

Hepatite C: revisão dos medicamentos utilizados no tratamento

Hepatitis C: review of the drugs used for treatment

Cássio Marques Perlin¹, Anderson Dillmann Groto², Gustavo Olivo Perlin³,
Mayara Angélica Bolson Salamanca⁴

Perlin CM, Groto AD, Perlin GO, Salamanca MAB. Hepatite C: revisão dos medicamentos utilizados no tratamento / *Hepatitis C: review of the drugs used for treatment*. Rev Med (São Paulo). 2019 set.-out.;98(5):341-8.

RESUMO: O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre os fármacos utilizados para o tratamento da hepatite C desde a descoberta do vírus, em 1989. Para atingir esse objetivo, foi realizada uma pesquisa nas bases Medline e SciELO, utilizando o termos “hepatite C”, “tratamento”, “livre de interferon”, “revisão” e “ensaio clínico”. Este trabalho apresenta uma revisão das características gerais da hepatite C juntamente com sua epidemiologia e diagnóstico. Durante muito tempo, a única opção disponível para o tratamento da hepatite C foi o interferon. Esta droga não mostrou boa eficácia e seu uso foi minimizado com o surgimento de novos regimes sem interferon que aumentaram a taxa de sucesso para algo em torno de 95%. Tais medicamentos permitiram o alcance real da cura do vírus, embora estejam disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, são tratamentos caros que restringem o acesso a grande parte da população infectada.

Descritores: Hepatite C/terapia; Hepatite C/diagnóstico; Hepatite C/tratamento farmacológico; Interferons; Literatura de revisão como assunto.

ABSTRACT: The objective of this work was to conduct a review of the literature on the drugs used for treatments of the hepatitis C since the discovery of the virus in 1989. In order to reach this goal a search was made at the bases Medline and SciELO using the terms “*hepatitis C*”, “*treatment*”, “*interferon-free*”, “*review*” and “*clinical trial*”. This work presents a review of the general characteristics of hepatitis C together with its epidemiology and diagnosis. For a long time, the only option available for the treatment of hepatitis C was interferon. This drug did not show good efficacy and its use was minimized with the emergence of new interferon-free regimens that increased the success rate to somewhere around 95%. Such drugs have allowed the actual reach of virus cure, although they are available in Brazilian Single Health System (SUS), they are expensive treatments that restrict access to much of the infected population.

Keywords: Hepatitis C/therapy; Hepatitis C/diagnosis; Hepatitis C/drug therapy; Interferons; Review literature as topic.

1. Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Mato Grosso do Sul-UFMS; Mestrado em Assistência Farmacêutica e Acadêmico do curso de Medicina pela Universidade Federal do Paraná - UFPR. <https://orcid.org/0000-0003-2651-7588>. Email: mperlin.cassio@gmail.com.
 2. Acadêmico do curso de Medicina pela Universidade Federal do Paraná - UFPR. <https://orcid.org/0000-0002-9028-4371>. Email: andersongr01@gmail.com.
 3. Graduação em Medicina Veterinária e Mestrado em Ciência Animal pela Universidade Paranaense - UNIPAR; Fiscal Estadual de Defesa Agropecuária e Florestal do Governo do Estado do Mato Grosso, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-7291-6910>. Email: gustavoperlin@gmail.com.
 4. Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Assis Gurgacz - FAG; Mestrado em Ensino nas Ciências da Saúde pela Faculdade Pequeno Príncipe - FPP; Médica do Programa Saúde da Família na Prefeitura de Toledo, Paraná; Docente do curso de Medicina na Universidade Federal do Paraná - UFPR. <https://orcid.org/0000-0003-2074-734X>. Email: mayara_angelica@hotmail.com.
- Endereço para correspondência:** Cássio Marques Perlin. Rodovia PR-182, s/n, km 320/321- BIOPARK. CEP: 85919-899. Email: perlin@ufpr.br.

INTRODUÇÃO

As hepatites virais são doenças infecciosas transmissíveis que devido à sua alta mortalidade, constituem atualmente um importante problema de saúde pública. Entre as hepatites virais, encontra-se a hepatite C que em função da sua gravidade, é hoje a causa mais comum de indicação para transplante hepático. Trata-se de uma doença com evolução lenta, mas com alta taxa de cronicidade tornando-a potencialmente fatal, em comparação com os diferentes tipos de hepatites virais¹⁻³.

