

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Larissa Sgaria Pacheco

**Experiência com antivirais de
ação direta para tratamento de
infecção do vírus da hepatite C
em receptores de transplante
renal e transplante hepático.**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2024**

Larissa Sgaria Pacheco

Experiência com antivirais de ação direta para tratamento de infecção do vírus da hepatite C em receptores de transplante renal e transplante hepático.

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor

Orientador: Dra. Elizete Keitel
Coorientadora: Dra. Cristiane Valle Tovo

**Porto Alegre
2024**

Catálogo na Publicação

Pacheco, Larissa Sgaria

Experiência com antivirais de ação direta para tratamento de infecção do vírus da hepatite C em receptores de transplante renal e transplante hepático. / Larissa Sgaria Pacheco. -- 2024.

45 f. : 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2024.

Orientador(a): Elizete Keitel ; coorientador(a): Cristiane Valle Tovo.

1. Transplante renal. 2. Transplante de fígado. 3. Antiviral de ação direta. 4. VHC. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

À Dra Elizete Keitel e ao Professor Flávio Pacheco *in memoriam* (meu pai), pelo apoio incondicional em toda minha jornada acadêmica. Mas principalmente por serem exemplo e inspiração.

Resumo da Dissertação

Introdução: Os antivirais de ação direta (AAD) são o tratamento padrão-ouro para infecções crônicas pelo Vírus da Hepatite C (VHC), mas poucos estudos investigaram seu uso em receptores de transplantes renais e hepáticos.

Objetivo do estudo: Avaliar as taxas de resposta virológica sustentada (RVS) com antivirais de ação direta em receptores de transplante de rim e fígado, bem como a interferência dos AAD nos níveis de imunossupressores e descrever a frequência de eventos adversos. **Materiais e métodos:** Coorte, retrospectivo, incluídos pacientes adultos submetidos a transplante de rim (TR) ou transplante de fígado (TF) na Santa Casa de Porto Alegre, com infecção crônica por VHC e tratados com AAD de junho de 2016 à dezembro de 2021.

Resultados: Um total de 165 pacientes foram incluídos na análise, divididos em 108 receptores de TR e 57 receptores de TF. O genótipo 1 do HVC foi mais frequente nos pacientes com TR (58,4%) e o genótipo 3 foi mais prevalente nos pacientes com TF (57,9%). A RVS foi alcançada em 89,6% dos pacientes. Os efeitos adversos foram relatados por 36% dos pacientes. Houve interações significativas com imunossupressores que exigiram ajustes de dose. Um total de três episódios de rejeição foram relatados em receptores de TR.

Conclusão: O tratamento com AAD resultou em altas taxas de RVS e foi bem tolerado em pacientes submetidos a TR e TF. Os eventos adversos foram frequentes, mas não graves na maioria dos pacientes, com baixas taxas de abandono do tratamento. As interações com imunossupressores necessitam de monitorização, uma vez que podem ser necessários ajustes de dose. Relatar experiências da vida real é importante para ajudar a construir evidências para o manejo de pacientes em ambientes não controlados. **Palavras-chave:** Transplante renal. Transplante de fígado. Antiviral de ação direta. VHC.

Abstract

Introduction: Direct-acting antivirals (DAAs) are the gold-standard treatment for chronic HCV infections, but few studies have investigated their use on kidney and liver transplant recipients. **Aim of study:** to evaluate the rates of sustained virological response with direct-acting antivirals in kidney and liver transplant recipients. Moreover, it also aimed to evaluate DAAs) interference with immunosuppressant levels and to describe the frequency of adverse events. **Materials and methods:** retrospective observational cohort, included adult patients submitted a kidney transplant (KT) or liver transplant (LT) at our center, with chronic HCV infection treated with DAAs from June 2016 to December 2021. **Results:** A total of 165 patients were included in the analysis, divided in 108 KT and 57 LT recipients. HCV genotype 1 was more frequent in KT (58.4%), and genotype 3 was more prevalent in LT (57.9%) patients. Sustained virological response was achieved in 89.6% of patients. Adverse effects were reported by 36% of patients. There were significant interactions with immunosuppressants requiring dose adjustments. A total of three episodes of rejection were reported in KT recipients. **Conclusion:** DAA treatment resulted in high rates of SVR and was well tolerated in both kidney and liver transplant patients. Adverse events were frequent but not severe in most patients, with low treatment drop-out rates. Interactions with immunosuppressants need monitoring since dose adjustments may be required. Reporting real-life experiences is important to help build evidence for patient management in non-controlled environments. **Keywords:** Kidney transplant. Liver transplant. Direct-acting antiviral. HCV.

Lista de abreviaturas

Anti-HCV: Anticorpo específico contra o vírus da Hepatite C

AAD: Antivirais de Ação Direta

CHC: Carcinoma Hepatocelular

DRC: Doença Renal Crônica

e-GFR: *estimated Glomerular Filtration Rate*

EASL: European Association for Study of the Liver

FDA: *Food and Drug Administration*

ICN: Inibidores de calcineurina

GGT: Gama Glutamil Transferase

GN: Glomerulonefrite

MELD: *Model for End-stage Liver Disease*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes para Tratamento

RVS: Resposta Viroológica Sustentada

SUS: Sistema Único de Saúde

TGO: Transaminase Glutâmico-Oxalacética

TGP: Transaminase Glutâmica Pirúvica

TH: Transplante Hepático

TRS: Terapia Renal Rubstitutiva

VHC: Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	9
1.1. Transplante renal.....	9
1.2. Transplante hepático	10
1.3 Hepatite C.....	11
1.4 Hepatite C e transplante renal em adultos	13
1.5 Hepatite C e transplante de fígado em adultos	14
1.6 Tratamento com antivirais de ação direta contra o VHC em receptores de transplante renal e hepático	15
1.7 Interações medicamentosas entre antivirais de ação direta e imunossupressores.....	18
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20
3. OBJETIVOS.....	26
4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS	27
5. CONCLUSÕES	36
6.ANEXOS	38
6.1. Parecer do Comitê de Ética.....	38

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Transplante Renal

O primeiro transplante renal bem sucedido ocorreu em Boston, nos Estados Unidos, em 1954, entre gêmeos idênticos. Desde então, o desenvolvimento do transplante de órgãos tornou-se um dos maiores êxitos da história da medicina. Os avanços nas técnicas cirúrgicas (aprimoramento das técnicas de anastomoses vasculares), o melhor conhecimento do sistema imunológico (descrição da prova cruzada, *crossmatch*, a descoberta do sistema dos antígenos leucocitários humanos (sigla em inglês *HLA*) e a detecção de anticorpos pré-formados contra o doador (*DSA*) e os novos regimes imunossupressores vêm contribuindo para o sucesso dessa forma de tratamento. Esses avanços tornaram o transplante renal a terapia de escolha para o paciente com doença renal crônica terminal¹.

As razões para os melhores resultados podem estar associadas a restauração de uma função renal mais completa pelo transplante^{2,3,4}.

O transplante renal é uma alternativa de terapia renal substitutiva (TRS) que, apesar do elevado custo no primeiro ano, parece oferecer melhor custo-benefício em relação à diálise nos anos subsequentes⁵.

Houve uma melhora significativa na sobrevida do paciente e do enxerto relacionada ao transplante renal no curto e médio prazo. Para transplantes realizados no final da década de 90, a sobrevida em 5 anos do paciente era em torno de 84% e do enxerto de 60%. Para os transplantes realizados de 2005 a 2009, a sobrevida do paciente aumentou para 95% e do enxerto 82%⁶.

No relato americano do OPTN/ SRTR publicado, o ano de 2021 marcou sucessos e desafios para o campo do transplante renal, no contexto da pandemia de COVID-19 em curso e da distribuição geográfica mais ampla dos órgãos. O número total de transplantes renais nos Estados Unidos atingiu uma contagem recorde de 25.487, impulsionado pelo crescimento de transplantes renais de doadores falecidos. O número total de candidatos listados para transplante renal de doador falecido aumentou ligeiramente em 2021, mas permaneceu abaixo dos níveis de listagem de 2019, com quase 10% dos candidatos esperando há 5 anos ou mais⁷.

Já o dimensionamento dos transplantes no Brasil, analisando de 2015 a 2022, mostra que a recuperação das taxas de doação e transplante no pós-pandemia de Covid-19 está muita lenta no país e não conseguiram retornar aos níveis obtidos em 2019, sugerindo que há outros fatores, além da pandemia, dificultando a retomada dos transplantes. Mesmo assim o Brasil é o quarto em número absoluto de transplantes renais (entre 35 países) - ano 2021. Tendo realizado 4.777 transplantes renais em 2021 e 5.306 no ano de 2022⁸.

1.2 Transplante Hepático

O primeiro transplante de fígado aconteceu em 1963. Nos primeiros cinco transplante de fígado, nenhum paciente sobreviveu mais que 23 dias. Em 1979 utilizou-se pela primeira vez a ciclosporina em dois pacientes submetidos ao transplante de fígado. Em 1989, a sobrevida de 1.179 pacientes submetidos ao transplante de fígado em 1 e 5 anos foi, respectivamente, de 73 e 64%⁹.

