

Hepatite C e as novas estratégias de tratamento: revisão de literatura

Hepatitis C and the new treatment strategies: literature review

Johnny Marcelo Vicentim¹
Ana Laura Remedio Zeni Beretta²

Resumo

As hepatites virais são uma das maiores causas de transplantes hepáticos no mundo, com destaque para hepatite C (HCV), com mais de 240 milhões de pessoas infectadas. A história da HCV é marcada pela evolução silenciosa da doença, afetando negativamente o diagnóstico, sendo que os primeiros sintomas manifestam-se apenas na fase aguda e avançada da doença, comprometendo a eficácia do tratamento. Estudos apontam que cerca de 350 mil pessoas perdem a vida anualmente em decorrência da doença. O tratamento dos casos de HCV era feito pela combinação dos medicamentos interferon e ribavirina, no entanto, essa combinação tem como um grande problema a limitação de seu uso em alguns pacientes e, principalmente, seus intensos efeitos colaterais. Esse estudo se dedicou a apresentar os novos tratamentos, através de revisão de literatura, com coleta de dados em Pubmed, SciELO, entre outros bancos de dados, servindo como um informativo às pessoas doentes e seus familiares. A revisão apontou que uma avaliação da gravidade da doença hepática deve ser feita com a finalidade de fornecer subsídios ao processo de decisão sobre o regime de tratamento mais adequado. Essas novas terapias foram introduzidas e demonstraram melhores resultados, perfil de segurança e eficácia.

Palavras-chave

Hepatite C; interferons; ribavirina; inibidores de proteases

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma das principais causas de doença hepática crônica em âmbito mundial. A lesão hepática pode variar de alterações histológicas mínimas a fibrose extensa e cirrose com ou sem carcinoma hepatocelular (HCC).⁽¹⁾

Os cuidados clínicos para pacientes com doença hepática relacionada ao HCV têm avançado de forma considerável desde o ano 2000, devido a uma maior compreensão da fisiopatologia da doença e à evolução dos procedimentos de diagnóstico e melhorias na terapia e prevenção.^(2,3)

O principal objetivo da terapia do HCV é curar a infecção, alcançando uma resposta virológica sustentada (RVS) definida como ARN do VHC indetectável 12 semanas (SVR12) ou 24 semanas (SVR24) após o término do tratamento.

Uma RVS corresponde a uma cura da infecção pelo HCV, com uma chance muito baixa de recaída tardia. ARVS

está geralmente associada à normalização das enzimas hepáticas e melhora ou desaparecimento da necroinflamação do fígado e fibrose em pacientes sem cirrose.⁽⁴⁾

Pacientes com fibrose avançada, escore METAVIR F3, ou cirrose (F4) permanecem em risco de complicações com risco de vida. No entanto, a fibrose hepática pode regredir e o risco de complicações como a insuficiência hepática e hipertensão é reduzido após uma RVS. Dados recentes sugerem que o risco de mortalidade relacionada ao fígado é significativamente reduzido, mas não eliminado, em pacientes com cirrose que eliminam o HCV em comparação com pacientes não respondedores, especialmente na presença de cofatores de morbidade hepática, como a síndrome metabólica, consumo nocivo de álcool e/ou hepatite B concomitante infecção pelo vírus (VHB).⁽⁵⁾

MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento do tema proposto foram realizadas pesquisas em bases de dados científicos. Os artigos

¹Licenciatura e bacharelado em ciências biológicas. Centro universitário Hermínio Ometto de Araras (Uniararas). Araras-SP, Brasil.

²Doutorado em Genética e Biologia Molecular (Conceito CAPES 7). Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Campinas-SP, Brasil.

Coordenadora e Docente do Curso de especialização em análises Clínicas do Centro Universitário Hermínio Ometto de Araras (Uniararas). Araras-SP, Brasil.

Instituição: Centro Universitário Hermínio Ometto de Araras (Uniararas). Araras-SP, Brasil.