Atualmente existem cerca de 170 milhões de pessoas cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite C (VHC) e com grande possibilidade de desenvolverem cirrose ou carcinoma hepatocelular (CHC). Infelizmente, todo ano as doenças hepáticas acabam ceifando a vida de aproximadamente 350.000 pessoas^{4,5}.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliográfico narrativo e exploratório. Uma pesquisa no banco de dados SciELO e Medline usando os termos “hepatitis C”, “treatment”, “interferon-free”, “systematic review” e “clinical trial” foi realizada até a data de 12 de fevereiro de 2018 considerando estudos originais e de revisões. No total, foram identificados 172 artigos a partir dos critérios de busca definidos. Desse total, 2 revisores selecionaram inicialmente tais artigos restando 117 para leitura e extração de informações. Por fim, para compor esse estudo foram utilizados somente 60 artigos.

REVISÃO DA LITERATURA

As hepatites virais

O primeiro relato disponível na literatura científica, que pode mesmo que indiretamente ter relação com a hepatite, pode ser encontrado em manuscritos da literatura chinesa datados há cerca de cinco mil anos e que fazem referência ao aparecimento de icterícia em sua população. O termo hepatite em si, só foi introduzido no século XVII por Bianchi, no seu trabalho científico denominado “*Historia hepática sem thoriaet práxis omniusmorborum hepatitis et bilis*” publicado em 1725⁷. Somente em 1989, após pesquisas envolvendo a área de biologia celular, Choo et al.⁶¹ identificaram então, o genoma de um suposto agente viral responsável por 90% das hepatites pós-transfusionais não A e não B, a qual denominaram de vírus da hepatite C, com características próprias que o diferencia dos demais vírus hepatotrópicos⁶⁻⁸.

Entre os tipos de vírus hepáticos mais conhecidos, podemos citar o vírus da hepatite A (VHA), E (VHE), B (VHB), C (VHC), D (VHD), sendo o dois primeiros

transmitido por via oral/fecal e os outros por via parenteral^{9,10}.

A hepatite C

A hepatite C foi durante anos, uma doença órfã de um agente etiológico. Não se tinha conhecimento do agente causador das hepatites pós transfusionais não A e não B permanecendo dessa forma, uma dúvida entre os pesquisadores da época. A compreensão desse mistério veio somente na década de 80 quando em 1989 Choo et al.⁶¹ classificaram o então vírus da hepatite C, como pertencente à família *Flaviviridae* e gênero *Hepacivirus* cuja transmissão se dá via sangue e hemoderivados¹¹.

O VHC tem como estrutura genômica o RNA, e codifica uma poliproteína com aproximadamente três mil aminoácidos, que dá origem a proteína do capsídeo (C), duas proteínas do envelope (E1 e E2) e a outras proteínas não estruturais (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B). Apresenta aproximadamente 11 genótipos e por volta de 80 subtipos, e, diante dessa variabilidade genômica atrelada a alta taxa de mutação viral a população infectada pelo vírus é extremamente heterogênea, o que facilita a sobrevivência viral perante os ataques do sistema imune do hospedeiro^{3,12-15}.

Caracterizam-se estágios da doença um período agudo e crônico. No estágio agudo, muitos pacientes são assintomáticos apesar da elevada quantidade de RNA viral circulante nos seis primeiros meses de infecção. No entanto, muitos experimentam sintomas como febre, fadiga, mal estar, anorexia, náusea, urina escura e olhos amarelados. Tais sintomas podem aparecer de 3 a 12 semanas após a infecção³.

Cerca de 85% dos pacientes agudizados evoluem para o estado crônico, no qual são verificadas as principais manifestações da doença, decorrentes de uma inflamação crônica no fígado que resulta em fibrose e pode progredir para a cirrose dentro de 20 anos, que se descompensada há perda funcional das funções hepáticas com piora do prognóstico sendo a principal alternativa o transplante hepático^{16,17}.

Muitas vezes os pacientes com cirrose desenvolvem carcinoma hepatocelular que leva a óbito cerca de 20% dos pacientes acometidos. Outro fato importante, é que além de trazer diversas injúrias ao fígado, a hepatite C acarreta diversos transtornos sistêmicos tais como: crioglobulinemia, crônica estimulação de linfócitos, Síndrome de Sjogren, lúpus eritematoso, resistência à insulina e diabetes mellitus além de uma série de alterações reumatológicas, dermatológicas e endócrinas¹⁸⁻²¹.

Distribuição geográfica do vírus

Apesar da hepatite C ser considerada uma pandemia, sua distribuição geográfica é heterogênea. Em países com

uma economia mais desenvolvida, a prevalência do VHC é baixa com cerca de 2% entre a população adulta, enquanto que nos países menos desenvolvidos esta taxa encontra-se em torno de 10%. Entre os países com maior prevalência estão aqueles localizados na Ásia e Mediterrâneo Oriental, na África e no Pacífico Ocidental; áreas com menor prevalência englobam a América do Norte, Oeste Europeu e Austrália⁵.