O transplante hepático consagrou-se como modalidade terapêutica de resgate para pacientes com doença hepática terminal, atualmente a sobrevida

em um ano é superior a 90% em centros de referência¹⁰. Frente as complicações mais diversas e graves do paciente cirrótico, o transplante de fígado é o método terapêutico mais efetivo e que proporciona, de certa forma, a cura para o dano hepático, proporcionando significativa melhora na qualidade de vida desses pacientes. Ou seja, o transplante hepático é o único meio de resgatar a vida dos pacientes portadores de doenças hepáticas agudas ou crônicas em fase terminal¹¹.

Os dados sobre transplantes de fígado adultos realizados nos EUA provenientes do OPTN/SRTR 2021, ano também marcado pela pandemia de COVID-19, alterou a atividade do programa de transplantes e afetou a lista de espera e os resultados dos transplantes. Mostram um número total de transplantes realizados de 9234, um recorde histórico. O aumento no número de doadores falecidos correspondeu a um aumento na taxa global de transplantes e a tempos de espera mais curtos¹².

O Brasil no transplante hepático é o terceiro país em número absoluto, em 2022 foram 2.118 transplantes⁸.

1.3 Hepatite C

O agente etiológico da hepatite C é um vírus RNA pertencente à família Flaviviridae, classificado em sete genótipos com 67 subtipos¹³. O vírus pode causar hepatite aguda e crônica, variando em gravidade desde uma doença mais leve até uma doença grave e duradoura, incluindo cirrose hepática e câncer. O VHC é um vírus transmitido pelo sangue e a maioria das infecções ocorre através da exposição ao sangue resultante de práticas inseguras de injeção, cuidados de saúde inseguros, transfusões de sangue não rastreadas,

uso de drogas ilícitas injetáveis e práticas sexuais que levam à exposição ao sangue¹⁴.

Globalmente, estima-se que 58 milhões de pessoas tenham infecção crônica pelo VHC, ocorrendo cerca de 1,5 milhões de novas infecções por ano. A OMS estimou que em 2019, aproximadamente 290 mil pessoas morreram de hepatite C, principalmente de cirrose e carcinoma hepatocelular¹⁴.

As infecções agudas pelo VHC são geralmente assintomáticas e a maioria não leva a uma doença potencialmente fatal. Cerca de 30% (15–45%) das pessoas infectadas eliminam o vírus espontaneamente dentro de 6 meses após a infecção, sem qualquer tratamento. Os restantes 70% (55–85%) das pessoas desenvolverão infecção crônica pelo VHC. Daqueles com infecção crônica pelo VHC, o risco de cirrose varia de 15% a 30% ao longo de 20 anos¹⁴.

A infecção pelo HCV é diagnosticada em 2 etapas: O teste de anticorpos anti-HCV com teste sorológico identifica pessoas que foram infectadas pelo vírus. Se o teste for positivo para anticorpos anti-HCV, é necessário um teste de ácido nucleico para ácido ribonucleico (RNA) do HCV para confirmar a infecção crônica e a necessidade de tratamento¹⁵.

Em 2016, a OMS instituiu como objetivo a eliminação da infecção pelo VHC na saúde pública até 2030. Apesar de alguns progressos, estima-se que 57 milhões de pessoas viviam com infecção pelo VHC em 2020 e ocorrem 300.000 mortes relacionadas com o VHC por ano¹⁵.

De 2000 a 2022, foram diagnosticados no Brasil 298.738 casos confirmados de hepatite C, sendo 58,3% no Sudeste, 27,1% no Sul, 7,1% no Nordeste, 3,8% no Centro-Oeste e 3,1% no Norte. A partir de 2015, qualquer

caso com um dos marcadores reagentes (anti-HCV ou HCV-RNA) passou a ser notificado e, dessa forma, a definição de caso confirmado se tornou mais sensível. Consequentemente, as taxas de detecção dos casos confirmados de hepatite C para o país e regiões apresentaram uma elevação a partir desse ano, chegando a 11,1 casos por 100 mil habitantes em 2019 e declinando nos anos subsequentes¹⁶.

A disponibilidade da terapia Antiviral de Ação Direta (AAD) revolucionou o tratamento clínico do VHC e deu impulso para sua eliminação. No entanto, apesar dos grandes avanços terapêuticos, apenas 21% daqueles com infecção crônica pelo VHC foram diagnosticados, e 13% realizaram tratamento do VHC¹⁵.

1.4 Hepatite C e Transplante Renal em adultos

A sobrevida dos pacientes com infecção crônica pelo VHC submetidos a transplante renal parece ser inferior a dos pacientes sem hepatite¹⁷, principalmente a longo prazo, com a sobrevida em 10 anos reduzida em 15%, principalmente por óbitos secundários a doença hepática e sepse¹⁸. A progressão da doença hepática a longo prazo foi identificada como a quarta causa mais frequente de mortalidade, com incidências de 8 a 28%¹⁷. O risco é maior nos pacientes com doença hepática mais avançada no momento em que recebem o transplante renal, e mitigado nos pacientes que recebem tratamento e cura do VHC antes do transplante renal¹⁸.

As complicações extra-hepáticas relacionadas ao VHC incluem glomerulonefrite (GN) membranoproliferativa com ou sem crioglobulinemia e GN membranosa; maior frequência de diabetes pós-transplante; neoplasias,

incluindo doença linfoproliferativa pós-transplante¹⁶, infecções, proteinúria e rejeição crônica¹⁸.

Na era de tratamento baseado em interferon, os indivíduos candidatos a transplante renal deveriam receber a terapia antes do transplante, pelo risco elevado de rejeição com o tratamento. Interferon era considerado somente em casos de fibrose avançada ou hepatite colestática grave¹⁷.

Três metanálises publicadas, demonstraram uma resposta virológica sustentada no tratamento com interferon nos pacientes com DRC em diálise de apenas 40%. As taxas de abandono de tratamento são elevadas, de 19 a 28%, relacionadas a eventos adversos¹⁸.

Com o advento das terapias livres de interferon, o desenvolvimento de antivirais de ação direta, mudou drasticamente o cenário do tratamento do VHC nos pacientes que receberam um transplante renal, com taxas de resposta virológica sustentada de pelo menos 90% em ensaios clínicos e experiências do mundo real^{19,20,21}.

1.5 Hepatite C e Transplante de fígado em adultos

A infecção pelo VHC é uma das causas mais comuns de doença hepática terminal e juntamente com o carcinoma hepatocelular (CHC), é uma das principais causas de transplante de fígado em países desenvolvidos. Em pacientes com carga viral detectável do VHC no momento do transplante hepático, a recorrência pós-transplante é quase universal e pode levar à progressão acelerada da cirrose, perda da função do enxerto e até a morte. Sem tratamento, mais de 95% dos receptores apresentam viremia persistente no período pós-transplante²².

Os medicamentos imunossupressores administrados após o transplante afetam o sistema imunológico celular, acelerando o curso de infecções virais, incluindo VHC. Como as terapias baseadas em interferon eram difíceis de tolerar e apresentavam baixas taxas de resposta, a infecção pós transplante hepático (TH) pelo VHC com fibrose rápida e disfunção hepática, foi uma grande preocupação clínica. Num estudo de coorte retrospectivo comparando os resultados da TH em doentes VHC positivos versus doentes transplantados para outras indicações. O primeiro grupo apresentou maiores taxas de falência do enxerto e mortalidade²³.

Medicamentos antivirais de ação direta são altamente eficazes, curam a infecção com uma alta taxa de resposta virológica sustentada e minimizam a lesão. O momento da terapia com AAD é um ponto de discussão. Quando os medicamentos são administrados antes do TH, os escores MELD (*Model for End-Stage Liver*) dos pacientes diminuem sem melhoria da qualidade de vida, resultando em desvantagem na lista de espera. De acordo com as diretrizes da EASL (European Association for Study of the Liver) de 2016, os pacientes com pontuação MELD superior a 18 devem ter a terapia adiada para o período pós-transplante²⁴.

Entretanto na última atualização do EASL foi relatado que o tratamento pré-transplante de fígado é custo-efetivo para pacientes sem CHC com pontuação MELD <-20, enquanto o tratamento antiviral após o transplante de fígado foi custo-efetivo em pacientes com pontuação MELD >20²⁵.

1.6 Tratamento com Antivirais de Ação Direta contra o VHC em receptores de transplante renal e hepático.

Os novos medicamentos antivirais de ação direta contra o VHC foram incorporados e preconizados no Protocolo Clínico e Diretrizes para Tratamento (PCDT) da Hepatite C desde 2011 no Brasil. O PCDT passou por atualizações em 2017 e 2019. O sistema único de saúde (SUS) forneceu os AAD através da política de acessos aos medicamentos, considerando genotipagem do VHC e presença de cirrose até sua última atualização publicada em 2019²⁶.

