

Análise laboratorial e clínica do tratamento com drogas antivirais de ação direta em pacientes com hepatite C

Laboratory and clinical analysis of the treatment with direct-acting antiviral drugs in patients with hepatitis C

Análisis de laboratorio y clínicos del tratamiento con fármacos antivirales de acción directa en pacientes con hepatitis C

Recebido: 25/09/2022 | Revisado: 11/10/2022 | Aceitado: 14/10/2022 | Publicado: 19/10/2022

Luana Carla de Sá Rêgo Lima de Almada

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2898-6572>
Universidade do Estado Pará, Brasil
E-mail: ohgloriaalmada@gmail.com

Tâmara Pimentel Gomes de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5613-9402>
Universidade do Estado Pará, Brasil
E-mail: tamarap.lima@gmail.com

Fábio Palma Albarado da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5893-0858>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
fpalma-stm@hotmail.com

Tatiane Costa Quaresma

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3052-2363>
Universidade do Estado do Pará
E-mail: tatiane-quaresma@hotmail.com

Resumo

A hepatite C é uma doença ocasionada pelo vírus HCV, cuja maior dificuldade do diagnóstico é inespecificidade dos sintomas, contribuindo para cronificação e pior prognóstico. A infecção assola cerca de 58 milhões de pessoas no mundo. Nas duas últimas décadas, foram confirmados 265 mil casos no Brasil. Em 2015, o tratamento foi otimizado após a inclusão dos antivirais de ação direta (DAAs) que reduziram os efeitos adversos. *Objetivo:* avaliar a resposta clínica e laboratorial do tratamento da hepatite C com uso de novas DAAs. *Metodologia:* Estudo transversal, qualitativo e descritivo com amostra não probabilística dos prontuários de pacientes com HCV assistidos no CTA/SAE de Santarém – PA, no período de janeiro de 2016 a março de 2019. *Resultados:* Dentre os 265 prontuários, apenas 45 se encaixaram nos critérios de inclusão. O esquema Sofosbuvir + Daclatasvir foi o mais utilizado (44,44%). Observou-se redução nos valores de hematócrito e nas enzimas hepáticas (TGO/TGP) e um aumento de hemoglobina e plaquetas. O genótipo 1B foi o mais prevalente. O grau de fibrose F4 se destacou, sobretudo, nos homens. A comorbidade predominante foi a hipertensão arterial sistêmica. *Conclusão:* Após a inclusão da 2ª geração de DAAs, houve redução dos casos de anemias graves, das transaminases e de plaquetopenia. Além disso, percebeu-se a necessidade de controle laboratorial mais efetivo da hemoglobina quando há associação da ribavirina com o esquema terapêutico e a via sexual foi o meio de contaminação de maneira oposta aos dados nacionais.

Palavras-chave: Hepatite C; HCV; Ribavirina; Sofosbuvir; Simeprevir; Anemia hemolítica; Fibrose.

Abstract

Hepatitis C is a disease caused by the HCV virus, whose greatest difficulty in diagnosis is the lack of specificity of symptoms, contributing to chronification and a worse prognosis. The infection affects about 58 million people worldwide. In the last two decades, 265.000 cases were confirmed in Brazil. In 2015, the treatment was optimized after the inclusion of direct-acting antivirals (DAAs) that reduced adverse effects. *Objective:* to evaluate the clinical and laboratory response of the treatment of hepatitis C with the use of new DAAs. *Methodology:* cross-sectional, qualitative and descriptive study with a non-probabilistic sample of the medical records of patients with HCV assisted at the CTA/SAE in Santarém - PA, from January 2016 to March 2019. *Results:* among the 265 medical records, only 45 fit in the inclusion criteria. The Sofosbuvir + Daclatasvir regimen was the most used (44.44%). There was a reduction in hematocrit values and liver enzymes (TGO/TGP), however there was an increase in hemoglobin and platelets. Genotype 1B was the most prevalent. The degree of F4 fibrosis stood out, especially in men. The predominant comorbidity was systemic arterial hypertension. *Conclusion:* After the inclusion of the 2nd generation of DAAs, there was a reduction in cases of severe anemia, transaminases and thrombocytopenia. In addition, the need for more effective laboratory control

of hemoglobin was perceived when there is an association of ribavirin with the therapeutic regimen and the sexual route was the means of contamination in a way opposite to the national data.

Keywords: Hepatitis C; HCV; Ribavirin; Sofosbuvir; Simeprevir; Hemolytic anemia; Fibrosis.

Resumen

La hepatitis C es una enfermedad causada por el virus VHC, cuya mayor dificultad en el diagnóstico es la falta de especificidad de los síntomas, lo que contribuye a su cronificación y peor pronóstico. La infección afecta a unos 58 millones de personas en todo el mundo. En las últimas dos décadas, 265 mil casos fueron confirmados en Brasil. En 2015 se optimizó el tratamiento tras la inclusión de antivirales de acción directa (AAD) que redujeron los efectos adversos. Objetivo: evaluar la respuesta clínica y de laboratorio del tratamiento de la hepatitis C con el uso de nuevos AAD. Metodología: estudio transversal, cualitativo y descriptivo con muestra no probabilística de las historias clínicas de pacientes con VHC atendidos en el CTA/SAE de Santarém - PA, de enero de 2016 a marzo de 2019. Resultados: entre las 265 historias clínicas, sólo 45 encajan en los criterios de inclusión. La pauta de Sofosbuvir + Daclatasvir fue la más utilizada (44,44%). Hubo una reducción en los valores de hematocrito y enzimas hepáticas (TGO/TGP), sin embargo hubo un aumento en la hemoglobina y las plaquetas. El genotipo 1B fue el más prevalente, sobresaliendo el grado de fibrosis F4, especialmente en hombres. La comorbilidad predominante fue la hipertensión arterial sistémica. Conclusión: Después de la inclusión de los AAD de 2ª generación, se produjo una reducción de los casos de anemia severa, transaminasas y trombocitopenia. Además, se percibió la necesidad de un control de laboratorio más efectivo de la hemoglobina cuando existe una asociación de ribavirina con el régimen terapéutico y la vía sexual fue el medio de contaminación de forma opuesta a los datos nacionales.

Palabras clave: Hepatitis C; VHC; Ribavirina; Sofosbuvir; Simeprevir; Anemia hemolítica; Fibrosis.

1. Introdução

A hepatite C é uma doença infectocontagiosa, que vem sendo abordada como pandemia do século 21 (Teixeira et al., 2005). Ela pode desenvolver uma infecção aguda geralmente assintomática (OMS, 2022a). A infecção pode tornar-se crônica de 55% a 85% entre os pacientes infectados, aumentando o risco de desenvolvimento de cirrose hepática em um período de 20 anos, com possibilidade de evolução para descompensação hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) e, em muitos casos, o óbito (Westbrook & Dusheiko, 2014; Passos, 2006).