Assim como a prevalência, a distribuição do genótipo varia ao redor do mundo. Entre os 6 genótipos identificados¹⁻⁶, o genótipo 1 é o mais prevalente. Responsável por cerca de 50% do total das infecções, é também o tipo mais difícil de atingir a cura ou remissão com o padrão de tratamento com interferon peguilado (IFNpeg) associado a Ribavirina (RBV)^{22,23}.

Em relação aos subtipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a todos são encontrados no Brasil, Europa ocidental e Estados Unidos. O genótipo 3 é mais comum na Índia, Bangladesh e outras partes da Ásia. No norte da África e no Oriente Médio (principalmente Egito), há a predominância do genótipo 4. Por último, os genótipos 5 e 6 são encontrados em regiões da África do Sul e Ásia respectivamente^{11,24}.

Transmissão e Diagnóstico

Diversos trabalhos^{1,2,4,25} apontam que os principais fatores de risco para contaminação incluem transfusões de sangue e hemoderivados, usuários de drogas injetáveis, hemodiálise, exposição ocupacional ao sangue, pessoas com múltiplos parceiros sexuais, nascidos de mãe VHC positivo e transmissão perinatal. Alguns procedimentos como tatuagens, piercings, acupuntura e compartilhamento de objetos de higiene pessoal também podem ser vias de contaminação importantes²⁵.

Já em relação ao diagnóstico da hepatite C, pode-se dizer que é realizado mediante dois tipos de ensaios: diretos e indiretos. Ensaios indiretos são usados para detecção de anticorpos anti-VHC, já os ensaios diretos são utilizados para verificar a presença de RNA viral em amostras de soro utilizando principalmente a técnica de PCR (*polimerase chain reaction*)^{26,27}.

Tratamento até 2011

Entre as doenças crônicas, tivemos com os novos medicamentos disponíveis, a possibilidade de atingir a cura para a hepatite C. No entanto, alguns efeitos colaterais eram importantes e graves além de não impactar na progressão da doença hepática em fase terminal para carcinoma hepatocelular²⁸.

Em tese, o objetivo do tratamento antiviral é o alcance da resposta virológica sustentada (RVS) definida como RNA antiviral indetectável 12 semanas após o término do tratamento. Assim, levando em conta esse parâmetro, os pacientes são geralmente considerados curados quando

alcançam a RVS. Estes pacientes têm uma melhora no prognóstico com prevenção da morbimortalidade relacionada à cirrose e um melhor resultado histológico com redução de 30% na mortalidade por todas as causas. Cabe lembrar que alguns fatores próprios do hospedeiro tais como idade maior que 40 anos, indivíduos do sexo masculino e raça são limitantes no alcance da RVS²⁹⁻³².

Mesmo antes da descoberta do VHC, a hepatite não A e não B era tratada com o interferon alfa, descoberto nos Estados Unidos em 1992. Este medicamento tinha uma eficácia entre 5-20% com efeitos relevantes sobre as transaminases séricas e na RVS. Os pacientes tinham que tomar três injeções semanais com padrão de tratamento entre 24 a 48 semanas e os resultados não eram satisfatórios. Interessante observar que na época o alcance da RVS com IFN reduziu muito a incidência de carcinoma hepatocelular. No entanto, sua eficácia e segurança não eram satisfatórias além de falhas no tratamento e pacientes que não o toleravam bem^{14,33}.

Tendo em vista os problemas relacionados ao uso do interferon alfa, no ano de 2001 houve uma modificação em sua estrutura, na qual foi adicionado uma molécula de polietilenoglicol dando origem ao interferon peguilado (IFNpeg). Houve dessa forma, uma otimização farmacocinética que possibilitou concentrações séricas mais elevadas e mais duradouras que agiam com pressão constante sobre o vírus. Além disso, possibilitou a administração de apenas uma injeção semanalmente³⁴⁻³⁶.

Os interferons são um grupo de proteínas naturalmente produzidas no organismo com função imunorreguladora. Em mamíferos verifica-se que há mais de dez espécies de interferons com atividade antiviral. Eles são classificados em 3 grupos: tipo I, tipo II e tipo III. Os interferons tipo I compreendem os interferons-alfa e interferon-beta. O tipo II possui apenas um representante o interferon gama e os representantes do tipo 3 compreendem os interferons lambda (1, 2 e 3) frequentemente apresentados sob a forma de IL29, IL28A, IL28B, respectivamente^{37,38}.

Diante de uma infecção viral, os interferons são produzidos por determinadas células e inibem a síntese de DNA e RNA. Em pacientes com hepatite C, por exemplo, centenas de genes estimuladores de interferons são expressos nos hepatócitos. Assim, essa resposta inata permite uma redução da carga viral de VHC, o que pode resultar em maior efetividade dos linfócitos CD4 e CD8³⁹.