Atualmente se utiliza o tratamento simplificado pangênótico, sem a necessidade de genotipagem nem avaliação de presença ou ausência de cirrose, para definição do tratamento²⁴. Porém na última atualização da nota técnica do MS280/2023, que atualiza os esquemas terapêuticos disponíveis no SUS para tratamento da hepatite C, a avaliação de cirrose volta a ser necessária através do escore APRI²⁷.

Em 2017 o Food and Drug Administration (FDA) aprovou a dose fixa de glecaprevir e pibrentasvir para pacientes com genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 do VHC com ou sem cirrose compensada. Em 2019, a indicação foi ampliada para incluir doentes adultos e pediátricos com ≥ 12 anos de idade, ou com peso ≥ 45 kg, com infecção pelo genótipo 1 do VHC, previamente tratados com um regime contendo um inibidor NS5A ou NS3/4A, mas não ambos. Esta atualização torna o glecaprevir/pibrentasvir a primeira opção de tratamento para pacientes pediátricos ≥ 12 anos de idade em todos os genótipos do VHC²⁸.

Conforme a atualização de 2020 das diretrizes Europeias- EASL, os receptores de transplante de órgãos sólidos não hepáticos, incluindo receptores de rim podem ser tratados com a combinação de dose fixa de glecaprevir e pibrentasvir por 12 semanas, mas os níveis de medicamentos

imunossupressores precisam ser monitorados e ajustados, conforme necessário durante e após o final do tratamento²⁵.

Em receptores de transplante de fígado, positivos para VHC com recorrência de VHC pós-transplante, o tratamento da infecção pelo VHC deve ser realizado logo após o transplante de fígado, idealmente o mais cedo possível quando o paciente estiver estabilizado²⁵.

Pacientes com recorrência do VHC pós-transplante sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) devem ser tratados com: a combinação de dose fixa de sofosbuvir e velpatasvir por 12 semanas (sem a necessidade de ajustes de dose do medicamento imunossupressor), ou a combinação de dose fixa de glecaprevir e pibrentasvir por 12 semanas (com necessidade de monitorar os níveis dos medicamentos imunossupressores e ajustar conforme necessário durante e após o término do tratamento)²⁵.

Pacientes com recorrência de VHC pós-transplante com cirrose descompensada (Child-Pugh B ou C) devem ser tratados com a combinação de dose fixa de sofosbuvir e velpatasvir com ribavirina diária baseada no peso (1.000 ou 1.200 mg em pacientes <75 kg ou >=75 kg, respectivamente) por 12 semanas. A ribavirina pode também ser utilizada em dose inicial de 600 mg por dia e posteriormente ajustada em função da tolerância²⁵.

Os pacientes com recorrência do VHC pós-transplante e cirrose descompensada (Child-Pugh B ou C) e contra-indicações para ribavirina, ou com baixa tolerância a ribavirina em tratamento, devem ser tratados com a combinação de dose fixa de sofosbuvir e velpatasvir por 24 semanas sem ribavirina²⁵.

1.7 Interações medicamentosas entre Antivirais de Ação Direta e imunossupressores

A interação medicamentosa de AAD com imunossupressores está cada vez mais clara na literatura. Os dados iniciais do tratamento do VHC com AAD enfatizaram o risco substancial de interações medicamentosas, uma vez que a ciclosporina é um inibidor moderado do CYP3A4 e da gp-P, enquanto o tacrolimo e o sirolimo são inibidores fracos da gp-P. Dada a estreita janela terapêutica destas terapias e variabilidade individual na farmacocinética, qualquer alteração nos níveis de imunossupressores podem levar à toxicidade ou diminuição da eficácia²⁹.

Explicações plausíveis para estas alterações envolvem uma melhoria do metabolismo hepático dos medicamentos após a eliminação do VHC. Isto pode levar à redução das concentrações séricas de inibidores de calcineurina (ICN) e, em última análise, pode aumentar o risco de rejeição do enxerto³⁰.

A última atualização das diretrizes americanas de 2023³¹, já contempla o tratamento pangenotípico, que refere importantes interações medicamentosas exclusivas do cenário pós-transplante e devem ser abordadas antes do início da terapia com AAD. Confirmando que a ciclosporina aumenta significativamente a área sob a curva de elbasvir/grazoprevir, bem como do sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, não deve ser coadministrada com estes regimes. A coadministração de glecaprevir/pibrentasvir e ciclosporina >100 mg/d também não é recomendada³¹.

Em uma análise mais atual, usando uma base de dados da Organização Mundial da Saúde de 2013 a 2020, sobre eventos adversos globais relatados sobre os AADs no tratamento da VHC, mostrou como evento adverso

esperado, fadiga (19,7%), mal-estar (1,1%), náusea (8,2%), diarreia (4,7%), vômito (2,8%), sepse (0,3%) e eventos hepáticos/renais [lesão renal aguda (0,7%), insuficiência renal (0,3%)]. Os eventos adversos inesperados incluíram eventos pulmonares [dispneia (1,5%), pneumonia (0,9%), insuficiência respiratória (0,1%)] e eventos cardiovasculares [infarto do miocárdio (0,3%) e parada cardíaca (0,1%) ou parada cardiorrespiratória (0,1%)]. A proporção destes eventos adversos graves entre todos os acontecimentos notificados diferiu entre regimes. Os medicamentos com maior proporção de eventos cardiovasculares foram ledipasvir/sofosbuvir (0,7%) e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (0,6%), e a maior proporção com eventos pulmonares foram daclatasvir/sofosbuvir (3,3%) e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (3,2%)³².

Embora milhões de pessoas tenham sido diagnosticadas com infecção pelo VHC e mais de cinco milhões de pacientes tenham sido tratados com AAD em todo o mundo¹⁴, existem poucos estudos para identificar potenciais eventos adversos medicamentosos. Quando começamos este trabalho, as informações sobre esse tema ainda eram mais escassas. Como Irmandade Santa Casa de Porto Alegre é um dos maiores centros transplantadores da América Latina e atende um número expressivo de pacientes transplantados, acreditamos ser importante contribuir compartilhando resultados desta larga experiência, principalmente em termos de segurança, com os Antivirais de Ação Direta contra o VHC, nos pacientes receptores de transplante renal e transplante hepático, acompanhados no ambulatório da instituição. Além disso, relatar experiências da vida real é importante para ajudar a construir evidências para o manejo de pacientes em ambientes não controlados.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sallenave MP, Françoso MM, Gusukuma LW; Pestana JO. Transplantar ou não transplantar. In: Pestana, JOM; Freitas, TVS; Tedesco, H. (Org.) Transplante Renal – Manual Prático. São Paulo: Livraria Balieiro, 2014. p.3.
2. Lopez-Gomez JM, Verde E, Perez-Garcia R. Bloodpressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 1998 Dec; 68:S92.
3. McGregor E, Jardine AG, Murray LS, Dargie HJ, Rodger RSC, Junor BJR, et al. Pre-operative echocardiographic abnormalities and adverse outcome following renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1998; 13:1499.
4. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation.* 2005; 79:914.
5. Blotiere PO, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation. *9.* 2010; 6(4): 240-7.
6. Collaborative Transplant Study (CTS) [acessado em maio de 2014]. Disponivel em: <http://www.ctstransplant.org/>
7. Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Bradbrook K, Larkin L, Weiss S, Handarova DK, Temple K, Israni AK, Snyder JJ. OPTN/SRTR 2021

- Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2023 Feb;23(2 Suppl 1):S21-S120.
8. RBT 2022 – Registro Brasileiro de Transplantes 2022. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2015-2022). Ano XXIX num 4. [acessado em dezembro de 2023]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2023/03/rbt2022-naoassociado.pdf>.
 9. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, Neves DB, Pandullo FL, Felga GE, Alves JA, Curvelo LA, Diaz LG, Rusi MB, Viveiros MM, Almeida MD, Pedroso PT, Rocco RA, Meira Filho SP. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *einstein*. 2015;13(1):149-52.
 10. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)* 2015; 16: 852-8.
 11. Gass, Jeferson_Dissertação publicada em 2014 [acessa em novembro 2019]. Disponível em: https://repositorio.ufcspa.edu.br/jspui/bitstream/123456789/327/1/Gass%20Jeferson_Disserta%c3%a7%c3%a3o.pdf).
 12. Kwong AJ Ebel NH Kim WR et al. OPTN/SRTR 2021 annual data report: Am J Transplant. 2023 Feb;23(2 Suppl 1):S178-S263.
 13. 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.
14. World Health Organization. Hepatitis C. Key Facts. [acessado em dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
 15. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. World Health Organization. Geneva; World Health Organization; 2022.
 16. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2023. | Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente | Ministério da Saúde Número Especial | Julho de 2023. [acessado em dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-deconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-hepatites-numero-especial-jul.2023>).
 17. Dıgdem Ozer Etik, Serkan Ocal, Ahmet Sedat Boyacıoglu. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: A review. World J Hepatol 2015 April 28; 7(6): 885-895.
 18. Sara Belga, Karen Elizabeth Doucette. Hepatitis C in non-hepatic solid organ transplant candidates and recipients: A new horizon. World J Gastroenterol 2016 January 28; 22(4): 1650-1663.
 19. Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, et al. P0775 : Final evaluation of 955 HCV patients treated with 12 week regimens containing sofosbuvir +/- simeprevir in the trio network: Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. Journal of Hepatology [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 12];

Supplement 2(62): S621. Available from:
https://www.natap.org/2015/EASL/EASL_93.htm.