O seu agente patológico é o vírus HCV, pertencente ao gênero Hepacivirus, família *Flaviviridae* e foi identificado em 1989 (Smith et al., 2014). É um RNA vírus, de fita simples e polaridade positiva, que possui uma variação genética de 7 genótipos diferentes (enumerados de 1 a 7) e 67 subtipos. O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo, seguido do genótipo 3 (Messina et al., 2015). No Brasil, essa prevalência permanece e segundo o estudo de Castro et al. (2020), o mesmo é observado no estado do Pará (Brasil, 2019).

Os dados epidemiológicos de 2019 estimam que 58 milhões de pessoas vivam com a forma crônica da hepatite C no mundo e que a cada ano ocorram 400.000 óbitos por complicações (OMS, 2022a). No Brasil, no período de 1999 a 2020, foram confirmados 262.815 casos, sendo que o Sudeste do país apresentou 58,9% dos casos e o Norte 3,5% dos casos (Brasil, 2021).

A sua transmissão ocorre, máxima, pela via parenteral, devido ao compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos. Ademais, pode ocorrer também a transmissão sexual e transmissão vertical, mesmo que em menor proporção (Westbrook & Dusheiko, 2014; OMS, 2022a). Na maior parte dos casos, o diagnóstico é tardio, pois seus sintomas são por vezes inespecíficos, tais como: anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal, retardando a terapêutica adequada e influenciando no prognóstico do paciente (Westbrook & Dusheiko, 2014; Brasil, 2018; Brasil, 2019).

O diagnóstico dessa patologia é feito por meio do teste de imunoensaio ou teste rápido para detecção de anticorpos anti-HCV. Em seguida, utiliza-se para confirmação com o RT-PCR para detectar o RNA viral (Strauss, 2001; Duarte et al., 2021). Após sua confirmação, é necessária a realização de exames para investigar o grau de acometimento de tecido hepático e progressão da doença, como a biópsia hepática, que ainda permanece o padrão-ouro para prognóstico dessa patologia. Esse exame avaliará a fibrose (alterações hepatocelulares) que é o melhor preditor de progressão da doença. O grau de fibrose possui várias classificações, porém a mais utilizada na prática clínica para pacientes portadores de hepatite C crônica é o sistema

METAVIR, interpretado da seguinte maneira: F0 (sem fibrose), F1 (fibrose portal com ausência de septos), F2 (fibrose portal com raros septos), F3 (septos numerosos, porém sem cirrose) e F4 (cirrose), seguido da letra “A”, que indica atividade necroinflamatória, seguida de uma enumeração de 0-3 (0= sem atividade, 1= atividade leve, 2= atividade moderada, 3= atividade severa) (Chowdhury & Mehta, 2022).

O tratamento apresentou diversas mudanças relacionadas à cronologia, eficácia, efeitos colaterais e adesão pelos pacientes (Strauss, 2018). A partir de 2011, incluíram-se os antivirais de ação direta (DAAs) de primeira geração, o Boceprebir e o Telaprevir, utilizados concomitantemente ao Interferon e à Ribavirina (Brasil, 2012). No Brasil, em 2015, foram incorporadas as DAAs de segunda geração, Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir, responsáveis por agir nas proteínas não estruturais, que são materiais imprescindíveis para a replicação do HCV. Esses novos medicamentos possibilitaram a retirada do Interferon e da Ribavirina do esquema terapêutico, diminuindo os efeitos adversos por eles proporcionados (Neto et al., 2020; Brasil, 2019; Vicentim & Beretta, 2019; OMS, 2022b).

A importância do assunto é notória na comunidade acadêmica e pesquisas com essa temática são raras na região Norte do Brasil, o que é contraditório visto que, toda grande oferta de medicamentos, como no caso das novas DAAs, requer estudos relacionado a utilização dos tratamentos farmacológicos, avaliação dos resultados, efeitos adversos, etc., o que possibilita otimizar a clínica, a humanização do cuidado e os gastos com a farmacoterapia de escolha (Borba, 2017). Diante disso, este estudo buscou avaliar a resposta clínica e laboratorial do tratamento da hepatite C com uso de novas DAAs.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e descritivo (Klein & Bloch, 2009; E. Teixeira, 2011). A coleta de dados foi realizada em prontuários do Centro de Testagem e Aconselhamento e Serviço Assistencial especializado (CTA/SAE) de Santarém – Pará após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado do Pará – CAMPUS XII, sob o parecer nº 3.217.958. A amostra foi não probabilística.

Foram incluídas informações de pacientes maiores de 18 anos, que iniciaram e concluíram o tratamento para Hepatite C, no período de Janeiro de 2016 a Março de 2019, com as novas DAAs: Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções – PCDT (Brasil, 2015). Foram excluídos pacientes que interromperam o tratamento e/ou não possuíam dados disponíveis nos prontuários.

Os dados foram descritos e analisados como variáveis contínuas (quantitativas) através de distribuição normal sumarizadas por meio de média e desvio-padrão (DP) e porcentagem. Além do Teste T, realizados no programa Biostat®, considerando como significativo um valor de $p < 0,05$.

3. Resultados

Foram quantificados 265 pacientes infectados pelo HCV, sendo que apenas 17% (n=45) foram incluídos no estudo. O esquema das novas drogas antivirais de ação direta (DAAs) mais utilizado consistiu em Sofosbuvir + Daclatasvir, o qual foi utilizado em 44,4% (n = 20) dos pacientes e o Sofosbuvir + Simeprevir, empregado em 26,7% (n = 12). Os restantes dos pacientes possuíam as DAAs associadas à Ribavirina e/ou Interferon.

3.1 Resultados Laboratoriais

A Tabela 1 aponta informações acerca dos resultados dos exames de hemoglobina e hematócrito de pacientes com hepatite C tratados pelo CTA/SAE de Santarém no período do estudo. Essa avaliação mostrou-se importante para verificação do surgimento ou não de anemia, que representa um dos critérios de interrupção do tratamento.

Tabela 1 - Análise da hemoglobina e hematócrito de pacientes com hepatite C pré e pós-tratamento.