Entender esse mecanismo de defesa via interferon é de fundamental importância pois na hepatite C, pacientes portadores do genótipo favorável IL28B em homozigose para o alelo rs12979860 (genótipo CC) são mais propensos a alcançar a resposta virológica sustentada com o tratamento IFNpeg/RBV (cerca de 69%) do que pacientes em heterozigose (CT) ou em homozigose para o alelo rs8099917 (genótipo TT)^{34,40-43}.

É importante ter em mente que o tratamento

disponível para a hepatite C até 2011, seguia a combinação de IFNpeg2a/2b associado a Ribavirina administrados durante 24 semanas (para o genótipo 2 e 3) ou 48 semanas (para o genótipo 1 e 4) baseando-se na resposta virológica sustentada na 4ª e na 12ª semana. Essa terapia, entretanto, alcançava uma RVS de apenas 50% dos pacientes infectados pelo genótipo 1, além de ter contraindicações importantes como doença hepática descompensada, problemas renais e cardiovasculares. Vale ressaltar que o sucesso desse tratamento é dependente do genótipo, carga viral e do tipo de genótipo de IL28B do hospedeiro (se CC, CT ou TT)^{14,35,44-46}.

Ainda em 2011, houve um incremento na terapia antiviral da hepatite C com o surgimento de uma nova classe de medicamentos chamados de agentes antivirais de ação direta (DAAs). Os primeiros representantes dessa classe, são chamados de inibidores de protease (IP), sendo os dois integrantes mais importantes, o Boceprevir (BOC) e Telaprevir (TVR) ambos para o tratamento do genótipo 1, visto que esse genótipo era muito difícil de tratar com o tratamento padrão IFNpeg mais RBV. A partir de então, surgiu a possibilidade da terapia tripla, ou seja, combinar um IP mais IFNpeg e RBV (Figura 1). Os IPs possibilitaram uma chance a mais de cura visto que as taxas de RVS passaram de cerca de 50% para 75%^{23,47-49}.

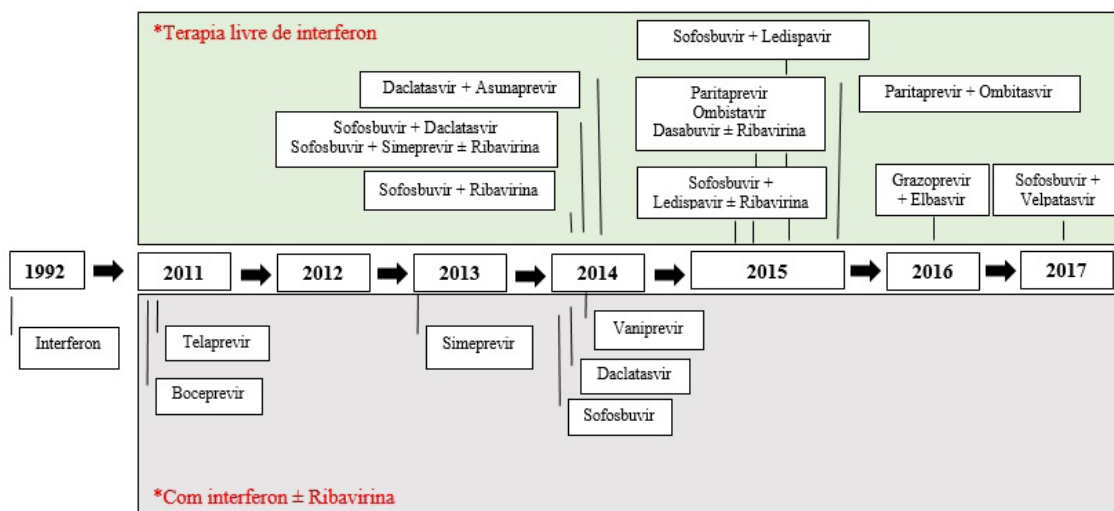


Figura 1. Linha temporal dos medicamentos para hepatite C

Terapia medicamentosa a partir de 2011

Com uma melhor compreensão do ciclo viral do VHC, houve com os DAAs a possibilidade de direcionar o tratamento para alvos específicos envolvidos na replicação viral. No entanto, o uso do interferon alfa ainda se fez necessário, mesmo com os efeitos colaterais (fadiga, insônia, cefaleia, náuseas, depressão). Com novas pesquisas em continuidade, foi aprovado no ano de 2013 dois novos medicamentos: o simeprevir e o sofosbuvir⁵⁰.