Recebido em 28/07/2018

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900764

foram analisados quanto ao reconhecimento do tema. Diante do contexto e dos avanços clínicos alcançados nos últimos anos, uma nova dinâmica de tratamento vem tomando conta da rotina de procedimentos realizados em busca do controle do HCV. O presente estudo objetivou apresentar novos tratamentos, através de revisão de literatura, com coleta de dados na *National Library of Medicine* (Pubmed) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO).

DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C CRÔNICA

Os anticorpos anti-HCV são detectáveis no soro ou plasma por imunoensaio enzimático (EIA) na grande maioria dos pacientes com infecção pelo VHC, mas os resultados do EIA podem ser negativos em hepatite C e em pacientes imunossuprimidos. Após desobstrução viral espontânea ou induzida pelo tratamento, os anticorpos anti-HCV persistem na ausência de ARN do VHC, mas pode declinar e finalmente desaparecer em alguns indivíduos.⁽⁶⁾

O diagnóstico de infecção aguda e crônica pelo HCV é baseado na detecção do ARN do VHC no soro ou plasma por um método molecular exclusivamente qualitativo, ou qualitativo e quantitativo. Recomenda-se um ensaio com um limite inferior de detecção ≤ 15 unidades internacionais (UI)/mL. No entanto, a grande maioria dos pacientes com indicação de terapia anti-VHC tem um nível de ARN do VHC acima de 50.000 UI/mL. Existe uma demanda importante por ensaios diagnósticos de ácidos nucleicos que são mais baratos e, portanto, aplicáveis a diagnósticos em grande escala em áreas de renda baixa a média, bem como em contextos específicos em países de alta renda. Esses ensaios de RNA do HCV devem ter um limite inferior de detecção $< 1\ 000$ UI/mL (3,0 Log₁₀ UI/mL). Em tais configurações, o risco excepcionalmente baixo de um resultado falso-negativo com esses ensaios, em uma pequena porcentagem de indivíduos infectados, é compensado pelo benefício de aumentar o acesso ao diagnóstico em uma população maior.⁽⁷⁾

O antígeno do núcleo do HCV no soro ou plasma é um marcador de replicação do HCV. A detecção do antígeno do núcleo pode ser usada em vez da detecção de RNA do HCV para diagnosticar infecção por HCV aguda ou crônica.⁽⁸⁾

Os ensaios de antígeno do núcleo do HCV são menos sensíveis que os ensaios de RNA do HCV (limite inferior de detecção equivalente a aproximadamente 500 a 3.000 ARN do VHC UI/mL, dependendo do genótipo do VHC23-25).⁽⁷⁾

Como resultado, o antígeno do núcleo do HCV torna-se detectável no soro ou plasma alguns dias após o RNA do HCV em pacientes com hepatite aguda C. Em casos raros, o antígeno do núcleo é indetectável na presença de RNA do VHC.⁽⁹⁾

O diagnóstico de hepatite C aguda só pode ser feito com confiança se a soroconversão recente para anticorpos anti-HCV puder ser documentada, pois não existe marcador sorológico que estabeleça que a infecção pelo HCV esteja na fase aguda adquirida de novo.⁽⁷⁾

Nem todos os pacientes com hepatite C aguda serão anti-VHC anticorpo-positivo no momento do diagnóstico. Nestes casos, a hepatite C aguda pode ser suspeitada se os sinais e sintomas clínicos forem compatíveis com hepatite aguda (nível de alanina aminotransferase [ALT] > 10 vezes o limite superior do normal e/ou icterícia) na ausência de história de doença hepática crônica ou outras causas de hepatite aguda, e/ou se provável fonte recente de transmissão é identificável.⁽⁸⁾

Em todos os casos, o ARN do VHC (ou o antígeno do núcleo do VHC) pode ser detectado durante a fase aguda, embora seus níveis possam variar muito e pode haver interlúdios (até várias semanas) de ARN do VHC indetectável (ou antígeno do núcleo do VHC).⁽⁹⁾