Paciente	Sexo	Hemoglobina		Hematócrito	
		Pré-tratamento	Pós-tratamento	Pré-tratamento	Pós-tratamento
H1	F	14,2	12,6	41,8	-
H2	F	7,4	11,3	26	35
H3	F	14,3	13,8	38,1	40,1
H4	F	12,5	12,2	35,7	38,1
H5	F	13,5	12,3	41,4	36,4
H6	F	14	9,7	42	31
H7	F	10,4	11	33,4	33
H8	F	12,6	12	39,1	-
H9	F	12,2	11	33	-
H10	F	14,4	12	45,3	41
H11	F	13,7	14,9	-	45,4
H12	F	11,6	10,3	34,2	32
H13	F	-	15,3	-	46,4
H14	F	12,4	12,1	36,1	35
H15	F	10,8	14	36	44,5
H16	M	-	10	-	33
H17	M	11,4	14	34,5	-
H18	M	13,6	14,7	-	-
H19	M	14,4	12,4	-	40
H20	M	14,3	15	-	-
H21	M	15,3	15,2	44	45,1
H22	M	12,3	14,4	42,7	-
H23	M	13	13,4	-	-
H24	M	13,8	16,2	40,1	48,8
H25	M	-	-	-	-
H26	M	16	13,5	48	36
H27	M	13,5	14,1	38,9	-
H28	M	17,8	16,6	49,5	49
H29	M	15,9	15,3	-	46
H30	M	14,4	15,3	43,4	45
H31	M	14,6	15,2	43,6	45,5
H32	M	16,4	15,1	49,6	43
H33	M	16,6	14,2	49,1	48,9
H34	M	15,2	16,2	42,2	43,6
H35	M	14,3	15	43	-
H36	M	14	-	42	39,6
H37	M	13,7	13,2	-	-
H38	M	14,8	12,9	44,8	-
H39	M	15,2	13,8	43	-
H40	M	15,9	14,2	44,6	44,7
H41	M	17	14,9	51	-
H42	M	13,2	-	39,3	36,5
H43	M	15,3	12,1	48	45
H44	M	13,8	14	40,3	47,4
H45	M	-	16,5	-	49

Nota. Valores de referência: Hemoglobina: Mulheres – 12 a 16 g/dl; Homens – 14 a 18 g/dl. Hematócrito: Mulheres – 38% a 49%; Homens – 40% a 54%. Fonte: Autores (2022).

Ao analisar informações sobre a hemoglobina, observou-se que 39 prontuários tinham resultados pré e pós-tratamento. No pré-tratamento, 69,23% (n=27, 10 mulheres e 17 homens) dos pacientes tiveram valores dentro da normalidade e 30,76% (n=12, 4 mulheres e 8 homens), valores abaixo dos valores de referência. No pós-tratamento, 71,79% (n=28, 9 mulheres e 19 homens) possuíam valores dentro do esperado e 28,20% (n=11, 5 mulheres e 6 homens) abaixo do esperado. No concernente às taxas de hemoglobina, no pré-tratamento viu-se que um paciente (2,56%) apresentou anemia moderada (hemoglobina entre 7 e 10g/ dL) e no pós-tratamento, 2,56% (n=1) apresentou anemia leve (hemoglobina entre 10 e 12g/dL). Entretanto, é importante ressaltar que não houve nenhum caso de anemia grave (hemoglobina <7g/dL), especialmente, no pós-tratamento com as novas drogas (DAAs).

Em relação ao hematócrito, apenas 24 prontuários estavam preenchidos adequadamente com informações de pré e pós-tratamento. No pré-tratamento, dos 24 pacientes, 29,16% (n=7, 6 mulheres e 1 homem) estavam com valores abaixo da normalidade, enquanto que 70,83% (n=17, 4 mulheres e 13 homens) possuíam valores normais. No pós-tratamento, 37,50% (n=9, 6 mulheres e 3 homens), tinham valores abaixo da referência, à medida que, 62,50% (n=15, 4 mulheres e 11 homens) estavam com valores nos parâmetros da normalidade. Destarte, observou-se uma redução do hematócrito no pós-tratamento em 28,57 % (n=2) quando comparado ao pré-tratamento.

A Tabela 2 traz informações acerca da análise dos leucócitos e das plaquetas. Esses exames fazem parte do acompanhamento do tratamento dos pacientes submetidos às novas DAAs, de acordo com o PCDT (2015).

Tabela 2 – Análise dos leucócitos e plaquetas dos pacientes com hepatite C pré e pós- tratamento.

Paciente	Sexo	Leucócitos		Plaquetas	
		Pré-tratamento	Pós-tratamento	Pré-tratamento	Pós-tratamento
H1	F	3930	2630	125.000	99.000
H2	F	2200	-	123.000	61.000
H3	F	6470	6090	133.000	314.000
H4	F	3590	4440	132.000	-
H5	F	4920	4600	150.000	190.000
H6	F	4000	3730	195.000	105.000
H7	F	8100	8500	358.000	284.000
H8	F	3100	3100	89.000	10.500
H9	F	5200	-	242.000	182.000
H10	F	4700	4400	81.000	87.000
H11	F	5460	6960	159.000	148.000
H12	F	7300	6800	301.000	335.000
H13	F	-	5900	-	71.000
H14	F	4100	7000	114.000	133.000
H15	F	10300	6100	375.000	264.000
H16	M	-	11900	-	254.000
H17	M	4200	9390	170.000	178.000
H18	M	5000	-	175.000	206.000
H19	M	7100	7000	176.000	184.000
H20	M	4700	7300	66.000	87.000
H21	M	7100	9260	128.000	154.000
H22	M	5300	4800	137.000	-
H23	M	2800	2440	-	112.000
H24	M	3130	3700	120.000	126.000
H25	M	-	-	-	-
H26	M	7200	6500	300.000	142.000
H27	M	-	-	186.000	252.000
H28	M	-	8500	157.000	100.000
H29	M	6700	5660	108.000	158.000
H30	M	6300	5500	165.000	204.000
H31	M	7690	7500	152.000	23.600
H32	M	4730	6700	179.000	-
H33	M	7670	6230	207.000	206.000
H34	M	2400	5470	99.000	172.000
H35	M	6200	-	184000	-
H36	M	14800	3390	92.100	53.000
H37	M	3910	3300	106.000	87.000
H38	M	6310	7400	21.600	-
H39	M	9200	-	278.000	265.000
H40	M	6800	5900	156.000	222.000
H41	M	7500	-	171.000	-
H42	M	4980	6570	167.000	239.000
H43	M	7300	5900	199.000	161.000
H44	M	4000	7200	158.000	267.000
H45	M	-	8100	-	-

Nota. Valores de referência: Leucócitos: Adultos - 4.000 - 11.000 /mm³. Plaquetas: de 150.000 a 450.000/mm³.
Fonte: Autores (2022).

Dos 45 pacientes, somente 33 apresentaram prontuários estavam com valores de leucócitos completos nos pré e pós-tratamento. Desse total, no pré-tratamento, 78,78% (n=26) dos pacientes apresentaram valores dentro da normalidade e 18,18% (n=6) abaixo dos valores de referência, ou seja, leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$), sendo que no pós-tratamento, o número de pacientes com valores normais e abaixo da referência ficaram iguais ao do pré-tratamento. Apenas um paciente (3,03%) manteve o mesmo valor tanto no pré quanto no pós-tratamento.