Com esses novos medicamentos, a RVS chegou ultrapassar 95% entre os pacientes. Outro fator relevante, que trouxe benefícios ao paciente, foi a disponibilidade do equipamento Fibroscan®, um dispositivo ultrassonográfico com boa acuidade de diagnóstico na presença de cirrose, que significou uma boa opção para casos que exigiam biópsia hepática⁵¹.

Além dos IPs de primeira geração, também surgiram os inibidores de nucleotídeos, inibidores não-nucleotídeos do complexo NS5B e inibidores NS5A. Esses medicamentos têm como alvo outras frações da poliproteína sintetizada pelo VHC e seu uso é promissor, pois permitem regimes de tratamento livres de interferon para pacientes com cirrose hepática ou com grau elevado

de descompensação hepática^{37,52-55}.

Os principais pontos fracos dos DAAs de primeira geração, são a baixa resistência à variação genética do VHC e a eficácia limitada ao genótipo 1. A segunda geração contornou esse problema ao ampliar o espectro de tratamento para os outros genótipos (Tabela 1), além de dosagens mais apropriadas e um incremento na tolerância e segurança. As terapias livres de interferon solucionaram a maioria dos problemas encontrados no curso da infecção pelo VHC. E mesmo sendo desejável a introdução dos DAAs no regime medicamentoso, algumas barreiras como o alto custo e a restrição de acesso a estes medicamentos podem ser obstáculos consideráveis^{29,56-58}.

Em relação aos regimes livres de interferon, o clínico também deve estar atento às importantes interações medicamentosas que podem ocorrer com outros tratamentos em curso que utilizam estatinas, inibidores da bomba de prótons e alguns antibióticos. É de extrema relevância que cada paciente seja rigorosamente avaliado e acompanhado para identificar qualquer evento importante no decorrer da terapia²⁶.

Mas não é suficiente ter medicamentos eficazes. Fazem-se necessárias também políticas públicas efetivas entre usuários de drogas injetáveis, principais reservatórios

do VHC. O que se observa é que tais políticas não surtem o efeito desejado e talvez, a melhor estratégia para o controle da infecção seria o desenvolvimento de uma vacina profilática.

Mas o que se verifica com os estudos até então desenvolvidos é que algumas vacinas em fase de teste apesar de induzir fortes respostas imunes humorais e celulares em modelos pré-clínicos em animais ou em estudos clínicos com seres humanos, não foram aprovadas para uso em seres humanos^{3,59,60}.

O VHC tem uma alta variabilidade genética associada a diferenças na progressão da enfermidade e à eficácia do tratamento antiviral. Hoje em dia, hepatite C conta com mais afetados que o vírus da imunodeficiência humana (HIV), no entanto a maioria dos casos continuam

subdiagnosticados. É por isso que o sistema de saúde pública precisa de medidas focadas no diagnóstico precoce e prevenção.

Portanto, mesmo com os inúmeros benefícios decorrentes do desenvolvimento de novos fármacos nos últimos anos, tais medicamentos ainda são onerosos, o que constitui uma barreira no acesso de grande parte da população. Além disso, a ideia de uma vacina profilática contra o VHC é somente uma perspectiva para o futuro. O que parece ser a melhor opção é reduzir a exposição ao vírus através da prevenção. Tal redução pode ser alcançada com o monitoramento de doadores de sangue, incrementar a segurança em procedimentos médicos, promover o aconselhamento para populações de risco e ampliar a testagem dos pacientes para o VHC³.

Tabela 1. Medicamentos antivirais de ação direta

Classe	Geração/onda	Nome genérico	Nome codificado	Nome comercial	Fabricante	Ação genotípica	Terapia medicamentosa
Inibidor da NS3/4A	Primeira geração/primeira onda	Telaprevir	SCH503034	Incivek®	Merck	1	Combinado com interferon peguilado e ribavirina
		Boceprevir	VX-950	Victrelis®	Janssen	1	Combinado com interferon peguilado e ribavirina
	Primeira geração/segunda onda	Simeprevir	TMC-435	Olysio®	Tibotec	1,4	Combinado com sofosbuvir
		Asunaprevir	BMS-650032	Sunpreva®	BMS	1,4	Combinado com interferon peguilado e ribavirina ou daclatasvir
		Paritaprevir	ABT-450/r	Technivie®	AbbVie	1,4	Combinado com ritonavir e ombitasvir
	Segunda geração	Grazoprevir	MK-5172	Zepatier®	Merck	1,4	Combinado com elbasvir
		Voxilaprevir	GS-9857	Vosevi®	Gilead	1,2,3,4,5,6	Combinado com sofosbuvir e velpatasvir
		Glecaprevir	ABT-493	Mavyret®	AbbVie	1,2,3,4,5,6	Combinado com Pibrentasvir
	Inibidor da NS5A	Primeira geração	Daclatasvir	BMS-790052	Daklinza®	BMS	1,3,4
Ledispavir			ABT-450	Harvoni®	Gilead	1,3,4	Combinado com sofosbuvir
Ombitasvir			ABT-267	Viekira XR®	AbbVie	1,4	Combinado com paritaprevir e ritonavir e dasabuvir
Segunda geração		Elbasvir	MK-8742	Zepatier®	Merck	1,4	Combinado com grazoprevir
		Velpatasvir	-	Eplclusa®	Gilead	1,2,3,4,5,6	Combinado com sofosbuvir
Inibidor da NS5B	-	Sofosbuvir	GS-7977	Sovaldi®	Gilead	1,2,3,4,5,6	Combinado com daclatasvir
		Dasabuvir	ABT-333	Viekira XR®	AbbVie	1,4	Combinado com ombitasvir, paritaprevir e ritonavir

