

TRATAMENTO PARA HEPATITE C DISPONÍVEL PELO SUS ATRAVÉS DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Vanessa Aparecida da Cruz Camargo¹ Nathalia Serafim dos Santos² Edson Hideaki Yoshida²
Mariana Donato Pereira³ José Renato de Moraes² Flávio Gobbis Shiraishi² Ricardo Silveira
Leite²

¹Graduanda do Curso de Farmácia da Faculdade Sudoeste Paulista – FSP – Itapetininga/SP;

²Docente da Faculdade Sudoeste Paulista – FSP – Itapetininga/SP.

³Docente Do Centro Universitário Max Planck – (Unimax) Indaiatuba/SP.

RESUMO

O VHC afeta milhões de pessoas no mundo, sendo uma das principais causas de morte relacionada ao fígado, CHC e transplante hepático. O objetivo é relatar o tratamento disponível pelo SUS através do CEAF. O presente trabalho foi desenvolvido através de pesquisa em literaturas, como Pubmed, Scielo, Google Acadêmico e livros. Desde que a hepatite C foi introduzida no CEAF do SUS, os pacientes tem acesso a medicamentos sem custo para tratar a doença. Os primeiros fármacos agiam no sistema imunológico do infectado, causando inúmeros efeitos colaterais e nem sempre a resposta quanto ao tratamento era satisfatória, atingindo no máximo 50% do percentual de cura. Com a descoberta e estudo sobre a replicação do vírus, foi possível o desenvolvimento de fármacos que agem como inibidores de protease primeira e segunda geração, antivirais de ação direta. Melhorando a RVS com menor tempo de tratamento, menos efeitos colaterais, maior adesão ao tratamento. Infecção pelo VHC pode ser eliminada com estratégias voltadas para tratar e curar infecções atuais, bem como prevenindo novas infecções, notando a necessidade de planejamento rápido pelo Ministério da Saúde no tratamento da hepatite C. Conclui-se que mesmo com todo desenvolvimento quanto ao diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento, a hepatite c é uma das doenças mais negligenciadas no mundo. Palavras-chave: Vírus Hepatite C (VHC). Tratamento. Resposta Viroológica Sustentada (RVS). SUS. Antivirais de ação direta.

INTRODUÇÃO

A hepatite C crônica afeta cerca de 70 milhões de pessoas em todo o mundo, representando uma das principais causas de morte relacionada ao fígado, CHC e transplante hepático. O mecanismo fisiopatológico que leva a tais desfechos é a inflamação sustentada seguido de fibrose progressiva e, finalmente, as alterações vasculares e arquiteturas de cirrose. Diagnóstico e gerenciamento imediato de estágios avançados de fibrose pode prevenir

complicações e morte; no entanto, a estratificação de risco ideal é essencial para evitar uma alocação de recursos desnecessários. Fibrose hepática e inflamação na hepatite C crônica são processos dinâmicos. Dano hepatocelular crônico, ou seja, por efeito citopático direto ou por resposta imunológica, leva à ativação das células estreladas hepáticas e às alterações de síntese e degradação de matriz extracelular, incluindo deposição de colágeno fibrilar. No fígado normal, as células estreladas hepáticas estão localizadas no espaço de Disse e armazenam vitamina A. Como a inflamação crônica segue fenômenos epigenéticos parcialmente iniciada pelo fator de crescimento derivado de plaquetas secretado pelas células de Kupffer (e ativação de outros efetores imunológicos recrutados, como os linfócitos T) a transdiferenciação em estruturas semelhantes à miofibroblastos com sinalização inflamatória, propriedades contráteis e fibrogênicas que migram para locais específicos de lesão e reparo, aumentando a deposição e inibindo a degradação de componente da matriz extracelular (MENDES; STUCCHI; VIGANI, 2018).

O VHC pertence à família Flaviviridae e Hepacivirus gênero, onde sua partícula viral compreende um envelope externo (membrana celular contendo proteínas virais E1 e E2), núcleo viral (p21) e uma molécula de RNA de cadeia simples tendo aproximadamente 9.500 nucleotídeos. O RNA contém uma única e longa codificação de leitura aberta para uma proteína de aproximadamente 3.000 aminoácidos. Essa proteína é clivada por proteases virais e hospedeiras em pelo menos 10 estruturas (núcleo, E1 e E2) e não estrutural (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) proteínas (GUIMARÃES et al., 2018). A transmissão do VHC ocorre através do contato direto, prolongado e repetitivo com sangue contaminado. Sendo os principais meios de transmissão: transfusão sanguínea, uso de drogas venosas, transplante de órgãos e hemodiálise. Transmissão sexual é bastante discutida em parceiros fixos de pessoas contaminadas, a prevalência de infecção é de até 3%, sendo que muitas vezes encontram outros fatores de risco que podem causar a infecção (CARAMEZ et al., 2010).

