

**DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM INFECTOLOGIA**

NAYARA ARAÚJO BARRETO DOS SANTOS

**ANÁLISE DESCRITIVA DA TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA
SUSTENTADA EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C
CRÔNICA TRATADOS COM NOVAS DROGAS DE AÇÃO DIRETA
CONFORME GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DA RESIDÊNCIA MÉDICA EM INFECTOLOGIA

VITÓRIA

2019

NAYARA ARAÚJO BARRETO DOS SANTOS

**ANÁLISE DESCRITIVA DA TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA
SUSTENTADA EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C
CRÔNICA TRATADOS COM NOVAS DROGAS DE AÇÃO DIRETA
CONFORME GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA**

Trabalho de Conclusão da Residência
Médica em Infectologia como requisito
parcial à obtenção do título Especialista
em Infectologia da Universidade Federal
do Espírito Santo

Orientadora: Prof. Dra Tânia Reuter

VITÓRIA

2019

TERMO DE APROVAÇÃO

(A SER FORNECIDA PELA SECRETARIA DO CURSO)

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus, família e amigos, pelo amor, apoio e compreensão nos momentos de ausência da convivência e presença física.

Aos meus mestres pela paciência nas minhas dificuldades e suporte constante na evolução médica e espiritual.

Oh! Bendito o que semeia
Livros à mão cheia
E manda o povo pensar!
O livro, caindo n'alma
É germe – que faz a palma,
É chuva – que faz o mar!
(Castro Alves)

RESUMO

Araújo, Nayara: Avaliação Da Resposta Viroológica Sustentada em Pacientes Portadores de Hepatite C Crônica Tratados Com Novas Drogas de Ação Direta Conforme Grau de Fibrose Hepática. 2019. 34 páginas. Trabalho de Conclusão do Curso de Residência Médica em Infectologia da Universidade Federal do Espírito Santo- 2019.

Em vista da grande relevância que a descoberta de novas moléculas para tratamento do vírus da hepatite C traz como forma de prevenção de cirrose hepática e ocorrência de Carcinoma Hepatocelular (CHC) em pacientes com Hepatite C crônica, realizamos um levantamento de casos de pacientes tratados com as novas drogas de ação direta (DAA's) em um serviço de referência de tratamento de Hepatite C em Vitória, Espírito Santo. O objeto desse estudo foi avaliar a Resposta Viroológica Sustentada (RVS) em pacientes que foram submetidos ao tratamento com as novas drogas de ação direta, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde no período de julho de 2016 a junho de 2018 no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. Foi realizado levantamento de todos os indivíduos portadores de Hepatite C crônica para os quais foram prescritos tratamentos com DAA's, com resultados distribuídos em planilhas para análise de taxas de sucesso alcançada com o tratamento. Foram arrolados 168 pacientes no total. Nossos pacientes cirróticos correspondiam a 32% do total de pacientes com intenção de tratamento, sendo a grande maioria desses compostos por cirróticos compensados CHILD A (87%). Entre todos os pacientes cirróticos a taxa de cura foi de 97%, bastante próxima à taxa de cura global dos pacientes que foi de 95%, e à taxa de cura entre os não cirróticos que foi de 95%. Entre os pacientes cirróticos não houve diferença relevante relacionada ao genótipo, nem sequer entre os cirróticos classificados como METAVIR F3 ou F4. Não podemos concluir a respeito do cirrótico descompensando, uma vez que no nosso serviço os pacientes tratados nessa condição foram exceções. Nosso estudo possui como limitação o fato de ser um estudo retrospectivo com análise de prontuários eletrônicos e físicos, tendo por isso uma perda significativa de dados que não foram representados. Porém, diante do exposto

pode-se chegar a conclusões bastante semelhantes à literatura internacional no que concerne a taxa de cura em vigência dos protocolos representados.

Palavras-chave: Hepatite C, Resposta Viroológica Sustentada, Cirrose, Drogas de Ação Direta

LISTA DE SIGLAS

CHC – Carcinoma Hepatocelular

DAA – Drogas de Ação Direta

HCV – Vírus da Hepatite C

IFN – Interferon

IFNa – Interferon Alfa

OMS – Organização Mundial de Saúde

RVS – Resposta Viroológica Sustentada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 EPIDEMIOLOGIA	13
1.2 TRANSMISSÃO	14
1.3 AGENTE ETIOLÓGICO	14
1.4 GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA E RESPOSTA TERAPÊUTICA	15
2 OBJETIVOS	16
3 METODOLOGIA.....	17
3.1 LOCAL DO ESTUDO	17
3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	17
3.3 ANÁLISE DESCRITIVA	17
4 RESULTADOS	19
4.1 POPULAÇÃO GERAL.....	19
4.2 COMPARAÇÃO DE GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA E TAXA DE CURA.....	27
5 DISCUSSÃO	30
6 REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A hepatite causada pelo vírus C (HCV) é uma doença responsável por uma grande parcela de todos os casos de cirrose hepática/ doença hepática crônica avançada e carcinoma hepatocelular (CHC) em nosso meio. Sua importância se deve a alta taxa de cronificação, sendo uma das principais doenças que leva a transplante hepático em nosso país (1-3). Dos mais de 500.000 novos casos de câncer de fígado que ocorrem a cada ano, 22% (> 100.000) são atribuíveis à infecção pelo HCV (1,2). Estudos prospectivos mostraram que de 65 a 80% dos casos de hepatite C aguda evoluem para infecção crônica; 10-20% destes desenvolverão complicações de doença hepática crônica, como cirrose hepática dentro de duas a três décadas de início, e 1 a 5% desenvolverão câncer de fígado (3-6) tornando o HCV um problema de saúde de importância global.