Quanto à análise das plaquetas, 34 prontuários possuíam informações completas. No pré-tratamento, 29,41% (n=10) pacientes tinham valores abaixo dos parâmetros de normalidades e 70,58% (n=24) possuíam valores normais. No pós-tratamento, observou-se 35,29% (n=12) abaixo do valor de referência e 64,70% (n=22) dentro dos valores da normalidade. Destaca-se que no pós-tratamento houve manifestação de plaquetopenia grave ($< 50.000/\text{mm}^3$) em 5,88% (n=2) dos pacientes do total de 34 pacientes.

A Tabela 3 mostra os marcadores hepáticos dos pacientes. A média de transaminase glutâmico oxalacética (TGO) pré-tratamento foi 90,68 com desvio padrão de 54,71, já no pós-tratamento o valor reduziu para 39,2 com desvio padrão de 31,02. O teste T teve $p < 0,05$, comprovando uma redução significativa do TGO pós-tratamento. O tratamento também teve o efeito de redução no nível de transaminase glutâmico pirúvica (TGP) em que a média nos pacientes passou de 100,56, com desvio padrão de 74,33 para 31,72 com desvio padrão de 23,28, e com significância no teste T de $p < 0,05$.

Tabela 3 – Análise dos marcadores hepáticos dos pacientes com hepatite C pré e pós-tratamento com as novas DAAS.

PCT	SEXO	TGO		TGP		BT		BD		BI		ALB		GGT		FA	
		Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
H1	F	153	69	109	43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H2	F	-	37,7	-	38,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H3	F	193	38	185	40	0,6	0,6	0,27	0,2	0,33	0,4	-	8,5	118	62	76	88
H4	F	183	28	321	30	1	0,9	0,7	0,5	0,3	0,5	3,9	-	132	60	134	77
H5	F	48	31	74	12	-	-	-	-	-	-	-	3,4	-	-	-	-
H6	F	38	33	41	18	0,3	-	-	-	-	-	-	-	98	30	71	63
H7	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H8	F	166	78	166	40	-	-	-	-	-	-	3,5	3,4	270	133	-	-
H9	F	150	27	91	21	0,2	-	0,1	-	0,1	-	4,6	-	-	-	-	-
H10	F	48	26	37,2	20	-	1	-	0,3	-	0,7	4,3	3,7	84,1	-	122,3	-
H11	F	111	25	120	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H12	F	44	20	50	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29	-	75
H13	F	-	22	-	10	-	0,7	-	0,1	-	0,6	-	3,7	-	25	-	-
H14	F	166	38	152	26	-	-	-	-	-	-	4,4	3,5	-	45	-	107
H15	F	23	10	50	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H16	M	-	13	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H17	M	62	18	31	22,8	-	0,6	-	0,3	-	0,3	-	7,9	-	-	-	-
H18	M	40	-	39	-	-	-	-	-	-	-	-	3,1	50	-	-	-
H19	M	105	28	115	21	1	0,6	-	-	-	-	3,9	-	-	-	-	-
H20	M	56	-	78	-	1,12	-	0,72	-	0,4	-	-	-	-	-	61	-
H21	M	157	33	187	34	1,1	-	-	-	-	-	4,15	-	-	-	66	48
H22	M	48	43	61	42	0,8	0,6	0,3	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-
H23	M	136	39	110	26	-	-	-	0,87	-	2,56	-	2,8	-	-	-	-
H24	M	31	35	14	26	3,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H25	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H26	M	30	65	26	48,3	0,15	2,9	0,9	0,93	0,6	1,97	3,7	-	-	-	165	113
H27	M	52	24	70	24,3	0,7	-	0,22	-	0,48	-	3,7	-	59	-	-	-
H28	M	104	115	80	62	-	-	-	-	-	-	-	-	72	-	-	-
H29	M	78	-	146	-	0,4	0,89	-	0,31	-	0,58	3,7	-	153	-	101	-
H30	M	154	24	232	16	0,94	-	0,46	-	0,48	-	-	-	-	-	-	-
H31	M	100	21	136	16	0,6	0,5	0,2	0,3	0,4	0,2	3,9	-	96	27	99	225
H32	M	-	43	-	-	0,9	-	0,6	-	0,3	-	4,3	-	-	-	57,2	-
H33	M	19	15	21	25	-	0,9	-	-	-	-	2,1	-	-	-	-	-
H34	M	115	-	177	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H35	M	56	-	73	-	0,54	-	0,27	-	0,27	-	4,29	-	98	-	102	-
H36	M	64	18	50	10	-	0,7	-	0,32	-	0,38	4	4,4	-	-	-	-
H37	M	76	32	132	37	0,87	0,89	0,37	0,33	0,5	0,56	3,4	4,3	96	-	-	-
H38	M	96	-	113	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-
H39	M	136	162	238	139	-	0,68	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H40	M	92	37	112,8	27	1	0,72	0,3	0,2	0,7	0,52	7,83	3,62	91	19	130	115
H41	M	67	-	119	-	1,18	-	0,24	-	0,94	-	-	-	-	-	-	-
H42	M	59	20,2	44,3	16,9	0,6	-	0,4	-	0,2	-	4,4	5	26,4	27	-	-
H43	M	33	32	40	41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H44	M	30	31	21	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H45	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Nota. Valores de referência: Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO): Homem < ou = 40 U/L; Mulher < ou = 33U/L. Transaminase

Glutâmico Pirúvica (TGP): Homem < ou = 58U/L; Mulher < ou = a 41U/L. Bilirrubina Direta (BD): Adultos: < ou = a 0,4 mg/dl. Bilirrubina Indireta (BI): Adultos: < ou = a 0,8 mg/dl. Bilirrubina Total (BT): de 0,3 a 1,2 mg/dL. Albumina: Adultos- de 3,7 a 5,2 g/dL. Gama- Glutamil Transferase (GGT): Homens: < a 73 U/L; Mulheres: < a 38 U/L. Fosfatase Alcalina (FA): Adultos: de 36 a 110 U/L. Fonte: Autores (2022).

O GGT foi outro marcador hepático que apresentou no Teste T um $p < 0,05$, evidenciando uma significância na sua redução, em que a média e o desvio padrão do pré-tratamento foram 118,77 e 74,49. Já no pós-tratamento, apresentaram como média 51,14 e um desvio padrão de 39,88.

3.2 Avaliação Clínica

A Tabela 4 apresenta a distribuição dos pacientes de acordo com a via de contaminação pelo vírus HCV e seus genótipos, bem como informações sobre o grau de fibrose dos pacientes.

Tabela 4 - Distribuição por sexo dos casos analisados de acordo com a via de contaminação, genótipo viral e grau de fibrose dos pacientes.