20. Silva IPL, Batista AD, Lopes EP, Filgueira NA, Carvalho BT, Santos JC, Medeiros TB, Melo CRL, Lima MS, Lima K, Lacerda C, Lacerda HR. A real-life study on the impact of direct-acting antivirals in the treatment of chronic hepatitis C in liver transplant recipients at two university centers in Northeastern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021 Jan 29;63:e6.
21. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, Goral S, Forde KA, Bloom RD. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *Am J Transplant*. 2016 May;16(5):1588-95.
22. Niranjana-Azadi AM, Kabacam G, Durand CM, Anjum S, Saberi B, Dagher NN, Philosophie B, Gurakar A. Single-Center Experience in Pre-transplant Hepatitis C Virus (HCV) Treatment Among Living Donor Liver Transplant Candidates: Bridging the Direct-Acting Antivirals (DAA). *Ann Transplant*. 2017 Sep 22;22:570-574.
23. Forman LM, Lewis JD, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122(4):889-896.
24. Tasdogan BE, Akosman S, Gurakar M, Simsek C, Gurakar A. Update on Liver Transplantation: What is New Recently? *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2019 Jan-Jun;9(1):34-39. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1293.

25. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1170-1218. Epub 2020 Sep 15. Erratum in: *J Hepatol.* 2023 Feb;78(2):452.
26. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite C e Coinfecções, no âmbito do Sistema Único de Saúde 2019 - SUS. Disponível em: https://socgastro.org.br/novo/wp-content/uploads/2021/01/protocolo_de_hepatite_c_2019.pdf.
27. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Nota Técnica no 280/2023-CGAHV/.DATHI/SVSA/MS. Revoga e substitui as orientações da Nota Técnica no 30/2023-CGAHV/.DVIAHV/SVSA/MS, e atualiza os esquemas terapêuticos disponíveis para tratamento da hepatite C no âmbito do SUS. [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-tecnicas/2023/nota-tecnica-no-280_2023-revoga-nt-30_2023.pdf/view.
28. Huff J, Andersen R. Glecaprevir/Pibrentasvir: The First 8-Week, Pangenotypic HCV Treatment Regimen for Patients 12 Years of Age and Older. *Ann Pharmacother.* 2020 Mar;54(3):262-276.
29. Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgara VM, Hussaini T. Drug Interactions With Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C: Implications for HIV and Transplant Patients. *Ann Pharmacother.* 2015 Jun;49(6):674-87.

30. Pacheco LS, Ventura PE, Kist R, Garcia VD, Meinerz G, Tovo CV, Cantisani GPC, Zanotelli ML, Mucenic M, Keitel E. Real-world effectiveness and safety of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus in kidney and liver transplant recipients: experience of a large transplant center in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2023 Dec 4;65:e59.
31. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V; AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2023 May 25:ciad319.
32. Hayes KN, Burkard T, Weiler S, Tadrous M, Burden AM. Global adverse events reported for direct-acting antiviral therapies for the treatment of hepatitis C: an analysis of the World Health Organization VigiBase. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2021; 33(1S):p e1017-e1021.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMÁRIO:

Descrever os resultados da experiência com os Antivirais de Ação Direta contra o VHC nos pacientes receptores de transplante renal e transplante hepático acompanhados no Ambulatório da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

Avaliar a segurança dos Antivirais de Ação Direta contra o VHC nos pacientes receptores de transplante renal e hepático quanto a:

- Mudança nos níveis sanguíneos dos imunossupressores
- Interações medicamentosa dos AAD com os imunossupressores
- Incidência de rejeição aguda;
- Alterações da função renal (eGFR)
- Resposta virologia sustentada em 12 meses.
- Alterações hepáticas (TGO, TGP, GGT)
- Frequência de carcinoma hepatocelular após o tratamento

4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

**“Real-world effectiveness and safety of direct-acting antivirals
for the treatment of hepatitis C virus in kidney and liver
transplant recipients: experience of a large transplant center
in Brazil”**

Larissa Sgaria Pacheco ^{1,2}, Pedro Enrico Ventura ², Roger Kist ², Valter
Duro Garcia ², Gisele Meinerz ², Cristiane Valle Tovo ⁴, Guido Pio Cracco
Cantisani ³, Maria Lucia Zanotelli ³, Marcos Mucenic ^{1,3}, Elizete Keitel ^{1,2}

Enviado para publicação na Revista “Journal of the São Paulo Institute of
Tropical Medicine”.

Aceito em: 26 de Outubro de 2023

Publicado em: 05 Dezembro de 2023

<http://doi.org/10.1590/S1678-9946202365059>

Real-world effectiveness and safety of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus in kidney and liver transplant recipients: experience of a large transplant center in Brazil

Larissa Sgaria Pacheco^{1,2}, Pedro Enrico Ventura^{1,2}, Roger Kist^{1,2}, Valter Duro Garcia^{1,2}, Gisele Meinerz^{1,2}, Cristiane Valle Tovo^{1,4}, Guido Pio Cracco Cantisani^{1,3}, Maria Lucia Zanotelli^{1,3}, Marcos Mucenic^{1,3}, Elizete Keitel^{1,2}

ABSTRACT

Direct-acting antivirals are the gold-standard treatment for chronic HCV infections, but few studies have investigated their use on kidney and liver transplant recipients. We conducted a real-world study to evaluate the rates of sustained virological response with direct-acting antivirals in kidney and liver transplant recipients. Moreover, it also aimed to evaluate direct-acting antivirals (DAAs) interference with immunosuppressant levels and to describe the frequency of adverse events. As part of this retrospective observational cohort, we included adult patients that had undergone a kidney transplant (KT) or liver transplant (LT) at our center, had a chronic HCV infection, and were treated with DAAs from June 2016 to December 2021. A total of 165 patients were included in the analysis, divided in 108 KT and 57 LT recipients. HCV genotype 1 was more frequent in KT (58.4%), and genotype 3 was more prevalent in LT (57.9%) patients. Sustained virological response was achieved in 89.6% of patients. Adverse effects were reported by 36% of patients. There were significant interactions with immunosuppressants requiring dose adjustments. A total of three episodes of rejection were reported in KT recipients. In conclusion, DAA treatment resulted in high rates of SVR and was well tolerated in both kidney and liver transplant patients. Adverse events were frequent but not severe in most patients, with low treatment drop-out rates. Interactions with immunosuppressants need monitoring since dose adjustments may be required. Reporting real-life experiences is important to help build evidence for patient management in non-controlled environments.

KEYWORDS: Kidney transplant. Liver transplant. Direct-acting antiviral. HCV. Drug interactions.

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) infection remains one of the main causes of chronic liver disease worldwide^{1,2}. It is estimated that approximately 58 million people are chronically infected with HCV, with 290,000 HCV-related deaths occurring each year³.

Most cohorts of kidney transplant (KT) recipients show that chronic HCV infection is associated with impaired graft function and inferior patient survival, particularly in patients with cirrhosis^{4,5}. Specific HCV-related conditions such as glomerulonephritis and an associated increased risk of diabetes can also affect graft outcome⁶.

¹Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

²Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Departamento de Nefrologia e Transplante de Rim e Pâncreas, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

³Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Grupo de Transplante Hepático, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

⁴Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Correspondence to: Larissa Sgaria Pacheco
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Av. Carlos Gomes, 80/903b, CEP 90480000, Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: larissa.pacheco@gmail.com

Received: 25 August 2023

Accepted: 26 October 2023

In liver transplant (LT) recipients, HCV infection is associated with detrimental effects on graft outcomes, increased morbidity, and decreased long-term survival⁷. HCV recurrence is almost universal (>95%) after LT in HCV-infected individuals⁸, and accelerates the disease evolution⁹. Without treatment, 20% of recurrent HCV LT recipients will progress to cirrhosis within five years. Compared to HCV-negative LT recipients, recurrent HCV patients present worse graft function and inferior patient survival¹⁰.

Thus, effectively and safely managing HCV in kidney and liver transplant recipients is crucial to optimize transplant outcomes. The development of direct-acting antivirals (DAAs) has dramatically changed the HCV treatment scenario, with sustained virological response (SVR) rates of at least 90% in clinical trials and real world experiences¹¹⁻¹³.