Assim, indivíduos HCV com RNA negativo (ou negativo para o antígeno do VHC) devem ser retestados para RNA do HCV (ou antígeno do núcleo do HCV) 12 e 24 semanas após um resultado negativo para confirmar a depuração definitiva.^(7,8)

A reinfeção é definida pelo reaparecimento de ARN do VHC (ou antígeno do núcleo do VHC) após um SVR e demonstração de que a infecção é causada por uma estirpe de HCV diferente (genótipo diferente ou cepa distantemente relacionada por análise de filogenia se o genótipo é o mesmo), e pode ocorrer após tratamento espontâneo ou induzido ao HCV. Deve-se suspeitar de reinfeção em casos de recorrência pós-SVR12 ou -SVR24 de infecção HCV, se os comportamentos de risco tiverem continuado.^(4,5)

O diagnóstico da hepatite C crônica baseia-se na detecção de ambos os anticorpos anti-HCV e ARN do HCV (ou antígeno do núcleo do HCV). A depuração viral espontânea ocorre raramente além de 4 a 6 meses após uma infecção recém-adquirida, para que o diagnóstico de hepatite C crônica possa ser feita após esse período de tempo.^(8,9)

RASTREAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

O rastreamento do HCV é necessário para identificar os indivíduos infectados e envolvê-los em cuidado e tratamento. Diferentes estratégias de triagem foram implementadas em diferentes regiões, com base na epidemiologia local. Grupos em risco mais alto de infecção por HCV podem ser identificados e devem ser testados.^(10,11)

Testes únicos sistemáticos são recomendados em países com alta endemicidade e/ou com o objetivo de erradicação completa. As melhores abordagens regionais ou nacionais de triagem devem ser determinadas. A tria-

gem da infecção pelo HCV baseia-se na detecção de anticorpos do HCV. Além de EIAs, testes de diagnóstico rápido (RDTs) podem ser usados para rastrear anticorpos anti-HCV. Os RDTs usam várias matrizes, incluindo soro e plasma, mas também *fingerstick* sangue total capilar ou fluido oral (crevicular), facilitando triagem sem a necessidade de punção venosa, tubo centrifugação, congelamento e mão de obra especializada. Os RDTs são simples de executar em temperatura ambiente sem instrumentação específica ou treinamento extensivo.⁽¹⁰⁾

Se forem detectados anticorpos anti-HCV, a presença de HCV ARN deve ser determinada para identificar pacientes com infecção contínua. Atualmente, a maioria dos laboratórios usa uma abordagem em duas etapas que incluem flebotomia e um teste de anticorpos na etapa 1 e flebotomia e um teste para ARN do VHC no passo 2. Como resultado, uma fração de pacientes com anticorpos anti-HCV nunca apresenta teste confirmatório de RNA do HCV. Portanto, teste de reflexo para o ARN do VHC deve ser aplicado sempre que possível quando os anticorpos do HCV são detectados. Manchas de sangue secas podem ser usadas para coletar amostras de sangue total para a detecção EIA de anticorpos anti-HCV em um laboratório central.⁽¹¹⁾

Um segundo ponto no mesmo cartão pode ser usado para testar o ARN do VHC, permitindo a realização de testes de reflexos em amostras positivas para o anticorpo do HCV. Um teste de ARN do VHC baseado em cartucho recebeu uma pré-qualificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os ensaios têm o potencial de simplificar os algoritmos de teste, aumentar as taxas de diagnóstico e facilitar a ligação ao tratamento, especialmente em áreas de baixa e média renda e em áreas de difíceis populações, como pessoas que usam drogas injetáveis (PWID).