O genótipo 1 do VHC é mais prevalente no mundo todo, sendo responsável por 46% das infecções, seguido pelo genótipo 3 que corresponde a

30%. No Brasil o genótipo 1 é que possui maior prevalência na população, seguido do genótipo 3. O genótipo 2 é mais frequente na região Centro-Oeste (11%), e o genótipo 3 é mais encontrado na região Sul (43%) (BRASIL, 2018). Hepatite C aguda pode ser assintomática e atingir a cura espontaneamente. Quando há sintomas os principais são: icterícia, perda ou diminuição da força física, anorexia, prurido, dor nas articulações, urina escura e dor abdominal, podendo causar danos graves, mas a falência hepática fulminante raramente ocorre. O vírus nem sempre é percebido pelos pacientes, passando anos sem saber da infecção, a cura espontânea ocorre em 15-45% em seis meses. Há casos em que não acontece à cura e sem tratamento adequado, o VHC pode alcançar a forma crônica. A forma crônica da hepatite C pode levar a cirrose, falência hepática fulminante e CHC, o aparecimento desses sintomas está relacionado com algumas características e comportamentos dos pacientes infectados como: excesso de bebida alcoólica, coinfeção com VHB ou com HIV e imunossupressão (FERREIRA; PONTAROLO, 2017).

A infecção do VHC tanto na fase aguda como na crônica possui evolução assintomática ou com poucos sintomas, sendo o diagnóstico normalmente através da triagem sorológica de doação de sangue, exames ocasionais, campanhas de detecção ou investigação por suspeita epidemiológica. Fase aguda da infecção é normal surgir anti-VHC cerca de 8 a 10 semanas após o contágio. A presença de sorologia reativa para o VHC (anti-VHC) relata o contato prévio com o vírus e não a evolução da cura ou cronicidade do processo infeccioso, porém em 10% dos indivíduos infectados cronicamente podem perder o anticorpo no decorrer da doença e apresentar não reativos nos ensaios sorológicos. Portanto, a presença ou não do anticorpo anti-VHC não diferencia casos tratados, dos testes de casos verdadeiramente positivos, na verdade nos mostra grande número de falsos positivos em populações com baixa prevalência da infecção VHC e falsos negativos em pacientes com HIV e sob hemodiálise. Após o teste anti-VHC reativo for confirmado, são feitas pesquisa do material genético do vírus através das técnicas de biologia molecular (VHC-RNA), relacionadas à PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), sendo importante a rapidez de seu surgimento (duas semanas após o contágio). Logo após a

exposição ao vírus o primeiro marcado a aparecer é o VHC-RNA, sendo que anti-VHC será detectado posteriormente. Entretanto, os dois marcadores podem estar presentes juntos sendo exigindo cautela ao interpretar os exames. A biopsia hepática é feita somente em pacientes á hepatite crônica, sendo de suma importância na determinação da extensão da doença e elaboração do tratamento terapêutico. Em casos de hepatite C aguda a biópsia só se justifica em casos de dúvidas no diagnóstico (SILVA et al., 2012).

O primeiro medicamento que demonstrou atividade contra o VHC foi o Interferon alfa, no começo da década de 1990. Ainda em meados de 1990, foi descoberta a Ribavirina (análogo da guanossina), sendo administrada por via oral diariamente, aumentou as taxas de RVS. Posteriormente sendo desenvolvido Interferon alfa peguilado, para melhorara o perfil farmacocinético e eficácia, diminuindo efeitos colaterais, melhorando adesão ao tratamento. No Brasil desde 1999 o Ministério da Saúde, passou a distribuir esses medicamentos através das Secretarias de Saúde. O primeiro PCDT para tratamento da hepatite C foi publicado em 2000 (VIANNA et al., 2012).