O consumo excessivo de álcool, particularmente em mulheres, idade e co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode estar associado com uma progressão mais rápida da hepatopatia do HCV, especialmente fibrose (7).

Devido a isso, em vista do uso com sucesso das novas Drogas de Ação Direta, há uma necessidade urgente de informações mais precisas sobre o resultado a longo prazo, com suas consequências e custos para a sociedade.

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C em todo mundo, e cerca de 400mil vão a óbito devido a complicações da doença seja por cirrose hepática ou por CHC (2).

No Brasil entre 1999 e 2016 foram identificados e notificados apenas 319.751 casos de hepatite C, que apresentavam um dos marcadores (anti-HCV reagente ou HCV-RNA detectável) sendo que cerca de 155.032 tinham viremia detectável, sendo portanto elegíveis para tratamento (8,9). Na análise da distribuição dos casos com anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável por região, 64,1% ocorreram no Sudeste, 24,5% no Sul, 5,5% no Nordeste, 3,3% no Centro-Oeste e 2,5% no Norte (2).

1.2 TRANSMISSÃO

A transmissão pode ocorrer por via parenteral, pelo contato com sangue contaminado, através de compartilhamento de agulhas e seringas em usuários de drogas injetáveis, reutilização de equipamento médicos e uso de sangue ou componentes sanguíneos contaminados, especificamente antes de 1992 (2,10,11). A transmissão por via sexual é pouco conhecida, sendo considerada rara, não se podendo descartar essa via de acordo com as últimas publicações do CDC, porém considerando esse evento como muito raro, podendo ser possível em populações específicas de homens que fazem sexo com homem e pessoas com alguma IST em atividade (12-15). Sendo também importante destacar a transmissão que pode de forma vertical de mãe para filho durante o parto.

1.3 AGENTE ETIOLÓGICO

O HCV pertence ao gênero Hepacivirus, família Flaviviridae . Sua estrutura genômica é composta por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA), de polaridade positiva, com aproximadamente 9.400 nucleotídeos. Existem, pelo menos 7 genótipos e 67 subtipos do vírus (16). O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo e é responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%) (1).

Sabe-se que os níveis séricos de HCV-RNA são mais elevados em pacientes infectados com o vírus de genótipo 1 em relação àqueles com genótipo 2, e na era de tratamento com IFN, a diferença mais relevante entre os genótipos em questão era a resposta terapêutica ao IFN, sendo o genótipo 1 considerado o de pior resposta. (17-20)

Na última década, o desenvolvimento de Antivirais de Ação Direita (DAA's) permitiu a quase total eliminação do vírus HCV em pacientes infectados (18), ainda que existam muitos empecilhos para a erradicação da Hepatite C devido ao alto custo dos DAA's, contemplando todos os genótipos, especialmente o genótipo 1 que era anteriormente o considerado como pior resposta, e com evidências de

excelentes respostas mesmo em paciente com elevado grau de fibrose hepática. Devendo-se considerar atualmente os empecilhos relacionados ao ainda alto custo do tratamento, e ao ainda reduzido alcance dentro da nossa população(21,22).

1.4 GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA E RESPOSTA TERAPÊUTICA

O tratamento da infecção pelo HCV esta indicado na presença de doença aguda ou crônica, independente do estadiamento da fibrose hepática, de acordo com o último PCDT brasileiro. No entanto é fundamental a estratificação dos pacientes com grau de fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4), uma vez que isso interfere na escolha terapêutica e na conduta clínica durante o tratamento (2,23).

Os benefícios do tratamento da hepatite C em paciente com fibrose hepática avançada são amplamente conhecidos, passando pela melhora do grau de fibrose hepática, redução do risco de evolução para CHC, além dos benefícios neurocognitivos e risco cardiovascular, e de obviamente eliminar fontes ativas de transmissão (23-25).

Observa-se, no entanto, que a taxa de cura entre os paciente com fibrose hepática avançada/cirrose são inferiores a cura entre os pacientes sem grau elevado de fibrose hepática, situando-se abaixo dos 95% da taxa global esperada (26,27). Por isso se faz necessário a individualização desses pacientes para realização de um tratamento mais efetivo seja com o uso de esquema mais potente ou tempo de tratamento estendido. Além de justificar necessidade de conhecimento e abordagens cada vez mais efetivas para alcançar a cura em um primeiro tratamento.