METAS E OBJETIVOS

O ponto final da terapia é um SVR, definido por indetectável ARN do VHC no soro ou plasma 12 semanas (SVR12) ou 24 semanas (SVR24) após o término da terapia, avaliada por um método molecular com um limite inferior de detecção ≤ 15 UI/mL.⁽⁸⁾

Tanto o SVR12 quanto o SVR24 foram aceitos como "endpoints" das terapias reguladoras na Europa e nos Estados Unidos, uma vez que sua concordância é superior a 99%. Em ambientes onde o HCV é sensível, os ensaios de RNA não estão disponíveis e/ou não são acessíveis, um ensaio com um limite inferior de detecção ≤ 1.000 UI/mL (3,0 Log₁₀ IU/mL) pode ser usado para avaliar a resposta virológica; nesse caso, a resposta deve ser avaliada na semana 24 após o tratamento (SVR24). Estudos de segmento a longo prazo mostraram que uma RVS corresponde para uma cura definitiva da infecção pelo HCV na grande maioria dos casos. Antígeno nuclear do VHC indetectável

24 semanas após o final da terapia pode ser usado como uma alternativa para o teste de RNA do HCV definir o SVR24, respectivamente, em pacientes com antígeno do núcleo antes do tratamento.^(10,11)

Em pacientes com fibrose avançada (escore Metavir F3) e cirrose (F4), uma RVS reduz a taxa de descompensação e reduzirá, mas não abolirá, o risco de HCC. Assim, nestes pacientes, a vigilância do CHC deve ser continuada.⁽¹¹⁾

AVALIAÇÃO PRÉ-TERAPÊUTICA

A gravidade da doença hepática deve ser avaliada e os valores dos parâmetros basais que serão úteis para a adaptação da terapia devem ser determinados. Devem-se investigar outras causas de doença hepática crônica, ou fatores que são suscetíveis de afetar a história natural ou progressão da doença hepática e escolhas terapêuticas devem ser sistematicamente avaliados.^(5,12)

Todos os pacientes devem ser testados para outros vírus, particularmente o vírus da hepatite B (HBV) e para o vírus da imunodeficiência (HIV). A vacinação (VHA) deve ser proposta para pacientes que são não protegidos. O consumo de álcool deve ser avaliado e o aconselhamento quantificado e específico para parar o álcool deve ser dado. Além disso, o HCV pode causar variedade de manifestações extra-hepáticas que precisam ser consideradas na investigação de pacientes infectados pelo VHC. Assim, avaliações devem ser realizadas para possíveis comorbidades, incluindo alcoolismo, doença cardíaca, insuficiência renal, autoimunidade, doenças genéticas ou metabólicas do fígado (por hemocromatose genética, diabetes *mellitus* ou obesidade) e a possibilidade de hepatotoxicidade induzida por drogas.^(4,5)

AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA DOENÇA HEPÁTICA

A avaliação da gravidade da doença hepática é necessária antes da terapia. Identificar pacientes com cirrose (escore Metavir F4) ou fibrose avançada (em ponte) (escore Metavir F3) é de particular importância, como a escolha do regime de tratamento e o pós-tratamento prognóstico depende do estágio da fibrose. A avaliação do estágio de fibrose não é necessária em pacientes com evidência de cirrose. Pacientes com cirrose precisam ser avaliados para hipertensão portal, incluindo varizes esofágicas. Pacientes com fibrose avançada e aqueles com cirrose precisam continuar vigilância pós-tratamento para CHC a cada seis meses.⁽⁵⁾

Como fibrose significativa pode estar presente em pacientes com ALT, a avaliação da gravidade da doença deve ser realizada independentemente dos níveis de ALT.⁽⁵⁾

Na hepatite C crônica, métodos não invasivos devem ser usados em vez de biópsia hepática para avaliar a gravidade da doença hepática antes da terapia. A medição da rigidez do fígado pode ser usada para avaliar fibrose hepática e presença de hipertensão portal em pacientes com hepatite crônica C.^(4,5,12)

Fatores que possam afetar adversamente seu desempenho, como obesidade, altos níveis de ALT ou testes pós-prandiais, devem ser levados em consideração, bem como estabelecidos painéis de biomarcadores de fibrose também podem ser aplicados. Tanto medição de rigidez do fígado quanto biomarcadores têm bom desempenho na identificação de cirrose ou nenhuma fibrose, mas eles têm desempenho inferior na resolução de graus intermediários de fibrose.⁽¹²⁾