O tratamento da infecção pelo VHC evoluiu nas últimas décadas. Inibidores da Protease de primeira geração Boceprevir e Telaprevir, surgiram como um grande avanço de eficácia e segurança. A partir de 2011, essas drogas foram aprovadas por órgãos reguladores, também no Brasil, como marco num único evento com dois novos medicamentos para tratar a mesma doença. Porém esses tratamentos foram mais caro do que as antigas terapias, limitando o acesso a pacientes em estágio avançado da doença. Em meados de 2015 esses medicamentos foram descontinuados do Brasil, devido seus efeitos adversos, custos e eficácia. Surgindo novos medicamentos de Ação Direta, os Inibidores de Protease de segunda geração, Simeprevir; Daclatasvir, e o Inibidor da Polimerase viral – Sofosbuvir, ensaios reais indicaram que esta nova geração seria mais eficaz e seguro que o Telaprevir e Boceprevir (GOMES et al., 2018). Inibidores de Protease de segunda geração, Simeprevir, Daclatasvir e Sofosbuvir podem ser utilizados em esquemas de combinação tripla de Peg-INF e RBV, com taxas de RVS de 60-100%, dependendo do genótipo do VHC. Mesmo estas combinações sejam mais bem toleradas que a combinação tripla

de Telaprevir ou Boceprevir, os efeitos secundários continuam a ser problema devido à utilização de Peg-INF e RBV (EASL, 2015).

Esses novos medicamentos tem demonstrado alto sucesso para o tratamento da Hepatite C crônica, sendo que são livres do uso de INF, tempo de tratamento reduzido para 12 semanas, possuem poucos efeitos colaterais e aumentaram as taxas de RVS para 90%, juntamente com melhor segurança e tolerabilidade, menor duração do tratamento, administração simples em comparação com o tratamento à base de INF (FAGUNDES, 2016).

METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado por meio de Revisão de literaturas, através das bases de dados Scielo, Pubmed, Google Acadêmico, Livros, sendo utilizados os seguintes termos: Hepatites Virais, Hepatite C, Dados Epidemiológicos no Mundo e no Brasil, Papel do Farmacêutico na Hepatite C e no CEAF, Tratamento, História do tratamento. Foram atribuídos alguns pontos de exclusão quando as literaturas, ano entre 2010 a 2018.

O estudo tem a finalidade de conhecer as contribuições científicas sobre o tema, ao mesmo tempo em que contribui para a discussão e debate sobre o assunto. Portanto, o estudo teve o objetivo analisar e interpretar as contribuições teóricas existentes sobre o fenômeno pesquisado, com base descritiva das características apresentadas pelos vários autores que fundamentaram a pesquisa.

A pesquisa bibliográfica representa grandes contribuições culturais ou científicas sobre determinado assunto, tema ou problema e permite ao pesquisador desenvolver através de outros estudos, um novo trabalho.

RESULTADOS

De acordo com o PCDT o tratamento da Hepatite C aguda ou crônica, possui os seguintes objetivos: Conseguir RVS, a partir da 12ª à 24ª semana após o termino do tratamento, não sendo detectado o VHC-RNA; Evitar que a infecção da doença evolua para cirrose, câncer hepático e óbito; Melhorar e aumentar a

qualidade e expectativa de vida do paciente; Diminuir a incidência de novos casos e reduzir a transmissão da infecção pelo VHC (BRASIL, 2018).

Tratamento da infecção do VHC sofreu muitas mudanças, medicamentos Antivirais de ação direta substituindo tratamentos anteriores que envolvia interferon. Os DAAs visam proteínas específicas do VHC. IFN estimula a resposta imunológica do organismo contra o VHC. Ambos têm que agir de forma independente. Os DAAs agem melhor em indivíduos que também tendem a responder bem ao IFN. O IFN pode suspender a replicação viral, evitando o desenvolvimento de resistência aos DAAs e favorecendo os tratamentos com DAA, melhorando potencialmente sua eficácia, tolerabilidade e acessibilidade (VENUGOPAL et al., 2018).

Segundo Garcia e seus colaboradores o tratamento para a Hepatite C crônica com INF, Peg-INF e RBV no Brasil, dependendo do tipo de genótipo do vírus é de 48 a 72 semanas. O tratamento com esses fármacos ocasionam diversas alterações laboratoriais e efeitos colaterais que necessitam de monitoramento clínico e laboratorial mais rigoroso, tendo o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento e adequar às doses dos medicamentos. O paciente passando a ter uma qualidade de vida ruim durante o tratamento influencia negativamente a confiança no mesmo, contribuindo para desfecho clínico desfavorável. Sendo de extrema importância o suporte multiprofissional na abordagem dos efeitos colaterais, com estratégias de apoio e motivação, auxiliando a reduzir o risco de abandono precoce do tratamento (GARCIA et al., 2012).