	Feminino		Masculino	
	N	%	N	%
Via de contaminação				
Hemotransusão	1	2,22	1	2,22
Sexual	5	11,11	11	24,44
Outra	3	6,67	1	2,22
Ignorado	0	0	1	2,22
NE	6	13,33	16	35,56
Total	15	33,33	30	66,67
Genótipo				
1	2	4,44	6	13,33
1A	2	4,44	1	2,22
1B	7	15,56	12	26,67
2	0	0	7	15,56
3	3	6,67	4	8,89
5	1	2,22	0	0
Total	15	33,33	30	66,67
Grau de Fibrose				
F1	0	0	1	2,22
F2	3	6,67	2	4,44
F3	2	4,44	1	2,22
F3/F4	2	4,44	3	6,67
F4	2	4,44	8	17,78
F4A2	0	0,00	1	2,22
NE	6	13,33	14	31,11
Total	15	33,32	30	66,66

Nota. Legenda: A e B são subtipos dos genótipos do HCV. F0 – Ausência; F1 – Fibrose portal sem septos; F2 – Poucos septos; F3 – Numerosos septos sem cirrose; F4 – Cirrose hepática; “A”: atividade necroinflamatória; 0= sem atividade, 1= atividade leve, 2= atividade moderada, 3= atividade severa; NE – Não esclarecido. Fonte: Autores (2022).

A via de contaminação mais prevalente foi a sexual, correspondendo a 24,44% (n = 11) de indivíduos do sexo masculino e 11,11% (n = 5) do sexo feminino. A hemotransfusão foi a causa de contaminação em 4,44% (n = 2) dos pacientes. Evidencia-se que as vias de contaminação descritas como “Outra” e “Ignorado” correspondem 11,11% (n = 5) da amostra analisada. Ademais, a forma de contaminação não se encontrava descrita em 48,89% (n = 22) dos prontuários.

Na análise do genótipo viral, constatou-se a prevalência dos tipos 1 e 1B, correspondendo a 17,77% (n = 8, 2 indivíduos do sexo feminino e 6 do sexo masculino) e 42,23% (n = 19, 7 indivíduos do sexo feminino e 12 do sexo masculino), respectivamente. Os genótipos 1A, 2, 3 e 5 estavam presentes na seguinte maneira: 6,66% (n = 3); 15,56% (n = 7); 15,56% (n = 7) e 2,22% (n = 1).

Avaliou-se também o grau de fibrose nos pacientes que compõem este estudo. Dos 45 prontuários analisados, 44,44% (n = 20) não possuíam registro sobre a existência de fibrose hepática ou do grau em que se encontrava a mesma, entretanto, dentre os prontuários que possuíam registro do grau de fibrose o que mais se destacou foi o F4 com 22,22% (n = 10) presente em 2 indivíduos do sexo feminino e em 8 do sexo masculino. De maneira geral, o sexo feminino quando comparado ao masculino apresentou menos indivíduos com fibrose, ou seja, havia algum grau de fibrose em 16 pacientes do sexo masculino (35,55%), enquanto que a fibrose foi identificada em 9 indivíduos do sexo feminino (19,99%).

A Tabela 5 indica as comorbidades presentes nos pacientes acometidos pelo HCV neste estudo. Verificou-se que do total de 45 pacientes, 31,11% (n=14) não relataram doenças concomitantes. Por outro lado, dentre os indivíduos que afirmaram comorbidades concomitantes à infecção pelo HCV, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) sem outras afecções estava presente em 15,56% (n = 7) do contingente total do estudo, seguido de Diabetes Mellitus (DM), com 6,67% (n = 3), como visualiza-se abaixo.

Tabela 5 - Distribuição dos casos analisados de acordo com as comorbidades apresentadas pelos pacientes.

Comorbidades	N	%
Dislipidemia	1	2,22
DM	3	6,67
DM + Cirrose Hepática + Miosite	1	2,22
DM + IC	1	2,22
Gastrite	2	4,44
HAS	7	15,56
HAS + Câncer de Mama + Osteoporose	1	2,22
HAS + Dispepsia	1	2,22
HAS + DM	3	6,67
HAS + DM + IC + DCV + Gastrite + Encefalopatia	1	2,22
HAS + DM + TB	1	2,22
HAS + DM + Tireoide + Depressão	1	2,22
HAS + DM + Tireoide + IRA	1	2,22
HAS + Doença Coronariana	1	2,22
HAS + IRC	1	2,22
HAS + Osteoporose + Artrose	1	2,22
HAS + Parkinson	1	2,22
Hipotireoidismo	1	2,22
Síndrome Miofascial + Tuberculose + Etilismo	1	2,22
Outras	1	2,22
NDA	14	31,11
Total	45	100

Nota. Legenda: IC – Insuficiência Cardíaca; DCV – Doença Cardiovascular; TB – Tuberculose; IRC – Insuficiência Renal Crônica; NDA – Nenhuma das anteriores. Fonte: Autores (2022).

A Tabela 6 apresenta dados clínicos com os sintomas referidos no pré e pós-tratamento dos pacientes com hepatite C que completaram a terapêutica com as novas DAAS.

Tabela 6 - Sintomas e sinais clínicos apresentados pelos pacientes com hepatite C pré e pós-tratamento com as novas DAAS.

Sintomas	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Aumento/redução
Assintomático	21	27	↑ 28,5%
Astenia	7	5	↓ 28,5%
Tontura	7	1	↓ 85,7%
Cefaleia	4	1	↓ 75%
Parestesia	2	3	↑ 50%
Insônia	1	1	-
Febre	1	0	↓ 100%
Enjoo	3	2	↓ 33,3%
Mialgia	2	0	↓ 100%
Mal-estar	7	0	↓ 100%
Pirose	3	0	↓ 100%
Dor abdominal	9	4	↓ 55,5%
Desconforto gástrico	5	2	↓ 60%
Vômito	1	1	-
Diarreia	3	0	↓ 100%
Constipação	1	1	-
Hematêmese	2	0	↓ 100%
Enterorragia	2	1	↓ 50%
Hepatoesplenomegalia	3	0	↓ 100%
Abdome globoso/inchado	6	3	↓ 50%
Equimose	1	0	↓ 100%
Inapetência	3	1	↓ 66,6%
Edema nos membros	1	1	-
Perda ponderal	1	0	↓ 100%
Oftalmológico	1	0	↓ 100%
Sangramentos	1	0	↓ 100%
Dor Muscular	1	1	-

Fonte: Autores (2022).

No pré-tratamento, 46,67% (n=21) dos pacientes estavam assintomáticos, porém, 53,33% (n=24) indivíduos restantes da amostra manifestaram um ou mais sintomas. No pós-tratamento, 60% dos pacientes (n = 27) estavam assintomáticos, enquanto que 40% dos indivíduos (n = 18) ainda tinham queixas sintomatológicas. Nesse contexto, o número de pacientes assintomáticos elevou após o término do uso das novas DAAS, demonstrando um aumento de 28,5% de indivíduos sem queixas quando se compara o pré e pós-tratamento.