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante décadas o VHC esteve à frente dos pesquisadores. O esforço para se desenvolver drogas mais eficientes não era capaz de suprimir a agilidade com que o vírus formava cepas resistentes ao tratamento.

O tratamento baseado na combinação de fármacos não específicos como o IFNpeg provocava inúmeros efeitos secundários além do tratamento ser de longa duração e com pouco êxito em pacientes infectados com genótipo 1. As taxas de cura observadas no início eram menores que 50% e o tratamento apresentava elevada toxicidade. Por essa razão, muito esforço foi investido no desenvolvimento de novos fármacos contra o VHC o que levou a aprovação da primeira geração de DAAs, chamados genericamente de inibidores de protease. Possibilitou então uma terapia tripla que alcançou taxas de cura por volta de 70% em pacientes virgens de tratamento. Embora a adição desses novos fármacos tenha marcado uma nova era com melhoria no prognóstico, os efeitos colaterais ainda eram intensos além de uma vasta interação medicamentosa.

A vantagem dos pesquisadores veio com o entendimento do sistema de replicação viral, que possibilitou o desenvolvimento de novos fármacos capazes de cessar a multiplicação do vírus. Além disso, a introdução dos medicamentos DAAs permitiram várias combinações de tratamento (associados ou não a ribavirina) que possibilitam alcançar a cura em mais de 90% dos pacientes. O perfil de segurança e eficácia dessas novas combinações são particularmente importantes nos pacientes difíceis de tratar, notadamente aqueles com doença hepática avançada e aqueles com infecção recidiva após transplante hepático.

Conflitos de interesse: O pesquisador afirma que não há conflitos de interesse

Financiamento: Sem ajuda financeira de nenhuma fonte

Participação dos autores no manuscrito: *Cássio Marques Perlin* - autor principal. Busca de artigos na base de dados – Primeiro Revisor. Escrita do manuscrito; *Anderson Dillmann Groto* – coautor, Buscas de artigos na base de dados – Segundo Revisor, Escrita do manuscrito; *Gustavo Olivo Perlin* - coautor, Elaboração de gráficos e tabelas; *Mayara Angélica Bolson Salamanca* – coautora, Preparo da versão final do manuscrito, Revisão, correções e atualizações.

REFERENCIAS

- Rodrigues Neto J, Cubas MR, Kusma SZ, Olandoski M. Prevalence of hepatitis C in adult users of the public health service of Sao Jose dos Pinhais--Parana. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(3):627-38. doi:10.1590/S1415-790X2012000300016
- Perlin CM, Ferreira VL, Borba HHL, Wiens A, Ivantes CAP, Lenzi L, et al. Quality of life in Brazilian patients with treated or untreated chronic hepatitis C. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2017;59:1-7. doi: 10.1590/s1678-9946201759081.
- Taherkhani R, Farshadpour F. Global elimination of hepatitis C virus infection: Progresses and the remaining challenges. *World J Hepatol.* 2017;9(33):1239-52. doi: 10.4254/wjh.v9.i33.1239.
- Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:60. doi: 10.1186/1471-2334-13-60
- Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italiani G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9270-80. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9270.
- Gupta E, Bajpai M, Choudhary A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(1):19-25. doi: 10.4103/0973-6247.126683.
- Fonseca JC. History of viral hepatitis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(3):322-30. doi: 10.1590/S0037-86822010000300022
- Scheel TKH, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med.* 2013;19(7):837-49. doi: 10.1038/nm.3248.