No ano de 2013, Ministério da Saúde, adicionou a lista dos medicamentos essenciais para tratar o vírus da hepatite C, os inibidores de proteases de primeira geração Boceprevir e Telaprevir, aumentaram a RVS, porém intensificaram efeitos adversos ao tratamento, sendo necessário acompanhamento clínico intenso durante o tratamento (FAGUNDES, 2016).

ANO	MEDICAMENTO	PERCENTUAL DE CURA	EFEITOS COLATERAIS
1999	Interferon alfa	15% - 20%	Alopecia. Anemia. Distúrbios autoimunes. Depressão ou Transtornos de Humor. Dificuldade de concentração. Sintomas semelhantes aos da gripe, dor ou eritema no local da injeção, retinopatia, transtornos do sistema nervoso central. Trombocitopenia e neutropenia, disfunção da tireoide e perda de peso.
	Interferon alfa peguilado	40% - 50%	Alopecia, Anemia, Distúrbios autoimunes, Depressão ou Transtornos de Humor, Dificuldade de concentração. Sintomas semelhantes aos da gripe, dor ou eritema no local da injeção, retinopatia, transtornos do sistema nervoso central. Trombocitopenia e neutropenia, disfunção da tireoide e perda de peso.
	Ribavirina		Anemia hemolítica, tosse, dispneia, gota, náuseas, erupções cutâneas e teratogenicidade.
2013	Boceprevir	66%	Anemia.
	Telaprevir	72-75%	Exantema (erupção cutânea que ocorre em doentes com hepatite C, provocada por vírus).
2015	Daclatasvir	60-100%	Neutropenia, anemia, linfopenia, influenza, hepatite oral, sinusite, nasofaringite, apetite reduzido, insônia, depressão, ansiedade, humor deprimido, humor alterado, distúrbios do sono, labilidade emocional, falta de emoção, variações de humor, diminuição do libido.
	Simeprevir		Distúrbios gastrintestinais: constipação. Distúrbios hepato-biliares: aumento da bilirrubina no soro. Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: prurido, reação de fotosensibilidade. Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dispneia.
	Sofosbuvir		Fadiga, cefaleia, náusea, insônia e anemia.

Tabela 1: Evolução do tratamento VHC

ANO	MEDICAMENTO	PERCENTUAL DE CURA	EFEITOS COLATERAIS	REFERÊNCIA
-----	-------------	--------------------	--------------------	------------

1999	Interferon alfa	15% - 20%	Alopecia. Anemia. Distúrbios autoimunes. Depressão ou Transtornos de Humor. Diarreia. Sintomas semelhantes aos da gripe, dor ou eritema no local da injeção, retinopatia, transtornos do sono, Trombocitopenia e neutropenia, disfunção da tireoide e perda de peso.	GARCIA et al., 2012
------	-----------------	-----------	--	---------------------

	Interferon alfa peguilado	40% - 50%	Alopecia, Anemia, Distúrbios autoimunes, Depressão ou Transtornos de Humor, Diarreia. Sintomas semelhantes aos da gripe, dor ou eritema no local da injeção, retinopatia, transtornos do sono, Trombocitopenia e neutropenia, disfunção da tireoide e perda de peso.	
--	---------------------------	-----------	--	--

	Ribavirina		Anemia hemolítica, tosse, dispneia, gota, náuseas, erupções cutâneas e teratogenicidade.	
--	------------	--	--	--

2013	Boceprevir	66%	Anemia.	VELOSA, 2011
------	------------	-----	---------	--------------

	Telaprevir	72-75%	Exantema (erupção cutânea que ocorre em doença provocada por vírus).	
--	------------	--------	--	--

2015	Daclatasvir	60-100%	Neutropenia, anemia, linfopenia, influenza, herpes oral, sinusite, nasofaringite, apetite reduzido, insônia, depressão, ansiedade, humor deprimido, humor alterado, distúrbios do sono, labilidade emocional, falta de emoção, variações de humor, diminuição da libido.	BRASIL, 2015
------	-------------	---------	--	--------------

	Simeprevir		Distúrbios gastrintestinais: constipação. Distúrbios hepatobiliares: aumento da bilirrubina no sangue. Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: rash, prurido, reação de fotos sensibilidade. Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dispneia.	
--	------------	--	--	--

Sofosbuvir

Fadiga, cefaleia, náusea, insônia e anemia.