This study explored treatment outcomes in renal and liver transplant recipients with HCV positivity using data from a large transplant center. Our primary objective was to evaluate the rates of sustained virological response with DAAs in this population. Also, we aimed to describe the frequency and relevance of interactions with immunosuppressants, and the frequency and severity of adverse events.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This is a retrospective cohort study to assess the effectiveness and safety of direct-acting antivirals in the treatment of HCV in kidney and liver transplant recipients from a large transplant center in the Southern Brazil. The study was approved by the local Research Ethics Committee (N° 4.253.610).

Subjects

The study sample comprised adult patients subjected to kidney or liver transplant at our center, had a chronic HCV infection, and were treated with DAAs from June 2016 to December 2021, with one year of follow-up.

Chronic HCV infection was defined as the persistence of HCV-RNA for at least six months. Molecular diagnosis of HCV was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR) using the Extraction and Amplification Method: COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 (Roche), for both genotyping and quantification. The lower limit of detection (LLOD) was 15 IU/mL.

The Brazilian Unified Health System (SUS) defined treatment protocols and provided the DAAs, considering HCV genotyping and the presence of cirrhosis. HCV treatment was defined by the hepatologist. The patient was monitored by the hepatologist and the transplant team. Brazilian national guidelines were updated in 2011, 2017, and 2019¹⁴⁻¹⁶ as new drugs were incorporated. Most regimens were sofosbuvir-based, and combinations included nonstructural proteins 3/4A (NS3/4A) protease inhibitors, NS5A and NS5B polymerase inhibitors.

Variables

All data were collected from electronic medical charts.

Sustained virological response (SVR12) was defined by a negative or undetectable viral load at or following the 12th week post-treatment.

Adverse events were defined as any clinically relevant medical event that was reported during DAA use. Drug interactions were defined as significant changes of calcineurin inhibitors (CNI) trough levels (30% variation on steady dosage) after treatment initiation.

Baseline characteristics included age, sex, HCV genotype and viral load, primary kidney or liver disease and maintenance immunosuppression. Fibrosis was estimated using two validated scores: 1) Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis (FIB-4) and 2) AST to platelets ratio (APRI) calculators. FIB-4 score was calculated by $(\text{Age} \times \text{AST}) / (\text{Platelets} \times \sqrt{\text{ALT}})$, and values > 3.25 were considered predictive of advanced fibrosis¹⁷. The equation for APRI = $(\text{AST in IU/L}) / (\text{AST Upper Limit of Normal in IU/L}) / (\text{Platelets in } 10^9/\text{L})$, and values ≥ 1.5 were considered highly predictive of significant fibrosis¹⁸. Transient elastography was not available as a routine. When included, liver stiffness was determined using a Fibroscan machine (EchoSens), reported in kilopascals. Methods are described elsewhere¹⁹.

Laboratorial results of complete blood count, aminotransferases (AST and ALT), bilirubin, albumin, prothrombin time (PT), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (AF), glucose, and proteinuria were recorded at baseline, during, and after DAA therapy. Kidney function was evaluated by serum creatinine (mg/dL) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the CKD-EPI equation at baseline and at 6 and 12 months after treatment.

Statistics

Categorical variables are presented as numbers and percentages and compared by chi-square and Fisher's

exact test. Continuous variables with normal distributions are presented as mean and standard deviation (SD) and compared by parametric tests. Variables with non-normal distributions are presented as median and 25-75 interquartile and compared by non-parametric tests. The repeated measures analysis of variance (ANOVA) was used to compare means before, during, and after HCV treatment. Significant differences were considered when $p < 0.05$. All analyses were performed using SPSS® v. 21 (IBM).

RESULTS

The study included 165 patients, 108 (65.5%) KT and 57 (34.5%) LT recipients. **Table 1** shows the baseline characteristics of patients.

For KT recipients, the mean age was 50.7 ± 11.1 years, with male predominance (57.4%). The underlying kidney disease was unknown in 45.4% of patients, hypertension in 7.4%, diabetes in 7.4%, glomerulonephritis in 10.2%, polycystic kidney disease in 10.2%, and others in 19.4% of patients. In KT recipients, fibrosis was estimated by elastography in 39 (36.1%) patients, 13 (12%) had grades

F3 and F4. Fibrosis estimated by APRI > 1.5 occurred in 20 (18.5%) and by FIB-4 in 19 (17.6%) patients.

For LT recipients, the mean age was 56.3 ± 8.3 years and there were 42 (73.6%) males. All patients had cirrhosis when transplanted, mostly due to HCV infection (63.2%). HCV plus alcohol was the second most common cause of cirrhosis and occurred in 21 (36.8%) patients. Liver transplant was indicated for HCC in compensated cirrhosis in 27 (47.3%) patients. After transplantation, fibrosis was estimated by elastography in 25 (43.8%) patients, 6 (10.5%) had grades F3 and F4. Fibrosis estimated by APRI > 1.5 occurred in 23 (40.3%) and by FIB-4 in 23 (40.3%) patients.

HCV genotype 1 was detected in 63 (58.4%) KT recipients, and genotype 3 was the most prevalent in LT patients (57.9%).

Maintenance immunosuppression was tailored for each patient, frequently combined with two or more agents. Tacrolimus was the main calcineurin inhibitor (CNI) in KT (63.8%) and LT (70.1%) recipients. Antiproliferatives (mycophenolic acid or azathioprine) were administered to 96 (88.8%) KT and 20 (35.1%) LT recipients. mTOR inhibitors (mTORi) were used mostly in LT recipients (36.8%).

Table 1 - Baseline characteristics of kidney and liver transplant recipients.

Characteristic	Kidney (n= 108)	Liver (n= 57)	p
Age, years (mean $\pm$ DP)	50.7 $\pm$ 11.1	56.3 $\pm$ 8.3	0.052
Male sex, n (%)	62 (57.4)	42 (73.6)	0.043
HCV Genotype, n (%)			< 0.001
1	63 (58.4)	20 (35.1)	
2	5 (4.6)	2 (3.5)	
3	27 (25)	33 (57.9)	
Not recorded	13 (12)	2 (3.5)	
Viral load (log), median (25-75)	6.41 (6.01 - 6.79)	6.22 (5.68 - 6.78)	0.391
Treatment naive, n (%)	93 (86.1)	28 (49.1)	< 0.001
Maintenance immunosuppression, n (%)			
Tacrolimus	69 (63.8)	40 (70.1)	0.49
Cyclosporine	21 (19.4)	13 (22.8)	0.68
Antiproliferatives	96 (88.8)	20 (35.1)	< 0.001
mTORi	7 (6.4)	21 (36.8)	< 0.001
Fibrosis, n (%)			
Elastography	n = 39 (36.1)	n = 25 (43.8)	0.077
F0	7 (6.4)	5 (8.7)	
F1	10 (9.2)	7 (12.2)	
F2	9 (8.3)	7 (12.2)	
F3	4 (3.7)	2 (3.5)	
F4	9 (8.3)	4 (7)	
APRI > 1.5	20 (18.5)	23 (40.3)	< 0.001
FIB-4 > 3.25	19 (17.6)	23 (40.3)	< 0.001

HCV = Hepatitis C virus; mTORi = mammalian target of rapamycin inhibitors; APRI = aspartate aminotransferase to platelet ratio index; FIB-4 = fibrosis-4 index for liver fibrosis.

Table 2 - Hepatitis C treatment protocols in kidney and liver transplant recipients.

DAA class	Kidney (n = 108)	Liver (n = 57)	p
NS3/4 Inhibitor, n(%)	7 (6.4)	8 (14)	0.15
NS5A Inhibitor, n(%)	104 (96.2)	51 (89.4)	0.09
NS5B Inhibitor, n(%)	103 (95.3)	57 (100)	0.16
Ribavirin, n(%)	21 (19.4)	27 (47.3)	< 0.001
Length of treatment			0.005
1 week*	02 (1.8)	0	
2 weeks*	02 (1.8)	0	
6 weeks*	01 (1.0)	01 (1.8)	
8 weeks	02 (1.8)	0	
12 weeks	99 (91.8)	45 (78.9)	
16 weeks	0	01 (1.8)	
24 weeks	02 (1.8)	10 (17.5)	
Sustained virological response in 12 weeks	102 (94.4)	46 (80.7)	0.023

DAA = direct-acting antivirals; NS = nonstructural proteins. *treatment abandonment.

Table 2 shows the different DAA regimens and treatment lengths, defined according to the presence of cirrhosis and HCV genotyping. In total, six (3.6%) patients did not complete the prescribed treatment due to adverse events, five KT recipients and one LT recipients. SVR12 was achieved in 148 (89.6%) of the sample, including 102 (94.4%) KT recipients and 47 (82.4%) LT recipients ($p = 0.023$).

Median eGFR did not change after DAA treatment in KT or LT recipients as demonstrated in **Figure 1**.