No que concerne aos pacientes sintomáticos, no pré-tratamento, a dor abdominal foi o sintoma prevalente, atingindo 9 pacientes, seguido de astenia, tontura e mal-estar, cada um afetando 7 indivíduos. Já no pós-tratamento, ao analisar a clínica, observou-se redução das queixas apresentadas pelos pacientes durante as consultas. Manifestações clínicas como febre, mialgia, mal-estar, pirose, diarreia, hematêmese, hepatoesplenomegalia, equimose, perda ponderal, sintomas oftalmológicos e sangramentos apresentaram redução de 100% cada uma. Entretanto, dentre os sintomas que permaneceram no pós-tratamento, sobressaem-se astenia (n = 5) e dor abdominal (n = 4). Todavia, ainda sim apresentaram redução de 28,5% e 55,5%, respectivamente, quando comparadas ao pré-tratamento.

Quando se compara a clínica pré e pós-tratamento, percebe-se de maneira geral, nítida redução na maioria dos sintomas. As queixas de insônia, vômito, constipação, edema nos membros e dor muscular não sofreram alteração. O único sintoma que sofreu elevação (50%) no pós-tratamento foi a parestesia manifestada por um paciente que não tinha essa queixa no pré-tratamento.

4. Discussão

Desde 2011, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções informa que os pacientes portadores de HCV devem ser submetidos a uma avaliação inicial rigorosa, com anamnese e exame físico detalhados, bem como exames complementares a fim de acompanhar o progresso, a efetividade do tratamento e o surgimento de efeitos colaterais. O acompanhamento laboratorial mínimo deve ser através de hemograma, plaquetas, TGO, TGP, fosfatase alcalina, GGT, bilirrubinas, além do tempo de protrombina. No presente estudo, percebeu-se o cumprimento dessa diretriz quanto ao acompanhamento mínimo laboratorial, entretanto, com falha no tempo de protrombina visto que não era um exame de rotina solicitado nos prontuários avaliados (Brasil, 2011; 2015).

Os resultados deste estudo evidenciaram que no pós-tratamento com as DAAS de segunda geração (sofosbuvir, daclatasvir e o simeprevir), houve uma redução na hemoglobina, entretanto, não chegando a níveis de anemia grave (Hb: <7g/dl), evento comum que ocorria com uso das DAAS de primeira geração (boceprevir e o telaprevir), conforme evidenciado por Teixeira (2017), no qual a anemia foi um achado em mais de 90% da amostra após o tratamento com esses medicamentos. Nesse sentido, McHutchison et al. (2009) obtiveram uma redução média da hemoglobina de 0,5-1,0 g/dL, em relação ao grupo controle, em pacientes que receberam telaprevir.

O estudo de Cursino (2019) encontrou anemia em 45,9% (n=191) dos pacientes, sendo mais frequente nos pacientes que tiveram como esquema de tratamento as DAAS de segunda geração em associação com a Ribavirina. Quando se tratou de anemia grave, apenas 1,7% (n=7) pacientes do total evoluíram para esse quadro, independente do uso dos medicamentos e associações das DAAS. Enfatiza-se que a ribavirina, pela sua farmacologia, causa anemia hemolítica, então, se o esquema terapêutico estiver associado a esse fármaco, mesmo com as novas drogas de segunda geração, deve-se ter maior atenção ao hemograma desse paciente, já que esse efeito adverso dessa droga é totalmente dose dependente (Brasil, 2019; Ribeiro, 2015).

Quanto à contagem de leucócitos, neste estudo, foi observado que tanto no pré quanto no pós-tratamento, os valores de leucopenia foram os mesmos, representando 18,18%(n=6) dos 33 pacientes, mostrando assim, que as novas DAAs de segunda geração não alteraram essa série branca como ocorria comumente nos tratamentos anteriores. Tal afirmação corrobora com os estudos randomizados, avaliados por Teixeira (2017), em que a leucopenia foi o segundo maior evento presente, representando 93,2% e 96,1% dos casos, em que se usou as DAAs de primeira geração, telaprevir e boceprevir respectivamente. Outro estudo que avalia tratamento anteriores da Hepatite C, Gonçalves et. al (2012), com o uso de interferon e ribavirina, em terapia combinada, revela que algumas das principais discrasias sanguíneas observadas foram leucopenia (4,4%) e neutropenia (3,7%) nos pacientes observados na pesquisa.

No pós-tratamento, a plaquetopenia foi observada em 35,29% da amostra analisada. Ao se comparar com estudos de tratamentos anteriores, como o de Carneiro (2017) que evidenciou plaquetopenia em 38,2% no tratamento com telaprevir e 40,00% com o boceprevir, ambos medicamentos de primeira geração e o de Moreno (2017), que evidenciou redução das plaquetas em 58,3% dos pacientes, após o uso das drogas ribavirina e alfapeginterferona, percebe-se que o uso das DAAs de segunda geração geraram um percentual menor de plaquetopenia.

Destaca-se que para o diagnóstico e avaliação de qualquer paciente suspeito de hepatite viral, normalmente, também é realizada a dosagem das transaminases – enzimas encontradas mais abundantemente nos hepatócitos. Os níveis aumentados dessas enzimas na circulação sanguínea são correlacionados com lesão hepatocelular. Entre elas, a elevação de TGP (ALT) está relacionada de maneira intrínseca com a infecção do HCV, em particular, nos pacientes que apresentam a hepatite crônica, todavia pode estar dentro da normalidade, não sendo levado em conta como padrão para diagnóstico, apenas de acompanhamento do processo virológico. A evolução da doença, nesses casos, com valores normais de TGP são geralmente brandas (Puoti, 2004; Brasil 2019). Na dissertação de Azevedo (2018), viu-se a redução das médias de TGO e TGP no pós-tratamento com as novas DAAs e o mesmo foi constatado nesta análise.

Quando se trata dos outros exames laboratoriais, percebeu-se que GGT, albumina, bilirrubinas totais e fosfatase alcalina apresentaram como média no pré-tratamento os seguintes dados, respectivamente: 118,77UI/L; 4,54g/dL; 0,71mg/dL; 105,85 U/L e no pós-tratamento, na mesma ordem: 51,14UI/L; 3,98g/dL; 0,95 mg/dL; 104,14U/L. Esses dados estão em conformidade com o estudo de Azevedo (2018), em que encontrou valores no pré-tratamento nos exames de albumina, bilirrubina total e GGT, respectivamente: 3,9 g/dL; 1,0 mg/dL e 103 U/L e pós 4,3 g/dL; 0,8 mg/dL; 39,8 UI/L. Neste trabalho, os dados apresentaram estabilidade nesses parâmetros, sem grandes alterações.

Os exames bioquímicos supracitados possuem grande relevância, pois são usados para acompanhamento, manutenção de terapêutica, progressão do tratamento, além de tornarem-se critérios para suspensão do tratamento como: elevação das aminotransferases em níveis dez vezes acima do limite superior da normalidade; infecção bacteriana grave (leucocitose), sepse, descompensação hepática, entre outros (Brasil, 2019).