DISCUSSÃO

Até o ano de 2010, o tratamento para a Hepatite C crônica consistia em terapia dupla, composta por Interferon, Peg-IFN associado à ribavirina, com duração mínima de 48 semanas dependendo do genótipo do vírus. A eficácia RVS da terapia dupla variava significativamente de acordo com o genótipo do VHC. A partir de 2011 ficam disponíveis para o tratamento a terapia tripla, Peg-IFN, RBV e os antivirais de ação direta (DAAs) primeira geração, estudos evidenciaram aumento de duas a seis vezes nas taxas de RVS com tratamento de Terapia tripla, entretanto esses medicamentos estão relacionados a novos eventos adversos, bem como maior gravidade daqueles já conhecidos, além de frequentes interações medicamento-medicamento e maior custo do tratamento. A segunda geração dos DAAs está associada a maiores taxas de RVS, menor incidência de eventos adversos, tratamentos mais curtos e com melhor tolerabilidade. Embora o tratamento para VHC tenha evoluído significativamente nos últimos anos, alguns desafios permanecem, dentre eles, população de pacientes difíceis de tratar; cirróticos descompensados, cirróticos infectados pelo genótipo 3 que não respondem a terapia dupla, renais crônicos e pós transplante hepático. A maioria dos diferentes DAAs possuem interações com diferentes drogas, necessitando de substituição ou a suspensão de determinados medicamentos durante o tratamento do VHC. Alto custo de alguns tratamentos com DAAs limita a disponibilidade em inúmeros países (MIOTTO, 2018).

O tratamento para o VHC percorreu um caminho longo, pacientes podiam contar com apenas 50% de chance de cura com um regime que mais parecia de sofrimento que de cura para a doença. Em meados de 2013 com o surgimento dos inibidores de protease de primeira e segunda geração, DAAs tratamento VHC tem progredido para esquemas livres de interferon, o que melhora o tempo de tratamento com segurança, eficácia e tolerabilidade para os pacientes (HENRY; ZAMORA, 2018).

Cruz nos relata que em 1991 foi aprovada a primeira terapêutica para tratar a hepatite C, desde então vem sofrendo inúmeras alterações, com introdução de

novos fármacos e esquemas, estando em constante evolução. Tendo como objetivo do tratamento a cura da infecção, eliminação do vírus, evitando complicações hepáticas e extra-hepáticas. Inicialmente o tratamento era a utilização de interferon, Peg-INF, associada à ribavirina. Posteriormente os DAAs passaram a ser escolha de primeira linha para tratar todos os tipos de genótipos do vírus. Apesar do elevado custo os DAAs possuem inúmeras vantagens e permitiram aumentar a taxa de RVS de todos os genótipos, diminuir eventos adversos e encurtar o tempo de tratamento. Além de serem altamente eficazes na eliminação do vírus, os DAAs demonstraram um impacto positivo na recuperação da função hepática e melhoria na qualidade de vida do paciente. Destacando ainda que apesar de vários estudos retratarem os múltiplos benefícios ao uso dos DAAs, recentemente outros têm questionado sua eficácia na redução do risco de desenvolvimento de CHC, afirmando que esses novos fármacos estão associados ao aumento tanto da incidência, como reincidência de CHC, nos doentes cirróticos, entretanto em outros estudos obtiveram resultados totalmente opostos, o que não suporta essa evidência (CRUZ, 2016/2017).

Em descoberta recente da ciência e da medicina, pacientes infectados com VHC crônica, recebem regimes de várias drogas com baixa toxicidade e alta taxa de cura. Nas últimas décadas os pesquisadores desenvolveram e testaram vários compostos antivirais com eficácia variada e perfil de toxicidade, o que levou ao FDA

aprovar essa combinação poderosa de terapia, os antivirais de ação direta (BUUREN et al., 2018)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o passar do tempo e estudo sobre o VHC houve uma grande evolução no tratamento medicamentoso, com isso melhorou significativamente o percentual de cura, efeitos colaterais, administração desses medicamentos, adesão ao tratamento diminuindo o número de pessoas que abandona o tratamento. Interferon é um medicamento subcutâneo, que causa inúmeras reações e efeitos

adversos. Os medicamentos de Ação direta são administrados por um período menor de tempo e via oral, o que facilita a adesão ao tratamento.

A hepatite C é considerada uma das doenças mais negligenciadas, tanto no mundo em desenvolvimento e desenvolvidos, e esta representa um importante problema de saúde pública, apesar dos importantes avanços nos últimos anos quanto ao seu diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento da doença.

