EDGE CO-INFECTION	GRA+ELB	12	218	74	1	0	7	13	12	9
(SULKOWSKI ET AL., 2014)	NR	SOF+RBV	12 ou 24	223	NR	6,2	3	10	37,6	13,4	16,1
(SULKOWSKI, M. ET AL., 2015A)	C-WORTHY	GRA+ELB±RBV	12	59	57,6	3,3	0	1,7	6	8,4	1,6
(SULKOWSKI, M. S. ET AL., 2015B)	Turquoise-I	PrOD+RBV	12 ou 24	63	88,8	0	0	8	47,6	15,8	17,4
(WYLES ET AL., 2015)	ALLY-2	DCV+SOF	8 ou 12	EUA	69	2	0	7,3	16,7	11,3	12,8

Fonte: Elaboração própria.

## Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A qualidade metodológica obtida mediante a ferramenta Jadad revelou-se moderada, com escore médio de 1,6. Apenas dois EC tiveram pontuação igual a 3, e outros oito tiveram pontuação inferior a 3. Cinco estudos foram randomizados, mas apenas dois deles descreveram o método de randomização de forma adequada. Todos os EC foram descritos como abertos, e quase

todos descreveram perdas e exclusões de dados.

Em relação ao instrumento de viés da Cochrane (figura 2), os estudos falharam principalmente nos pontos de cegamento de participantes, profissionais e desfechos. Os pontos de relato de desfechos seletivos e desfechos incompletos tiveram, de forma geral, baixo risco de viés. Praticamente todos os estudos foram financiados ou apresentaram conflitos de interesse como outras fontes de viés.

Figura 2. Avaliação global do risco de viés pela ferramenta da Cochrane



Fonte: Elaboração própria.

## Discussão

De forma geral, foi visto que os pacientes coinfectados com VHC/HIV apresentaram boa resposta ao tratamento da hepatite C, utilizando alguma das terapias livres de IFN. Como desfecho primário, as taxas de RVS12 foram consideradas satisfatórias (superiores a 79%). Além disso, os índices encontrados foram superiores à média de RVS (40-60% para o genótipo 1) alcançada por terapias

antigas, que tinham como base a associação com IFN (CAMMA ET AL., 2012; SHAHID ET AL., 2016).

A terapia SOF+RBV obteve a menor RVS12 (79%) em um dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática (SULKOWSKI ET AL., 2014). Apesar disso, outro ensaio clínico (MOLINA ET AL., 2015) avaliou a mesma terapia e obteve melhor resposta (86%), a qual pode ser justificada por diferenças nas características da população avaliada (genótipo).

Os EC incluídos na presente revisão



sistemática também apresentaram índices notórios para os desfechos secundários de RVR e RVS4. A importância de se obter uma resposta rápida e em poucas semanas está associada a um elevado valor preditivo positivo para a obtenção de RVS12 e a mais chances de sucesso do tratamento (FRIED ET AL., 2011).

As terapias avaliadas em pacientes coinfectados com VHC/HIV também demonstrou ser segura. Apesar de um número considerável de pacientes apresentar algum EA durante o tratamento, poucos deles foram considerados como sérios, e as taxas de descontinuações por EA foram menores do que 3%.

Terapias livres de IFN para hepatite C são geralmente utilizadas por promoverem melhor adesão à terapia, por despendem menor tempo de tratamento e menor carga doses/comprimidos. Para a escolha da melhor terapia para tratamento do VHC, algumas características do paciente infectado devem ser observadas, tais como: genótipo, grau de cirrose, experiência prévia com terapias anteriores e carga viral, pois diferenças nas taxas de eficácia podem ser vistas. Também se deve levar em consideração que o custo destes novos tratamentos é elevado e, portanto, estudos de custo-efetividade e custo-utilidade são importantes para esclarecer as potenciais vantagens, desvantagens e a viabilidade do uso dessas terapias na prática clínica.