De acordo com Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (2021), o número de casos de hepatite C é superior em homens. Além disso, quanto à provável via de infecção, o Boletim afirma que em 56,9% dos casos notificados não há esta informação. Esses dados corroboram com o presente estudo, uma vez que, havia ausência desta informação em 48,89% dos prontuários. No entanto, existe uma discrepância, quando se compara os dados notificados a respeito da via de transmissão, pois a tendência nacional de contaminação é através do uso de drogas e a desta pesquisa é a via sexual (Brasil, 2021).

Os genótipos prevalentes foram 1 (17,77%) e 3 (15,56%), condizente com realidade nacional, estando o genótipo 3 associado à forma agressiva da infecção (Brasil, 2019; Lobato et al., 2019). Entretanto, o subgenótipo 1B foi identificado em 42,23% dos pacientes. Nesse sentido, um estudo realizado por Castro et al. (2020), no Pará, demonstraram a predominância desse subgenótipo, ademais, Messina et al. (2015), realizaram um estudo, no qual, denotaram a distribuição global da prevalência do subgenótipo 1B e genótipo 3, quando especificado durante o diagnóstico.

Nos estudos de Amaral, Rodrigues e Queiroz (2014) e Azevedo (2018), Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial Sistêmica foram as comorbidades mais frequentes entre os portadores de HCV. Outro achado dos trabalhos citados anteriormente foi a presença de fibrose F4 na maioria dos indivíduos das amostras avaliadas tal como neste trabalho. Além disso, ainda há outra similaridade com Amaral, Rodrigues e Queiroz (2014) que é o fato de a maior parte dos indivíduos que tem fibrose F4 serem do sexo masculino. Essa progressão da fibrose pode estar relacionada tanto ao quadro inespecífico que retarda o diagnóstico quanto pela situação de vulnerabilidade social, no qual, o indivíduo não tem acesso adequado à rede de saúde, possibilitando a progressão da doença e um pior prognóstico (Amaral et al., 2014; Timóteo et al., 2020).

A dor abdominal, a astenia, a tontura e o mal-estar foram os sintomas mais declarados entre os pacientes antes do início do tratamento e essa sintomatologia apesar de inespecífica é bem documentada na literatura (Modi e Liang, 2008; Silva, 2012). Em contrapartida, não foi encontrado registro em artigos para discutir a clínica pós-tratamento, na qual, houve redução nítida das queixas relatadas.

5. Conclusão

Neste estudo evidencia-se que as DAAS de segunda geração apresentaram maior eficiência na redução dos casos de anemias graves, plaquetopenia e leucopenia quando comparadas aos medicamentos utilizados como terapêuticas anteriores. Além disso, quando o esquema terapêutico é associado à ribavirina, deve-se ter maior cautela com os valores de hemoglobina dos pacientes, pois esse fármaco pode causar anemia hemolítica, especialmente.

Outro achado da pesquisa foi o impacto das novas DAAS na diminuição dos valores das enzimas hepáticas (TGO, TGP), evidenciando menor destruição dos hepatócitos. Por sua vez, o predomínio da via de contaminação ser sexual diverge de outros estudos já publicados, sobretudo da tendência nacional de contaminação cuja via é o uso de drogas. Ademais, observou-

se na amostra estudada que o genótipo 1B foi o mais prevalente, o grau de fibrose F4 foi mais presente em homens, as principais comorbidades pré-existente foram HAS e DM e houve uma diminuição dos sintomas no pós-tratamento.

Importante ressaltar que este estudo possui limitações devido a informações incompletas tanto sobre a evolução laboratorial quanto sobre a clínica dos pacientes selecionados em virtude de falhas e de uma não padronização no preenchimento adequado dos prontuários, dificultando a obtenção de dados mais fidedignos.

Por fim, é necessária a produção de trabalhos e publicações que comparem e destaquem a evolução laboratorial e clínica da hepatite C no pré e pós-tratamento, incentivando a continuidade de estudos relacionados à clínica de pacientes com HCV com ênfase no pós-tratamento com as novas DAAS, especialmente, na região Norte do Brasil, uma vez que se tem escassez de produção científica nesse eixo.

Referências

- Amaral, T. L. M., Rodrigues, A. U. & Queiroz, M. M.C. (2014). Perfil clínico e epidemiológico da hepatite C em Rio Branco, Acre, Brasil. *Revista Saúde.Com*, 10(1), 64-79. <https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/283/227>
- Azevedo, D. A. F. (2018). *Tratamento de hepatite C crônica com drogas antivirais de ação direta de segunda geração: Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir-Resposta virológica sustentada no ambulatório de doenças do fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle*. Monografia (Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais) – UFRJ/ Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. <http://www.repositorio-bc.unirio.br:8080/xmlui/handle/unirio/12652>
- Borba, H. H. L. (2017). *Estudo observacional e farmacoeconômico dos inibidores de protease boceprevir e telaprevir e meta-análise em rede da eficácia dos agentes antivirais de ação direta para o tratamento da hepatite C crônica*. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. UFPR/ Curitiba, Paraná. <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/49156>
- Brasil, (2021). Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: hepatites virais 2021. Vol. Número esp. 2021. <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/julho/26/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021>.
- Brasil, (2019). Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília. https://socgastro.org.br/novo/wp-content/uploads/2021/01/protocolo_de_hepatite_c_2019.pdf.
- Brasil, (2018). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções 2018. Brasília. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/pcdt_hepatitec_e_coinfeccoes_2018.pdf
- Brasil, (2015). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfeções. Brasília – DF. https://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_hepatite_co_coinfeccoes.pdf
- Brasil, (2012). Ministério da Saúde. Inibidores de protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da hepatite crônica C. Brasília. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875621/boceprevir_telaprevir_final.pdf
- Brasil, (2011). Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília. https://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfeccoes.pdf
- Buriol, A. C. S. (2007). *Análise de marcadores laboratoriais utilizados no diagnóstico do vírus da hepatite C (HCV) em pacientes hemodialisados de Porto Alegre – RS*. Monografia (Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Genético e Molecular) – ULBRA – Rio Grande do Sul. <http://www.dominiopublico.gov.br/download/texto/cp037323.PDF>
- Carneiro, J. M. M. (2017). *Avaliação da terapia tripla para tratamento da hepatite c crônica utilizando boceprevir e telaprevir*. Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica – UFBA – Salvador. <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/26714>
- Castro, G. L. C., Amorós, E. da G. S., Araújo, M. S. M. de, Conde, S. R. S. da S., & Vallinoto, A. C. R. (2020). Hepatitis C virus genotypes and associated risk factors in the state of Pará, Northern Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 24(4), 304–309. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.06.010>
- Chowdhury, A. B., & Mehta, K. J. (2022). Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clinical and Experimental Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00799-z>
- Cursino, C. N. (2019). *Fatores associados à segurança no tratamento com antivirais de ação direta em pacientes com hepatite C crônica*. Monografia (Mestrado Profissional em Administração e Gestão da Assistência Farmacêutica) – UFF – Rio de Janeiro. <https://app.uff.br/riuff/handle/1/10723>
- Duarte, G., Pezzuto, P., Barros, T. D., Junior, G. M., & Martínez-Espinosa, F. E. (2021). Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30(esp1), e2020834. <https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100016.esp1>
- Gonçalves, C. B. T., Amaral, K. M., Sander, G.B., Martins, N.L.C., Pereira, L. & Picon, P.D. (2012). Effectiveness of alpha interferon (+ ribavirin) in the treatment of chronic viral hepatitis C genotypes 2 and 3 in a Brazilian sample. *Arquivos de Gastroenterologia*, 49 (2), 150-156. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032012000200010>
- Lobato, C., Codes, L., Silva, G. F., Souza, A., Coelho, H., Pedrosa, M., Parise, E. R., Lima, L., Borba, L. A., Evangelista, A. S., Rezende, R., Cheinquer, H., Kuniyoshi, A., Aires, R. S., Quintela, E., Mendes, L., Nascimento, F., Medeiros Filho, J., Ferraz, M., Abdala, E., ... Members of the Brazilian Real-Life Study