TERAPIAS

Até o ano de 2011 o tratamento mais usual para o controle do HCV consistia na combinação das drogas Interferon peguilhado (PEG-IFN) e Ribavirina (RBV); com essa terapia se alcançava uma RVS em torno de 40% a 50% em pacientes portadores do genótipo 1.⁽¹³⁾

O tratamento PEG-IFN/RBV encontra uma melhor resposta nos genótipos virais 2 e 3, com um índice RVS em torno de 80%, e a duração desse tratamento ocorre pelo período de 48 a 72 semanas. Nesse tipo de terapia sempre se observam diversas alterações laboratoriais e indesejáveis efeitos colaterais que precisam de monitoramento clínico e laboratorial constantes e rigorosos, sendo essa uma forma de minimizar os efeitos colaterais e adequar as doses para cada paciente.^(13,14)

Diante desses intensos efeitos colaterais é comum o abandono do tratamento pelos pacientes, já que os mesmos têm uma piora na qualidade de vida e nem sempre alcançam a resposta terapêutica desejada. Outro fator de influência negativa nesse tipo de tratamento é o extenso tempo da terapia, chegando a 12 meses.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

No Brasil, a partir de 2011, foi introduzida uma nova terapia com melhores resultados e menos efeitos colaterais; trata-se do uso de novos medicamentos de ação direta, classificados como inibidores de protease de 1ª geração (IP), que têm como alvo a serina protease NS3/4ª do HCV. A RVS com esse tipo de terapia apresenta um nível em torno de 80%, além de ter um tempo de tratamento máximo em torno de 48 semanas. Os primeiros medicamentos dessa classe foram o Boceprevir e o Telaprevir, no entanto, para o paciente passar por esse tratamento, o mesmo deve atender a todos os critérios citados a seguir: monoinfecção pelo genótipo 1 do HCV, fibrose hepática avançada (Metavir F3 ou F4) ou F2 há mais de três anos, doença hepática compensada, ausência de tratamento prévio com inibidores de protease.^(18,19)

O tratamento com o Telaprevir consiste em uma dose de 750 mg a cada oito horas via oral, juntamente com alimentos gordurosos, sempre associados a PEG-IFN. A terapia compreende 12 semanas com mais 36 semanas somente de PEG-IFN. Caso não se atinja a carga viral abaixo de 1000 ul/mL nas semanas 4 à 12 ou se detectável na semana 24 do tratamento, o mesmo deve ser descontinuado.⁽¹⁹⁾

O esquema terapêutico do Boceprevir consiste em doses de 800 mg a cada 8 horas, junto com alimentos e associado ao PEG-IFN. A terapia se estende por 44 semanas sendo necessária sua interrupção caso a carga viral for superior a 100 ul/mL na semana 12 ou se detectável na semana 24 de tratamento.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Apesar de serem bastante eficientes, esses IP de 1ª geração apresentam limitações. Eles atuam na proteína NS3, que apresenta grande potencial mutagênico, atribuindo ao Boceprevir e ao Telaprevir uma baixa barreira genética à resistência viral, ocasionando uma resistência ao fármaco por alguns subtipos do vírus.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Mesmo mostrando melhores resultados do que com a terapia única PEG-IFN/RBV, esse tratamento se mostrou pouco específico, com alto custo, e, ainda, com muitos efeitos colaterais.⁽¹⁹⁾

Em 2015 novos tratamentos para o HCV foram aprovados pela Anvisa e incorporados ao tratamento de casos crônicos; fazem parte dessa nova terapia as drogas Sofosbuvir, Declatasvir e o Simeprevir. Essa nova terapia apresentou um RVS muito superior aos medicamentos utilizados anteriormente, chegando a atingir 100% de efetividade em alguns subgrupos de pacientes. Além de apresentarem um RVS superior, têm ainda a seu favor o fato de terem menos efeitos colaterais, redução no tempo de tratamento, ausência de uso do PEG-IFN e menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação.^(5,13)

Segue abaixo a descrição dos novos fármacos recomendados.