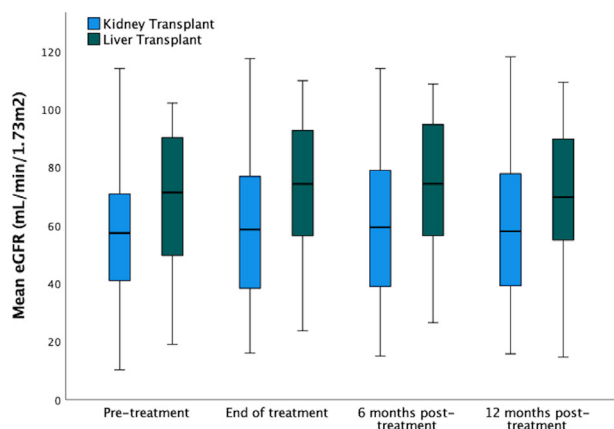


Figure 1 - Median of Glomerular Filtration Rate at different times: pre-treatment, end of treatment, 6-month follow-up, and 12-month follow-up. A total of 108 kidney transplant and 57 liver transplant recipients with chronic hepatitis C, treated with direct-acting antivirals, were included. Comparisons were made with repeated measures ANOVA.

During the period of HCV treatment, 60 (36.6%) patients experienced drug interactions with immunosuppressants, either increasing (45%) or decreasing (46.7%) CNI trough levels. In the first four weeks of therapy, the mean CNI

trough levels were significantly decreased (**Figure 2**), and dosing adjustments were necessary in 38 (35.1%) KT and 20 (35%) LT recipients. In total, three (1.8%) patients had to discontinue tacrolimus: two KT recipients had it reintroduced at a lower dose, and one LT recipient had it switched to mycophenolic acid.

A total of 77 (46.6%) patients experienced at least one adverse event (AE) during DAA treatment (**Table 3**). Anemia was the most frequent, noted in 17 (35.4%) KT and 13 (44.9%) LT recipients. Ribavirin use was related to all cases of anemia, and the drug was suspended in 10 patients and reduced in eight patients. Worsening of kidney function occurred in 11 (14.6%) KT and two (6.9%) LT patients, requiring treatment suspension in four patients.

Allograft kidney rejection occurred in three patients. Decreasing CNI levels during treatment was noted in one patient, who was treated with methylprednisolone, recovered graft function, and was able to achieve SVR. Another patient had chronic rejection and returned to dialysis during DAA therapy, achieved SVR and received a new kidney transplant shortly after. A different patient had cirrhosis and received 24 weeks of DAA. This patient presented acute rejection afterwards, in a context of low immunosuppression, eventually returning to dialysis.

There were no differences in total bilirubin, albumin, hemoglobin, platelets, INR, urinary albumin creatinine ratio (UACR) at baseline and after 4 weeks, 12 weeks, and 1 year of DAA treatment. There was a significant reduction in the serum concentrations of ALT, AST, alkaline phosphatase, GGT from baseline to week 4, which was sustained up to 1 year post-treatment (**Table 4**).

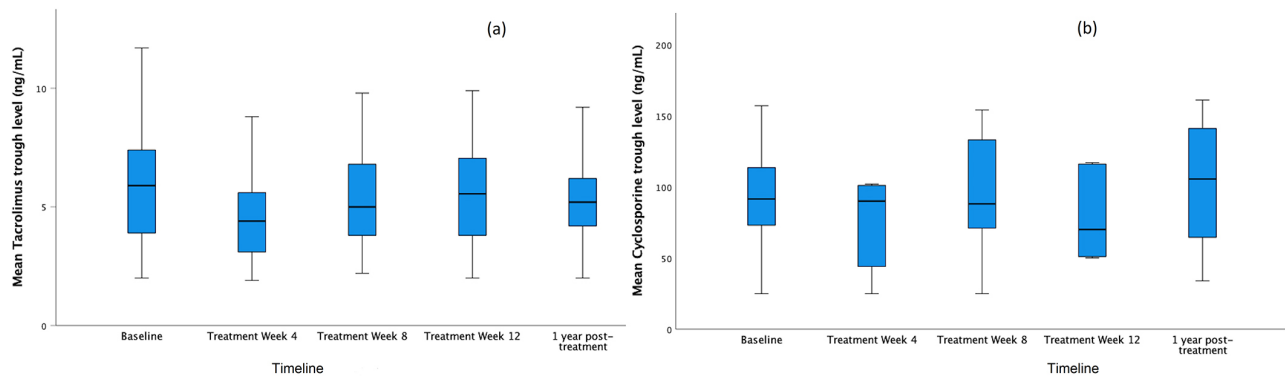


Figure 2 - Median blood level of calcineurin inhibitors at different times: before treatment/baseline, week 4, week 8, week 12, and 1-year follow-up. A total of 165 kidney and liver transplant recipients with chronic hepatitis C, treated with direct-acting antivirals, were included. The mean CNI trough levels were significantly decreased ($P<0.05$) in week 4 compared to baseline: (a) Tacrolimus, (b) Cyclosporine.

Table 3 - Adverse events with direct antiviral agents treatment in kidney and liver transplant recipients.

Adverse event, n (%)	Kidney (n = 108)	Liver (n = 57)	p
None	60 (55.5)	28 (49.1)	0.42
Anemia	17 (35.4)	13 (44.9)	0.29
Other	12 (14.6)	5 (13.8)	0.79
eGFR decrease	11 (14.6)	2 (6.9)	0.22
Neurological	9 (14.6)	6 (13.8)	0.77
Diarrhea	7 (10.4)	2 (6.9)	0.72
Pain	5 (4.2)	4 (6.9)	0.49
Headache	3 (4.2)	1 (3.4)	1.00
Psychiatric	1 (2.0)	2 (6.9)	0.27
Fatigue	0	1 (3.4)	0.34

eGFR = estimated glomerular filtration rate.

DISCUSSION

This is one of the largest real-world studies to address the effectiveness and safety of DAAs in chronic HCV treatment in kidney and liver transplant recipients. Our findings reinforce the effectiveness of DAAs in these populations since about 90% of our cohort achieved a sustained virological response. The high effectiveness of DAAs in HCV treatment is consistent with previous studies both on transplant recipients and the general population^{11,12,20}.

Despite the positive findings, our study also revealed that almost half of KT and LT recipients experienced adverse events (AE). These figures are higher than those reported by smaller studies. For instance, Fabrizi *et al.*²¹ observed 17.8% of AEs and four suspensions of DAA treatment in KT patients. Silva *et al.*¹² evaluated 84 LT recipients and observed AEs in a quarter of them, with one DAA therapy discontinued for that cause. A plausible explanation for these differences is the inclusion of ribavirin-containing regimens

in our study. Ribavirin use is associated with significant hematological toxicity and drug–drug interactions²². In an analysis of 1,952 patients enrolled in phase III ION clinical trials²³, treatment-related adverse events were observed in 71% of patients that received ribavirin, versus 45% of non-ribavirin therapy, consistent with our results.

The frequent use of ribavirin in this cohort probably relates to greater GT3 prevalence in LT recipients and to previous recommendations of using the drug in immunosuppressed patients, those previously experimented with DAAs and those with advanced liver disease²⁴. Previous studies at our center suggested that adding ribavirin to daclatasvir plus sofosbuvir regimen yielded better results, considering that treatment failures occurred only in genotype 3 patients that did not receive ribavirin^{25,26}.

The drug interaction of DAAs with immunosuppressants is increasingly clear in the literature. In our study, 36.6% of patients experienced drug interactions with immunosuppressants, requiring dose adjustments. Initial data of HCV treatment with DAA emphasized the

Table 4 - Biochemical results before, during, and after antiviral therapy (DAA) in kidney (n = 108) and liver (n=57) transplant recipients.