9. Heiat M, Ranjbar R, Alavian SM. Classical and modern approaches used for viral hepatitis diagnosis. *Hepat Mon.* 2014;14(4):e17632. doi: 10.5812/hepatmon.17632.
10. Banker DD. Viral hepatitis (Part-I). *Indian J Med Sci.* 2003;57(8):363-8.
11. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC Infect Dis.* 2012;12(Suppl 2):S2. doi: 10.1186/1471-2334-12-S2-S2.
12. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318-27. doi: 10.1002/hep.26744
13. Zhang L, Gwinn M, Hu DJ. Viral hepatitis C gets personal - the value of human genomics to public health. *Public Health Genomics.* 2013;16(4):192-7. doi: 10.1159/000352014
14. Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI, Sonderup MW, Cook NA, Waked I, et al. Hepatitis C treatment: where are we now? *Int J Gen Med.* 2017;10:39-52. doi: 10.2147/IJGM.S127689
15. Yau AHL, Yoshida EM. Hepatitis C drugs: the end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: a concise review. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(8):445-51. doi: 10.1155/2014/549624.
16. Sung PS, Racanelli V, Shin EC. CD8(+) T-Cell responses in acute hepatitis C virus infection. *Front Immunol.* 2014;5:266. doi: 10.3389/fimmu.2014.00266.
17. Holmes J, Thompson A, Bell S. Hepatitis C - an update. *Aust Fam Physician.* 2013;42(7):452-6. Available from: <https://www.racgp.org.au/afp/2013/july/hepatitis-c/>.
18. Huffman MM, Mounsey AL. Hepatitis C for primary care physicians. *J Am Board Fam Med.* 2014;27(2):284-91. doi: 10.3122/jabfm.2014.02
19. Isaacs D, Abdelaziz N, Keller M, Tibble J, Haq I. Measuring the response of extrahepatic symptoms and quality of life to antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Hepat Res Treat.* 2013;2013:910519. doi: 10.1155/2013/910519.
20. Tang L, Marcell L, Kottlil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infect Agent Cancer.* 2016;11:29. doi: 10.1186/s13027-016-0076-7.
21. Garcovich S, Garcovich M, Capizzi R, Gasbarrini A, Zocco MA. Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents. *World J Hepatol.* 2015;7(27):2740-8. doi: 10.4254/wjh.v7.i27.2740.
22. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1):45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
23. Multimer D, Aghemo A, Diepolder H, Negro F, Robaey G, Ryder S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60(2):392-420. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.003.
24. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon L de L. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(1):107-12. doi: 10.1590/S0104-42302011000100024
25. Kretzer IF, do Livramento A, da Cunha J, Gonçalves S, Tosin I, Spada C, et al. Hepatitis C worldwide and in Brazil: silent epidemic - data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. *Sci World J.* 2014;1-10. doi: 10.1155/2014/827849.
26. Thompson AJ, Holmes JA. Treating hepatitis C - what's new? *Aust Prescr.* 2015;38(6):191-7. doi: 10.18773/austprescr.2015.068.
27. Li H-C, Lo S-Y. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and treatment. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1377-89. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1377.
28. Houghton M. Hepatitis C: the next 25 years. *Antivir Res.* 2014;110:77-8. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.06.018.
29. Wendt A, Adhoute X, Castellani P, Oules V, Ansaldi C, Benali S, et al. Chronic hepatitis C: future treatment. *Clin Pharmacol.* 2014;6:1-17. doi: 10.2147/CPAA.S30338.
30. Thompson JR. Emerging therapeutic options for the management of hepatitis C infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7079-88. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7079
31. Cisneros-Garza LE. Nuevos avances en el manejo de la hepatitis C. *Salud Publica Mex.* 2011;53(1):S52-60.
32. American Association for the Study of Liver Diseases. Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Welcome and Methods. 2014;(1):65. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>.
33. Laguno M, Von Wichmann MA, Van den Eynde E, Navarro J, Cifuentes C, Murillas J, et al. Boceprevir plus pegylated interferon/ribavirin to re-treat hepatitis C virus genotype 1 in HIV-HCV co-infected patients: final results of the Spanish BOC HIV-HCV Study. *Int J Infect Dis.* 2016;53:46-51. doi: 10.1016/j.ijid.2016.10.028.
34. Lange CM, Jacobson IM, Rice CM, Zeuzem S. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med.* 2014;6(1):4-15. doi: 10.1002/emmm.201303131.
35. Ahn J, Flamm SL. Frontiers in the treatment of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2014;10(2):90-100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011382/>.
36. Sparchez Z, Mocan T. Hepatocellular carcinoma occurrence and recurrence after antiviral treatment in HCV-related cirrhosis. Are outcomes different after direct antiviral agents? A review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017;26(4):403-10. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.264.hcv.
37. Gatselis NK, Zachou K, Saitis A, Samara M, Dalekos GN. Individualization of chronic hepatitis C treatment according to the host characteristics. *World J Gastroenterol.* 2014;20(11):2839-53. doi: 10.3748/wjg.v20.i11.2839.
38. Hartfield M, Bull R, White PA, Lloyd A, Luciani F, Alizon