Sofosbuvir: Trata-se de um análogo nucleotídeo inibidor específico da polimerase NS5B do HCV. Esse medicamento possui ação pangênica e elevada barreira genética, que era um dos problemas encontrados na terapia com o Boceprevir e Telaprevir. Atua como uma pró-droga, pois a droga é fosforilada nos hepatócitos formando o metabólito antiviral GS-331007.⁽²⁰⁾ A dose diária é de 400 mg e pode ser tomada em uma única vez; em pacientes com doença renal crônica não é recomendado o uso quando a medição de creatinina estiver abaixo de 30 mL/min, e para paciente com cirrose não há necessidade de ajustes posológicos.⁽⁵⁾

Declatasvir: É um inibidor do complexo de replicação NS5A do HCV, trata-se de um poderoso inibidor, encontrando RVS de 90% em 12 semanas em pacientes de 1º trata-

mento e em pacientes com tratamentos anteriores uma taxa RVS de 86%. Em relação à fibrose, pacientes cirróticos alcançam 63% de taxa RVS, enquanto que os não cirróticos RVS em torno de 96%. Sua dose única diária é de 60 mg.^(5,20)

Simeprevir: Esse fármaco atua como um inibidor de protease NS3 de 2ª geração, que atua nos genótipos 1, 2, 4, 5 e 6, possui metabolização hepática e sua ligação ocorre com as proteínas circulantes com a albumina. Conforme o tratamento alcança uma taxa de RVS em torno de 92% dos pacientes virgens de tratamento em períodos de 12 a 24 semanas, com combinações entre o fármaco e a Ribavirina, e, também, com o Sofosbuvir, dependendo da avaliação prévia. Sua dose única diária é de 150 mg.^(5,13,20,21)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral, os estudos analisados na revisão realizada, a hepatite C é uma doença que atinge grande parte da população mundial, e grande parte da dificuldade com relação a ela se deve ao fato de ser uma doença silenciosa, que demanda um processo muito peculiar de investigação diagnóstica.

Existem recomendações detalhadas com relação ao diagnóstico da doença, segundo as novas estratégias mundiais adotadas para abordar a hepatite.

Um grande desafio se encontra nos mecanismos de rastreamento da hepatite C, já que uma grande parte de pacientes que possuem infecção pelo HCV não tem o conhecimento dessa infecção, o que leva a um avanço silencioso da doença.

A aplicação da terapia tem como meta a cura da infecção pelo HCV com a missão de prevenir as complicações do fígado que têm relacionamento com HCV, além de buscar a melhoria da qualidade de vida e barrar a transmissão do HCV.

Uma avaliação pré-terapêutica deve ser conduzida a fim de serem avaliadas e selecionadas as melhores alternativas de terapia adequadas a cada um dos casos.

A revisão apontou que uma avaliação da gravidade da doença hepática deve ser feita com a finalidade de fornecer subsídios ao processo de decisão sobre o regime de tratamento e pós-tratamento mais adequados. Essas novas opções terapêuticas foram introduzidas e demonstraram melhores resultados, perfil de segurança e eficácia, e podem ser uma boa opção de tratamento.

Abstract

Viral hepatitis is one of the biggest causes of liver transplants in the world, with hepatitis C (HCV), with more than 240 million people infected all over the world. The history of HCV is marked by the silent evolution of the disease, negatively affecting the diagnosis, and the first symptoms manifest only in the acute and advanced stage of the disease, compromising the effectiveness of the treatment. Studies

indicate that about 350,000 people die each year from the disease. The treatment of HCV cases was made by the combination of interferon and ribavirin, however, this combination has a major problem limiting its use in some patients and especially its intense side effects. This study was dedicated to presenting the new treatments, through literature review, with data collection in Pubmed, SciELO, among other databases, serving as an informative to sick people and their families. The review pointed out that an assessment of the severity of liver disease should be done in order to provide input to the decision process on the most appropriate treatment regimen. These new therapies were introduced and demonstrated better results, safety profile and efficacy.