	Baseline	4 weeks	12 weeks	1 year	p*
Total bilirubin (0.3-1.2 mg/dL)	1.02 ± 0.8	0.73 ± 0.4	0.87 ± 0.6	0.86 ± 0.5	< 0.0001
Kidney	1.02 ± 1.0	0.76 ± 0.3	0.88 ± 0.5	0.98 ± 0.6	0.044
Liver	1.02 ± 0.7	0.71 ± 0.4	0.86 ± 0.7	0.79 ± 0.5	< 0.0001
AST (<34 U/L)	69 ± 64.7	31 ± 31.2	32 ± 25.0	30.7 ± 24.2	< 0.0001
Kidney	54.6 ± 50.5	27.4 ± 15.1	28.5 ± 12.6	26.0 ± 9.4	< 0.0001
Liver	104.3 ± 58.6	39.5.4 ± 49.4	43.5 ± 39.4	39.0 ± 37	< 0.0001
ALT (10-49 U/L)	73 ± 73.0	31 ± 47.7	31 ± 37.0	28.3 ± 30.9	< 0.0001
Kidney	59.6 ± 65.6	25.0 ± 20.6	23.6 ± 18.0	23.0 ± 14.2	< 0.0001
Liver	113.7 ± 92.4	43.2 ± 79.5	47.7 ± 60.3	39.8 ± 48.6	< 0.0001
Alkaline phosphatase (20-130 U/L)	120 ± 66.9	111 ± 58.0	107 ± 62.5	106.4 ± 55.9	< 0.0001
Kidney	102.6 ± 65.4	110.6 ± 54.1	96.2 ± 37.2	98.8 ± 56.3	0.36
Liver	138.1 ± 78.2	116.1 ± 60.8	117.2 ± 78.8	112.5 ± 59.3	0.14
Albumin (3.5-5.5 g/dL)	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.4	0.27
Kidney	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.5	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.5	0.35
Liver	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.2	0.53
GGT (males <73 U/L; females < 38 U/L)	234 ± 456.6	66 ± 78.1	88 ± 184.5	94 ± 145.3	< 0,0001
Kidney	139.0 ± 115.7	63.9 ± 59.3	81.5 ± 94.6	67.4 ± 88.6	0.002
Liver	271.3 ± 447.7	61.9 ± 91.2	113.9 ± 260.1	119.6 ± 177.8	0.013
Hemoglobin (males 12.8-17.8 g/dL, females 11.6-15.6 g/dL)	13.6 ± 1.8	12.8 ± 2.4	13.3 ± 1.9	13.2 ± 1.9	0.080
Kidney	13.3 ± 2.1	12.5 ± 2.4	12.7 ± 2.0	13.0 ± 1.9	0.002
Liver	13.8 ± 2.2	13.3 ± 2.2	14.1 ± 1.9	13.8 ± 2.0	0.23
Platelets (150-440x10 ³ /μL)	182.9 ± 66.8	195.9 ± 69.7	187.4 ± 64.4	191.6 ± 66.1	0.010
Kidney	192.1 ± 73.1	201.5 ± 74.4	192.5 ± 57.5	192.6 ± 63.9	0.049
Liver	161.4 ± 53.0	182.1 ± 57.5	174.3 ± 62.6	189.4 ± 71.7	0.006
INR	1.09 ± 0.1	1.16 ± 0.3	1.24 ± 0.5	1.16 ± 0.3	0.32
Kidney	1.09 ± 0.1	1.17 ± 0.4	1.22 ± 0.3	1.22 ± 0.3	0.21
Liver	1.09 ± 0.08	1.07 ± 0.07	1.07 ± 0.06	1.07 ± 0.06	0.43
UACR	0.66 ± 1.1	0.5 ± 0.5	0.5 ± 0.7	0.6 ± 1.2	0.56
Kidney	0.82 ± 1.4	0.61 ± 0.5	0.53 ± 0.6	0.68 ± 1.2	0.21
Liver	0.56 ± 0.08	0.51 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.18 ± 0.03	0.32
Glucose (70-99 mg/dL)	110.0 ± 45.6		105.4 ± 42.0	103.3 ± 36.1	0.10
Kidney	115.5 ± 39.6		101.1 ± 36.8	97.5 ± 27.2	0.21
Liver	125.5 ± 57.2		120.7 ± 50.3	118.1 ± 50.1	0.28

AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; GGT = gamma-glutamyltransferase; INR = international normalized ratio; UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio; normal reference values indicated in parenthesis; *p values comparing baseline to treatment in week 4.

substantial risk of drug interactions since Cyclosporin is a moderate inhibitor of CYP3A4 and P-gp, whereas tacrolimus and sirolimus are weak inhibitors of P-gp. Given the narrow therapeutic window of these therapies and individual variability in pharmacokinetics, any change in immunosuppressant levels may lead to toxicity or decreased efficacy²⁷.

Plausible explanations for these changes involve an improved hepatic drug metabolism after HCV clearance. This might lead to reduced serum concentrations of CNIs and ultimately may increase the risk of graft rejection. There was an initial significant overall reduction on CNI trough levels by week 4 of DAA treatment, and frequent monitoring allowed dose adjustments to maintain

therapeutic levels throughout the follow-up. The European Association for the Study of the Liver²⁴ described a decrease in tacrolimus concentrations 12 weeks after DAA therapy. Rejection episodes in our KT recipients was low and comparable to the incidence observed in other studies²⁸⁻³⁰.

Chronic HCV infection causes elevation of liver enzymes, reflecting virus-induced damage to hepatocytes. Viral clearance is frequently accompanied by normalization of these results³¹, including in transplant recipients¹². In our study, this expected behavior of serum levels of liver enzymes was observed from the 4th week after starting DAA therapy and was maintained throughout the 1-year follow-up.

CONCLUSION

The main limitation of this study is the retrospective nature. However, we believe it did not compromise the data retrieval from thorough revision of electronic medical charts. The strength of the study is the large number of patients, the inclusion of liver and kidney transplantation, and the long-term follow-up. In conclusion, DAA treatment resulted in high rates of SVR and was well tolerated in both kidney and liver transplant patients. Adverse events were frequent but not severe in most patients, with low drop-out rates. Drug interactions with immunosuppressants need to be monitored and dose adjustments can be required to maintain adequate levels. Reporting real-life experiences is important to help build evidence for patient management in non-controlled environments.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

EK, VDG, CVV and LSP designed the study; LSP, PEV, RK and GM collected and analyzed the data; LSP, EK and MM reviewed the literature and wrote the manuscript; CVT, GC and MLZ revised the manuscript and provided significant intellectual contribution. All the authors approved the final version of the manuscript.

CONFLICT OF INTERESTS

None.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2: 161-76.
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69:718-35.
3. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
4. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat*. 2014;21:314-24.
5. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78:745-50.
6. Cruzado JM, Bestard O, Grinyó JM. Impact of extrahepatic complications (diabetes and glomerulonephritis) associated with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Contrib Nephrol*. 2012;176:108-16.
7. Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation*. 2010;90:1165-71.
8. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR, Kim M, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology*. 1992;103:317-22.
9. Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl*. 2008;14 Suppl 2:S36-44.
10. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology*. 2002;122:889-96.
11. Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, et al. Final evaluation of 955 HCV patients treated with 12 week regimens containing sofosbuvir+-simeprevir in the trio network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-1001.
12. Silva IP, Batista AD, Lopes EP, Filgueira NA, Carvalho BT, Santos JC, et al. A real-life study on the impact of direct-acting antivirals in the treatment of chronic hepatitis C in liver transplant recipients at two university centers in Northeastern Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2021;63:e6.
13. Sawinski D, Kaur N, Ajeta A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, et al. Successful treatment of hepatitis C in renal transplant

- recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant.* 2016;16:1588-95.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
17. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317-25.
18. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:518-26.
19. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48-54.
20. Devresse A, Delire B, Lazarus JV, Kabamba B, De Meyer M, Mourad M, et al. Eliminating hepatitis C virus from a prevalent kidney transplant recipient population: a single-center study in Belgium in the direct-acting antivirals era. *Transplant Proc.* 2020;52:815-22.
21. Fabrizi F, Alonso C, Palazzo A, Anders M, Reggiardo MV, Cheinquer H, et al. 'Real-life' experience with direct-acting antiviral agents for HCV after kidney transplant. *Ann Hepatol.* 2021;25:100337.
22. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:645-53.
23. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, Gordon SC, Mangia A, Kwo P, et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: analysis of phase III ION trials. *Hepatology.* 2015;62:25-30.
24. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63:P199-236.
25. Mucenic M, Brandao AB, Marroni CA, Fleck Jr. AM, Zanotelli ML, Kiss G, et al. Daclatasvir and sofosbuvir with or without ribavirin in liver transplant recipients: a single-center real-world study. *Transplant Proc.* 2018;50:769-71.
26. Rossato G, Tovo CV, Almeida PR. Treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease with Sofosbuvir-based regimens. *Braz J Infect Dis.* 2020;24:25-9.
27. Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgar VM, Hussaini T. Drug interactions with direct-acting antivirals for hepatitis C: implications for HIV and transplant patients. *Ann Pharmacother.* 2015;49:674-87.
28. Bixby AL, Fitzgerald L, Leek R, Mellinger J, Sharma P, Tischer S. Impact of direct-acting antivirals for hepatitis C virus therapy on tacrolimus dosing in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2019;21:e13078.
29. Chan C, Schiano T, Agudelo E, Haydek JP, Hoteit M, Laurito MP, et al. Immune-mediated graft dysfunction in liver transplant recipients with hepatitis C virus treated with direct-acting antiviral therapy. *Am J Transplant.* 2018;18:2506-12.
30. Cholongitas E, Pipili C, Papatheodoridis GV. Interferon-free regimens in patients with hepatitis C infection and renal dysfunction or kidney transplantation. *World J Hepatol.* 2017;9:180-90.
31. Hsu WF, Lai HC, Su WP, Lin CH, Chuang PH, Chen SH, et al. Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents. *BMC Gastroenterol.* 2019;19:63.