É muito importante que a pessoa ao descobrir a contaminação por VHC, procure ajuda médica para a realização do tratamento, pois este objetiva deter a progressão da doença hepática inibindo a replicação viral, desta forma com a redução da atividade inflamatória pretende-se impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, havendo também melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Os medicamentos que estão disponíveis no SUS seguem atingir os objetivos propostos na metade dos pacientes tratados, sendo que os objetivos primários do tratamento da hepatite C visam reduzir a progressão da doença e prevenir as complicações da mesma. Todavia, se não houver adesão do paciente a este tratamento, as chances de cura são drasticamente reduzidas.

O tratamento para hepatite C deve passar por significantes mudanças nos próximos anos, com novas opções de tratamentos orais, com menor tempo de tratamento, menores efeitos adversos e apresentando uma melhora na RVS.

A infecção pelo VHC pode ser eliminada nos próximos 15 a 20 anos com estratégias voltadas para tratar e curar infecções atuais, bem como a prevenção de novas infecções, desta forma nota-se a necessidade de planejamento rápido pelo Ministério da Saúde no tratamento da hepatite C. No Brasil, a necessidade de incorporação de novas drogas já aprovados pelo FDA, com menor impacto na qualidade de vida, é premente.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Simeprevir, sofosbuvir e Daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções. Relatório de Recomendação, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções. Brasília, DF, 2018.

BUUREN, N. et al. Transmission genetics of drug-resistant hepatitis C virus. *E life sciences*, v. 7, n. 32579, p. 01-21, 2018.

CARAMEZ, C. et al. Alterações dermatológicas na hepatite C. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v.8, n.1, p. 53-58, 2010.

CRUZ, Daniela Filipa da Silva. O Carcinoma Hepatocelular e o vírus da Hepatite C na era dos Antivirais de Ação direta. 2016/2017. 37f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal.

EASL. European Association for the Study of the Liver. Recomendações da EASL para o Tratamento da Hepatite C de 2015. *Journal of Hepatology*, v. 63, p. 199-236, 2015.

FAGUNDES, R. N. Tratamento da Hepatite C pelo Sistema Único de Saúde no Brasil. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, v. 14, n. 1, p. 34-43, 2016.

FERREIRA, V, L; PONTAROLO, R. Contextualização e Avanços no Tratamento da Hepatite C: Uma Revisão de Literatura. *Visão Acadêmica*, v. 18, n. 1, p. 78-96, 2017.

GARCIA, T. J. et al. Efeitos colaterais do Tratamento da Hepatite C no polo aplicador ABC. *Revista Associação Médica Brasileira*, v. 58, n. 5, p. 543-549, 2012.

GOMES, L. O. et al. Hepatitis C in Brazil: lessons learned with Boceprevir and Telaprevir. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 60, n. 29, p. 1-8, 2018.

GUIMARÃES, V. S. et al. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in the State of Pará, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 51, n. 4, p. 508-512, 2018.

HENRY, Z; ZAMORA, J.A.G. Evolution of Pretreatment Assessment and Direct Acting Antiviral Regimens in Accordance with Upgrading Guidelines: A

Retrospective Study in HIV/HCV coinfecting Patients. *Medical sciences*, v. 6, n. 4, p. 1-8, 2018.

MENDES, L. C; STUCCHI, R. S. B; VIGANI, A. G. Diagnosis and staging of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison and critical overview of current strategies. *Hepatic Medicine Evidence and Research*. Dove press. Campinas – SP, 2018.

MIOTTO, Noelle. Antivirais de Ação direta no Tratamento de pacientes cronicamente infectados pelo vírus da Hepatite C: Avaliação da Interrupção do esquema terapêutico e da resposta virológica sustentada. 2018. 129f. Tese (Doutora em Ciências Clínica Médica) – Faculdades de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

SILVA, A. L. et al. Hepatites virais: B, C e D: atualização. *Revista Brasileira Clínicas Médicas*, v.10, n.3, p. 206-218, 2012.

VELOSA, J. Boceprevir e Telaprevir: na Rota da Cura da Hepatite C. *Jornal Português de Gastroenterologia*, v.18, n.4, p.186-190, 2011.

VENUGOPAL, V. et al. Modelling how responsiveness to interferon improves interferon-free treatment of hepatitis C virus infection. *PLOS Computational Biology*, v.14, n.7, p.1-26, 2018.

VIANNA, D. R. et al. Avaliação tecnológica do interferon peguilado e interferon convencional em associação com ribavirina para tratamento do genótipo 1 da hepatite crônica C. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, v. 4, n. 2, p. 364-372, 2012.