Os resultados do presente estudo permitem uma melhor compreensão dos desfechos clínicos relacionados ao uso dos DAA de segunda geração em pacientes com hepatite C e coinfectados com HIV. Desta forma, geram-se benefícios para o paciente – que terá acesso à melhor terapia disponível, com base na evidência científica gerada pela presente pesquisa –, bem como para a sociedade e para o sistema público de saúde.

Algumas limitações do presente estudo podem ser observadas. Quanto ao delineamento dos ensaios clínicos incluídos na revisão, a maior parte dos estudos não foi randomizada e/ou cega, o que pode provocar algum tipo de viés. Além disto, existem algumas diferenças nas características basais dos pacientes e nos

regimes de tratamento, porém, indivíduos que usualmente receberiam essas terapias foram contemplados. Ademais, a ausência de ensaios clínicos de comparação direta entre os medicamentos (estudos *head-to-head*) impossibilitou a realização de análises estatísticas mais robustas (como as meta-análises de comparação direta) para os desfechos de eficácia e de segurança, o que poderia contribuir ainda mais para a reunião de evidências.

## Considerações finais

As informações obtidas devem ser manejadas com cuidado, haja vista que alguns dos EC incluídos na revisão apresentaram um moderado risco de viés, principalmente devido à falta de cegamento e/ou randomização. Ainda assim, estas são as evidências disponíveis até o momento, o que torna importante a reunião dessas informações.

Apesar das complicações que podem ocorrer durante o tratamento da hepatite C em pacientes coinfectados com HIV, as terapias livres de IFN apresentaram resultados convincentes para os desfechos de eficácia e segurança que foram avaliados neste grupo de pacientes.

Por isso, os DAA de segunda geração são uma boa opção para o tratamento da hepatite C crônica, incluindo pacientes coinfectados, principalmente em comparação com os índices históricos de terapias anteriores, que tinham como base o uso de IFN. Além disto, é necessário sempre observar as características inerentes ao paciente para a escolha da melhor opção terapêutica.

## Colaboradores

Vinicius Lins Ferreira: projetou o estudo, extraiu e analisou os dados, realizou a avaliação da qualidade metodológica, escreveu o artigo e aprovou a primeira versão do manuscrito.

Regiellen Cristina Pedrozo: projetou o estudo, extraiu e analisou os dados, realizou a avaliação da qualidade metodológica, escreveu o artigo e aprovou a primeira versão do manuscrito.

Fernando Rodrigues Góis: revisou a

primeira versão do manuscrito e aprovou a versão final do artigo.

Roberto Pontarolo: supervisionou a execução do projeto, revisou e aprovou a versão final do artigo. ■

## Referências

- AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD). *Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C*. c2014-2017. Disponível em: <<http://www.hcvguidelines.org>>. Acesso em: 2 maio 2016.
- ALTER, M. J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *Journal of Hepatology*, Copenhagen, v. 44, n. 1, p. S6-9, nov. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352363>>. Acesso em: 2 maio 2016.
- BASU, P. P.; SHAH, N. J.; BROWN, J. R. R. Simeprevir and sofosbuvir with modified doses of ribavirin (RBV) therapy on telaprevir experienced co infected (with HIV) cirrhotics with chronic hepatitis C (CHC). A randomized open label clinical pilot study: Stop C. *Journal of Hepatology*, Copenhagen, v. 62, p. S643, 2015. Disponível em: <[http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)31022-9/abstract](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)31022-9/abstract)>. Acesso em: 2 maio 2016.
- BERENQUER, J. *et al.* Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 55, n. 5, p. 728-36, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610932>>. Acesso em: 2 maio 2016.
- CAMMA, C. *et al.* Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, Baltimore, v. 56, n. 3, p. 850-860, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454336>>. Acesso em: 2 maio 2016.
- CHEN, J. Y.; FEENEY, E. R.; CHUNG, R. T. HCV and HIV co-infection: mechanisms and management. *Nature reviews: Gastroenterology & hepatology*, Londres, v. 11, n. 6, p. 362-371, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24535328>>. Acesso em: 2 maio 2016.
- COPE, R. *et al.* Majority of HIV/HCV Patients Need to Switch Antiretroviral Therapy to Accommodate Direct Acting Antivirals. *AIDS Patient Care and STDs*, Larchmont, v. 29, n. 7, p. 379-383, 2015. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/278041421\\_Majority\\_of\\_HIVHCV\\_Patients\\_Need\\_to\\_Switch\\_Antiretroviral\\_Therapy\\_to\\_Accommodate\\_Direct\\_Acting\\_Antivirals](https://www.researchgate.net/publication/278041421_Majority_of_HIVHCV_Patients_Need_to_Switch_Antiretroviral_Therapy_to_Accommodate_Direct_Acting_Antivirals)>. Acesso em: 2 maio 2016.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, Copenhagen, v. 55, n. 2, p. 245-264, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371579>>. Acesso em: 20 maio 2016.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER (EASL). EASL Recommendations on Treatment of

Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*, Copenhagen, v. 63, n. 1, p. 199-236, 2015.

FRIED, M. W. *et al.* Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, Copenhagen, v. 55, n. 1, p. 69-75, 2011.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. [S. l.]: The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <<http://handbook-5-1.cochrane.org/>>. Acesso em: 20 maio 2016.

JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, Nova Iorque, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797>>. Acesso em: 20 maio 2016.

KRAMER, J. R. *et al.* The effect of HIV coinfection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in U.S. veterans with hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology Supplements*, Nova Iorque, v. 100, n. 1, p. 56-63, 2005.

LUETKEMEYER, A. F. *et al.* 12 Weeks of Daclatasvir in Combination with Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 62, n. 12, p. 1489-1496, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885650/>>. Acesso em: 20 maio 2016.

MOLINA, J. M. *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *The Lancet*, Londres, v. 385, n. 9973, p. 1098-106, fev. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25659285>>. Acesso em: 20 maio 2016.

NAGGIE, S. *et al.* Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal Of Medicine*, Massachusetts, v. 373, n. 8, p. 705-13, 2015.

OSINUSI, A. *et al.* Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *Journal of the American Medical Association*, Chigado, v. 313, n. 12, p. 1232-1239, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25706232>>. Acesso em: 20 maio 2016.

PINEDA, J. A. *et al.* HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*, Baltimore, v. 41, n. 4, p. 779-789, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800956>>. Acesso em: 20 maio 2016.

ROCKSTROH, J. K.; BHAGANI, S. Managing HIV/hepatitis C co-infection in the era of direct acting antivirals. *BMC Medicine*, Londres, v. 11, n. 234, p. 1-9, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4225604>>. Acesso em: 20 maio 2016.

ROCKSTROH, J. K. *et al.* Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *The Lancet HIV*, Amsterdam, v. 2, n. 8, p. 319-327, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26423374>>. Acesso em: 20 maio 2016.

SHAHID, I. *et al.* Hepatitis C virus infection treatment: An era of game changer direct acting antivirals and novel treatment strategies. *Critical Reviews in Microbiology*, Londres, v. 42, n. 4, p. 535-547, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373616>>. Acesso em: 20 maio 2016.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *The Lancet*, Londres, v. 385, n. 9973, p. 1087-1097, 2015a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467560>>. Acesso em: 20 maio 2016.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis

C. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, Londres, v. 8, n. 4, p. 212-223, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386812>>. Acesso em: 20 maio 2016.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 313, n. 12, p. 1223-1231, 2015b. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25706092>>. Acesso em: 20 maio 2016.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 312, n. 4, p. 353-361, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25706092>>. Acesso em: 20 maio 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection*. Geneva: WHO, 2014.

WYLES, D. L. *et al.* Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal Of Medicine*, Massachusetts, v. 373, n. 8, p. 714-25, 2015.

ZEUZEM, S. *et al.* Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Journal Of Hepatology*, Copehagen, v. 64, n. 2, p. 292-300, 2016.

---

Recebido para publicação em março de 2017

Versão final em agosto de 2017

Conflito de interesses: inexistente

Suporte financeiro: não houve