5. CONCLUSÕES

Este estudo mostrou como resposta ao objetivo primário, a experiência com os Antivirais de Ação Direta contra o VHC nos pacientes receptores de transplante renal e transplante hepático acompanhados no Ambulatório da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Em resposta aos objetivos secundários como; mudança nos níveis sanguíneos dos imunossupressores, nas primeiras quatro semanas de terapia, os níveis mínimos médios de ICN diminuíram significativamente, e foram necessários ajustes de dose em 35,1% dos receptores de transplante renal e 35% receptores de transplante hepático. Interações medicamentosa dos AAD com os imunossupressores; ocorreram em 36,6 % dos pacientes durante o período de tratamento do HCV, aumentando 45% ou diminuindo 46,7% os níveis mínimos de ICN. A Incidência de rejeição renal aguda; ocorreu em três pacientes. Referente a alterações da função renal (eGFR); A mediana da eGFR não se alterou após o tratamento com AAD em receptores de transplante renal e receptores de transplante hepático. Resposta virológica sustentada em 12 meses; foi alcançada em 89,6%, sendo 94,4% receptores de transplante e 82,4% receptores de transplante hepático ($p = 0,023$). Alterações hepáticas; houve uma redução significativa nas concentrações séricas de TGO, TGP e GGT desde o início do tratamento até a semana 4, essa redução foi mantida por pelo menos 1 ano após o tratamento, que foi o período de acompanhamento dos dados. Frequência de carcinoma hepatocelular após o tratamento; foi baixa e em relevância significativa.

Além dos desfechos acima, também monitoramos os eventos adversos relacionados aos AAD. Um total 46,6% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso durante o tratamento com AAD. A anemia foi a mais frequente e o uso de ribavirina esteve relacionado a todos os casos de anemia. A piora da função renal ocorreu em 14,6% dos pacientes receptores de transplante renal e em 6,9% dos pacientes receptores de transplante de hepático, necessitando de suspensão do tratamento em quatro pacientes.

Em resumo, o tratamento com AAD resultou em altas taxas de resposta virológica sustentada e foi bem tolerado em pacientes transplantados renais e hepáticos. Os eventos adversos foram frequentes, mas não graves na maioria dos pacientes, com baixas taxas de abandono do tratamento. As interações com imunossupressores necessitam de monitorização, uma vez que podem ser necessários ajustes de dose. Relatar experiências da vida real é importante para ajudar a construir evidências para o manejo de pacientes em ambientes não controlados

7. ANEXOS

7.1. Parecer do Comitê de Ética

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Experiência com Antivirais de Ação Direta para tratamento de infecção do vírus da Hepatite C em Receptores de Transplante renal e Transplante hepático

Pesquisador: ELIZETE KEITEL

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35590720.0.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.400.679

Apresentação do Projeto:

A avaliação anterior não se altera em razão da emenda.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da emenda:

Solicitar a inclusão do seguinte centro co-participante:

- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Carta justificando a inclusão do novo centro co-participante, uma vez que a análise estatística será efetuada pelo Núcleo de Apoio ao Pesquisador da UFCSPA, centro incluído na Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 4.400.679

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação das alterações efetuadas no estudo acima descrito, o presente Comitê não encontrou óbices quanto à implementação das mesmas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1663857_E1.pdf	13/11/2020 10:53:54		Aceito
Outros	emenda_01.pdf	13/11/2020 10:50:35	ELIZETE KEITEL	Aceito
Declaração de Pesquisadores	formulario_inscricao_e_autorizacao_chefia.pdf	23/07/2020 08:05:05	ELIZETE KEITEL	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	23/07/2020 07:59:44	ELIZETE KEITEL	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	19/06/2020 10:39:56	ELIZETE KEITEL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_dispensa_tcle.pdf	17/06/2020 10:34:55	ELIZETE KEITEL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	17/06/2020 10:00:20	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	termo_compromisso_utilizacao_dados_e_prontuario.pdf	17/06/2020 09:46:50	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	declaracao_uso_dados_e_materiais.pdf	17/06/2020 09:45:58	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	declaracao_uso_e_publicacao_dados.pdf	17/06/2020 09:45:31	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	declaracao_isencao_onus_instituicao.pdf	17/06/2020 09:44:45	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	declaracao_riscos_e_beneficios.pdf	17/06/2020 09:43:42	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	declaracao_confidencialidade_sujeito_pesquisa_estudo.pdf	17/06/2020 09:43:01	ELIZETE KEITEL	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	declaracao_autorizacao_chefia.pdf	17/06/2020 09:40:24	ELIZETE KEITEL	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	17/06/2020 09:38:57	ELIZETE KEITEL	Aceito

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.400.679

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 16 de Novembro de 2020

Assinado por:

**Claudio Marcel Berdún Stadnik
(Coordenador(a))**

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Experiência com Antivirais de Ação Direta para tratamento de infecção do vírus da Hepatite C em Receptores de Transplante renal e Transplante hepático

Pesquisador: ELIZETE KEITEL

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35590720.0.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.253.610

Apresentação do Projeto:

Os novos medicamentos antivirais de ação direta (AAD) contra o HCV incorporados e preconizados no Protocolo Clínico e Diretrizes para Tratamento da Hepatite C vigente atualmente no Brasil, não foram completamente avaliados em suas interações medicamentosas com todos e imunossuppressores atualmente disponíveis. Até o momento, podemos encontrar na literatura os resultados do uso dos AAD em pacientes transplantados renais, entretanto com um número de pacientes limitado ao volume de transplantes do centro. A Santa Casa de Misericórdia de Porto

Alegre, possui um volume anual elevado de transplantes renais e hepáticos. Visto que, muito pacientes são portadores de HCV e atualmente no Brasil esta disponível as novas terapias AAD, o presente trabalho objetiva avaliar os resultados da experiência com os Antivirais de Ação Direta contra o HCV nos pacientes receptores de transplante renal e hepático acompanhados no Ambulatório da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, contribuindo assim, com resultados de um grande centro de transplante. O objetivo primário deste trabalho é descrever os

resultados da experiência com os Antivirais de Ação Direta contra o HCV nos pacientes receptores de transplante renal e transplante hepático

acompanhados no Ambulatório da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Estudo de um único centro, observacional de coorte

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.253.610

retrospectiva. Os dados dos sujeitos de pesquisa transplantados renais e transplantados hepáticos serão selecionados para o estudo após o iniciarem o tratamento com Antivirais de Ação Direta contra o HCV.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever os resultados da experiência com os Antivirais de Ação Direta contra o HCV nos pacientes receptores de transplante renal e transplante hepático acompanhados no Ambulatório da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Objetivo Secundário:

Avaliar a segurança dos Antivirais de Ação Direta contra o HCV nos pacientes receptores de transplante renal e hepático quanto a: • Mudança nos níveis sanguíneos dos imunossuppressores; • Interações medicamentosa dos AAD com os imunossuppressores; • Incidência de rejeição aguda; • Alterações da função renal (eGFR); • Resposta virologia sustentada em 12 meses; • Sobrevida do enxerto; • Sobrevida do paciente; • Alterações hepáticas (TGO, TGP, GGT); • Frequência de hepatocarcinoma após o tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Risco mínimo. Método retrospectivo de pesquisa que não emprega nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas ou psicológicas e sociais dos indivíduos que participam no estudo como, por exemplo, revisão de prontuário clínico já que não é invasivo à intimidade do indivíduo. Contudo, pode haver quebra de sigilo.

Benefícios:

Avaliar a sobrevida dos pacientes e enxertos durante e após o uso de terapia antiviral, associado à segurança de tais medicamentos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa interessante para o entendimento da atuação dos antivirais de ação direta nos transplantados de rim e fígado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos apresentados de forma adequada.

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.253.610

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1576017.pdf	23/07/2020 08:06:03		Aceito
Declaração de Pesquisadores	formulario_inscricao_e_autorizacao_chefia.pdf	23/07/2020 08:05:05	ELIZETE KEITEL	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	23/07/2020 07:59:44	ELIZETE KEITEL	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	19/06/2020 10:39:56	ELIZETE KEITEL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_dispensa_tcle.pdf	17/06/2020 10:34:55	ELIZETE KEITEL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	17/06/2020 10:00:20	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	termo_compromisso_utilizacao_dados_e_prontuario.pdf	17/06/2020 09:46:50	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	declaracao_uso_dados_e_materiais.	17/06/2020	ELIZETE KEITEL	Aceito

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.253.610

Outros	pdf	09:45:58	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	declaracao_uso_e_publicacao_dados.pdf	17/06/2020 09:45:31	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	declaracao_isencao_onus_instituicao.pdf	17/06/2020 09:44:45	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	declaracao_riscos_e_beneficios.pdf	17/06/2020 09:43:42	ELIZETE KEITEL	Aceito
Outros	declaracao_confidencialidade_sujeito_pesquisa_estudo.pdf	17/06/2020 09:43:01	ELIZETE KEITEL	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	declaracao_autorizacao_chefia.pdf	17/06/2020 09:40:24	ELIZETE KEITEL	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	17/06/2020 09:38:57	ELIZETE KEITEL	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 02 de Setembro de 2020

Assinado por:
Claudio Marcel Berdún Stadnik
(Coordenador(a))

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br