Keywords

Hepatitis C; interferons; ribavirin; protease inhibitors

REFERÊNCIAS

1. POHC Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:161-176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
2. Coêlho HC. Presença dos vírus HBV e HCV e seus fatores de riscos nos presidiários masculinos da Penitenciária de Ribeirão Preto. 2008. 121 f. Tese (Doutorado em Medicina) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.
3. Beloto NCP. Pacientes coinfectados com HIV e Hepatite B e/ou C: aspectos clínicos, epidemiológicos, subtipagem do HIV-1 e impacto na evolução clínica para a Aids. 2014. (Dissertação). Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/36314>
4. Ferraz MLG, Schiavon JLN, Silva AEB. Guia de Hepatologia: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. 2ª ed. Barueri: Editora Manole, 2014.
5. Ribeiro JE, Oliveira RS, Hallal RC. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Ministério da Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos, Brasília, 2017.
6. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(6):1031-48.
7. Ticehurst JR, Hamzeh FM, Thomas DL. Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2426-33.
8. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):266-72. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.030
9. Pawlotsky JM. The end of the hepatitis C burden: really? *Hepatology*. 2016 Nov;64(5):1404-1407. doi: 10.1002/hep.28758.
10. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joshef L, Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157: 558-66. doi: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00006.
11. Aghemo A, Degasperis E, De Nicola S, Bono P, Orlandi A, D'Ambrosio R, et al. Quantification of core antigen monitors efficacy of direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(9):1331-6.
12. European Association for Study of the Liver. Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63:237-264.
13. Siqueira EN. Avaliação das taxas de resposta terapêutica de pacientes portadores de hepatite C submetidos a terapias com antivirais de ação direta de nova geração: revisão sistemática, 2017. 48f. Trabalho de conclusão de curso (Faculdade de Medicina da UFBA). Universidade Federal da Bahia. 2017. <http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/21363>

14. Rosa JA et al. Tratamento de pacientes com hepatite viral C crônica: a experiência do pólo de aplicação e monitoramento de medicamentos injetáveis do Hospital Nereu Ramos, de 2005 a 2008. 136 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia 2009. <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/92428/266301.pdf>
15. Freitas NR. Epidemiological aspects and hepatitis c virus genotypes in long distance truck drivers in Brazil. 2008. 87 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2008. <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tde/1799>.
16. Garcia TJ, Schmidt LPH, Pereira MT, Higasiaraguti M, Perejão AM, Akar AM. Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C no polo aplicador do ABC. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2012 Oct;58(5):543-549. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000500010&lng=en.
17. Gonçalves CBT. Comparação das reações adversas do tratamento da hepatite crônica pelo vírus C com alfainterferona ou alfapeginterferona associados à ribavirina. 67f. Dissertação (mestrado em ciências da saúde) - Universidade Federal de Sergipe. 2009.
18. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Inibidores de protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da hepatite crônica C: relatório de recomendação da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS - CONITEC - 01. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 144, de 26 de julho de 2012, pág. 57.
19. Teixeira MR. Análise da segurança e efetividade do tratamento da hepatite C crônica com inibidores de protease Telaprevir e Boceprevir em um centro de referência. 112 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. 2017. <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/176797>
20. Tafarel JR. Tratamento da hepatite C crônica. Revista Médica da UFPR, v. 2, n. 4, p. 189-195, 2015. Acessível em: <https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/44265>
21. Paraná R, Nunes VS, Macêdo RS, Oliveira CC, Oliveira AC. Diversidade Genômica do vírus da Hepatite B. Gazeta Médica da Bahia, v. 79, n. 1, 2009. Acessível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/view/1010>

Correspondência

Johnny Marcelo Vicentim

Av. Dr. Maximiliano Baruto, 500 - Jardim Universitário
13607-339 - Araras-SF, Brasil