- S. Evidence that hepatitis C virus genome partly controls infection outcome. *Evol Appl.* 2014;7(5):533-47. doi: 10.1111/eva.12151.
39. Heim MH. Interferons and hepatitis C virus. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13586. doi: 10.4414/sm.w.2012.13586.
40. Schooley RT. The fragile relationship between hepatitis C virus and its human host. *Top Antivir Med.* 2014;21(5):148-51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6148848/>.
41. Nakamura M, Kanda T, Miyamura T, Wu S, Nakamoto S, Yokosuka O. Alanine aminotransferase elevation during peginterferon alpha-2a or alpha-2b plus ribavirin treatment. *Int J Med Sci.* 2013;10(8):1015-21. doi: 10.7150/ijms.6402
42. Kanda T, Yokosuka O, Omata M. Antiviral therapy for "difficult-to-treat" hepatitis C virus-infected patients. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(23):4568-74.
43. Trinks J, Hulaniuk ML, Redal MA, Flichman D. Clinical utility of pharmacogenomics in the management of hepatitis C. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014;7:339-47. doi: 10.2147/PGPM.S52624.
44. Belperio PS, Backus LI, Ross D, Neuhauser MM, Mole LA. A population approach to disease management: hepatitis C direct-acting antiviral use in a large health care system. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(6):533-40. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.6.533.
45. Cacoub P, Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: a review. *J Adv Res.* 2017;8(2):89-97. doi: 10.1016/j.jare.2016.07.005.
46. Pol S, Corouge M, Sogni P. Oral antiviral therapies for chronic hepatitis C infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1(3):107-16. doi: 10.1177/2049936113488359.
47. Jimenez Galan R, Albacete Ramirez A, Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Morillo Verdugo R. New drugs in the treatment of chronic hepatitis C. *Farm Hosp.* 2014;38(3):231-47. doi: 10.7399/fh.2014.38.3.7314.
48. Sarrazin C, Manns M, Calleja JL, Garcia-Samaniego J, Forns X, Kaste R, et al. HCVer3: An Open-Label, Phase IIb Study of Faldaprevir and Deleobuvir with Ribavirin in Hepatitis C Virus Genotype-1b-Infected Patients with Cirrhosis and Moderate Hepatic Impairment. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168544. doi: 10.1371/journal.pone.0168544.
49. Vermehren J, Sarrazin C. New hepatitis C therapies in clinical development. *Eur J Med Res.* 2011;16(7):303-14. doi: 10.1186/2047-783X-16-7-303.
50. Morrow T. New hepatitis C drugs. Major killer disease comes under control. *Manag Care.* 2014;23(1):49-50.
51. Saludes V, Gonzalez V, Planas R, Matas L, Ausina V, Martro E. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. *World J Gastroenterol.* 2014;20(13):3431-42. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3431.
52. Marzio DL, Fenkel JM. Complementary and alternative medications in hepatitis C infection. *World J Hepatol.* 2014;6(1):9-16. doi: 10.4254/wjh.v6.i1.9.
53. Tamori A, Enomoto M, Kawada N. Recent Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6841628. doi: 10.1155/2016/6841628.
54. Chayama K, Hayes CN. HCV Drug resistance challenges in Japan: the role of pre-existing variants and Emerging resistant strains in direct acting antiviral therapy. *Viruses.* 2015;7(10):5328-42. doi: 10.3390/v7102876
55. Wilkins T, Akhtar M, Gititu E, Jalluri C, Ramirez J. Diagnosis and management of hepatitis C. *Am Fam Physician.* 2015;91(12):835-42. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2015/0615/p835.pdf>.
56. Chae HB, Park SM, Youn SJ. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: open issues and future perspectives. *Sci World J.* 2013;2013:1-9. doi: 10.1155/2013/704912.
57. Cabezas J, Llerena S, Puente A, Fábrega E, Crespo J. Causes of treatment failure for hepatitis C in the era of direct-acting antiviral therapy. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2015;108(7):421-9. doi: 10.17235/reed.2015.3894/2015.
58. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
59. Younossi ZM, Stepanova M, Esteban R, Jacobson I, Zeuzem S, Sulkowski M, et al. Superiority of Interferon-Free Regimens for Chronic Hepatitis C: The Effect on Health-Related Quality of Life and Work Productivity. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(7):e5914. doi: 10.1097/MD.0000000000005914.
60. Torresi J, Johnson D, Wedemeyer H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus. *J Hepatol.* 2011;54(6):1273-85. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.040.
61. Choo Q, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;244(4902):359-62. doi: 10.1126/science.25233562.

Recebido: 12.07.18

Aceito: 10.07.19