- about HCV treatment (2019). Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: A real-world study from Brazil. *Annals of hepatology*, 18(6), 849–854. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.08.001>
- Klein, C. H.; Bloch, K. V. (2009). *Estudos seccionais. Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu.
- McHutchison, J. G., Everson, G. T., Gordon, S. C., Jacobson, I. M., Sulkowski, M., Kauffman, R., McNair, L., Alam, J., Muir, A. J., & PROVE1 Study Team (2009). Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*, 360(18), 1827–1838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806104>
- Messina, J. P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G. S., Pybus, O. G., & Barnes, E. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 61(1), 77–87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>
- Modi, A. A., & Liang, T. J. (2008). Hepatitis C: a clinical review. *Oral diseases*, 14(1), 10–14. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01419.x>
- Moreno, R.L.S. (2017). *Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C tratados com Alfaceginterferona e Ribavirina*. Academia de Ciência e Tecnologia. Biblioteca digital – Microbiologia – Hepatites virais e outras viroses. https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/microbiologia/hepatites_outras_viroses/30-Alteracoes-hematologicas-em-pacientes-infectados-pelo-virus-da-hepatite-C....pdf
- Neto, F. das C. B., Souza, M. G. L. de, Novaes, I. C. do R. B., Silveira, V. S. da, Nunes, M. P., Miranda, G. C. B. M., Moia, L. de J. M. P., Barbosa, M. S. de B., & Miranda, E. C. B. M. (2020). Efetividade do tratamento com drogas antivirais de ação direta em pacientes com hepatite C atendidos em um centro de referência no estado do Pará, Brasil, de 2017 a 2019. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 11(0), e202000468. Epub 20 de agosto de 2020. <https://dx.doi.org/10.5123/s2176-6223202000468>
- OMS, (2022a). Organização Mundial da Saúde. Hepatitis C. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Atualizado em 24 de junho de 2022. Acessado em: 14 de setembro de 2022.
- OMS, (2022b). Orientações atualizadas sobre infecção por hepatite C – com novas recomendações sobre tratamento de adolescentes e crianças, prestação de serviços e diagnósticos simplificados. <https://www.who.int/news/item/24-06-2022-WHO-publishes-updated-guidance-on-hepatitis-C-infection>. Acessado em: 15 de setembro de 2022.
- Passos, A. D. C. (2006). Hepatite C: aspectos críticos de uma epidemia silenciosa – Resenhas book reviews. *Cadernos de Saúde Pública*. 2006, 22 (8),1764-1765. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000800028>
- Puoti, C. (2004). HCV carriers with persistently normal ALT Levels: not too much healthy, not true patients. *Romanian journal of gastroenterology*, 13(4), 329–332.
- Ribeiro, I.G. (2015). *Aspectos clínicos-laboratoriais, perfil de quimiocinas e micropartículas circulantes em pacientes portadores da infecção crônica pelo VHC antes e durante a terapia tripla*. Monografia (Mestrado em Ciências da Saúde) – Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz – Minas Gerais. https://www.cpqqr.fiocruz.br/texto-completo/D_155.pdf
- Silva, A. L., Vitorino, R. R., Esperidião-Antonio, V., Santos, E. T., Santana, L. A., Henriques, B.D., & Gomes, A. P. (2012). Hepatites virais: B, C e D: atualização/Viral hepatitis: B, C and D: an update. *Revista da Sociedade Brasileira Clínica Médica*, 10(3), 206–18. <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n3/a2889.pdf>
- Silva, C.M., Vianna, S.P., Soraes, M.C.P., Amaral, I.S.A & Moia, L.J.M.P. (2014). Avaliação do hemograma em pacientes tratados para hepatite C. *Revista Paraense de Medicina*. 28 (2), 9-13. <http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2014/v28n2/a4244.pdf>
- Smith, D. B., Bukh, J., Kuiken, C., Muerhoff, A. S., Rice, C. M., Stapleton, J. T., & Simmonds, P. (2014). Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 59(1), 318–327. <https://doi.org/10.1002/hep.26744>
- Strauss, E. (2018). Chronic hepatitis C is still a problem for the public health care system in Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55(4), 321–323. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-90>
- Strauss, E. (2001). Hepatite C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 34(1), 69-82. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000100011>
- Teixeira, E. (2011). *As três metodologias: acadêmica, da ciência e da pesquisa*. Rio de Janeiro: Vozes.
- Teixeira, M. R. (2017). *Análise da segurança e efetividade do tratamento da hepatite C crônica com inibidores de protease telaprevir e boceprevir em um centro de referência*. Monografia (Pós-graduação em farmácia) – UFSC/ Florianópolis, Santa Catarina. <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/176797>
- Teixeira, R., Martins Filho, O. A & Oliveira, G. C. (2005). *Hepatite C: aspectos críticos de uma epidemia silenciosa*. Belo Horizonte: COOPMED/Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.
- Timóteo, M.V.F., Araújo, F.J.R., Martins, K.C.P., Silva, H.R., Silva Neto, G.A., Pereira, R.A.C., Paulino, J.S., Pessoa, G.T., Alvino, V.S., & Costa, R.H.F. (2020). Perfil epidemiológico das hepatites virais no Brasil. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 9 (6), e29963231. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i6.3231>
- Vicentim, J. M. & Beretta, A. L. R. Z. (2019). Hepatite C e as novas estratégias de tratamento: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 51(3),185-190. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201900764>
- Westbrook, R. H., & Dusheiko, G. (2014). Natural history of hepatitis C. *Journal of hepatology*, 61(1 Suppl), S58–S68. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>