2 OBJETIVOS

Como desfecho primário desta análise, objetiva-se avaliar a taxa Resposta Viroológica Sustentada (RVS) nos diferentes estágios de fibrose hepática concomitantes a infecção pelo Vírus da Hepatite C (HCV) identificados em indivíduos portadores de Hepatite C Crônica, tratados no período de Julho de 2016 a Julho de 2018, no Serviço de Doenças Infecciosas no Hospital das Clínicas em Vitória, Espírito Santo, considerando RVS como Carga Viral Indetectável após 12 semanas do término do tratamento indicado conforme protocolo nacional para cada paciente analisado, de acordo com características próprias.

3 METODOLOGIA

3.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Antônio Cassiano Moraes, em Vitória-ES, um dos centros de referência para doenças infecciosas no estado.

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Tendo em vista o conhecimento das particularidades da resposta terapêutica em pacientes com diferentes graus de fibrose hepática, propõe-se avaliar retrospectivamente o volume de pacientes submetidos ao tratamento com DAA's e seus respectivos desfechos conforme o grau de fibrose hepática (cirrótico versus não cirrótico) identificado em período pré-estabelecido.

3.3 ANÁLISE DESCRITIVA

Foi realizado levantamento de todos os indivíduos portadores de Hepatite C crônica, para os quais foram prescritos tratamentos com DAA's no período de 01 de julho de 2016 a 30 de junho de 2018.

Foram incluídos nesta análise um total de 168 pacientes, para os quais foram solicitados tratamentos adequados conforme recomendação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente no período. Os prontuários foram revistos retrospectivamente e dados referentes a características sócio demográficas, comorbidades, quantificação de carga viral, forma de contágio e esquema terapêutico correspondente foram inseridos em planilhas eletrônicas.

Para alcançar o objetivo primário intencionado, partiu-se da análise de dados referentes a cada grau de fibrose hepática e a taxa comparativa de sucesso de

tratamento entre os mesmos, independentemente se os indivíduos foram previamente tratados com outras drogas ou não.

4 RESULTADOS

4.1 POPULAÇÃO GERAL

No ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes foram prescritos 168 indivíduos eletivos para o tratamento de Hepatite C Crônica. A média de idade dos indivíduos foi de 58 anos, dentro de uma faixa de 25 a 88 anos de idade. (Figura 1)



Figura 1. Pacientes com infecção crônica pelo HCV distribuídos pela idade.
HUCAM, julho de 2016 a junho de 2018.

Do total de indivíduos selecionados, 14 pacientes não foram efetivamente tratados por perda de continuidade no acompanhamento médico ou devido a outros fatores que prejudicaram o recebimento da medicação.

A maioria dos pacientes eram indivíduos masculinos (66%).(Figura 2)

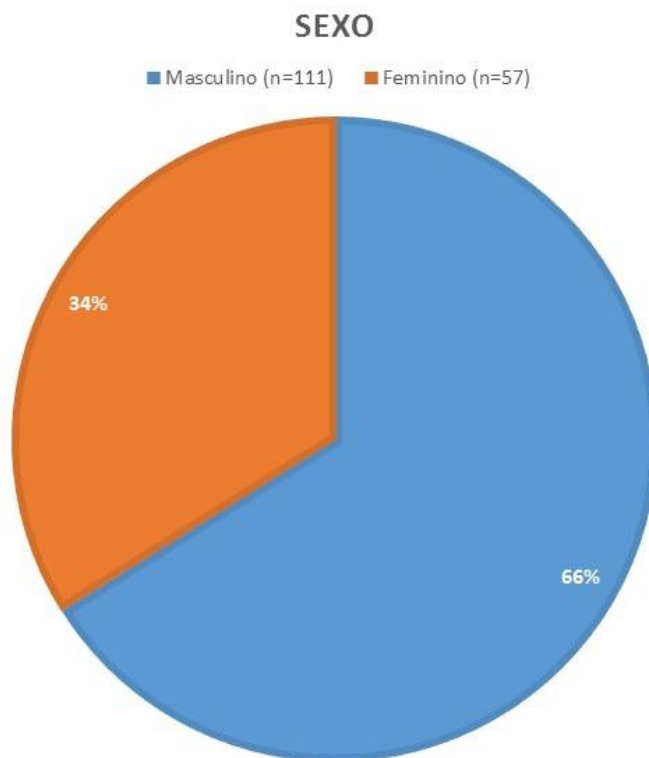


Figura 2. Pacientes com infecção crônica pelo HCV distribuídos por sexo.
HUCAM, julho de 2016 a junho de 2018.

Quanto ao estadiamento da fibrose hepática, 5 (3%) dos 168 pacientes apresentava grau de fibrose baixo ou inexistente (F0 e F1) quando essa foi quantificada (79%), seja por Elastografia, Biópsia Hepática ou forma de cálculos indiretos (FIB-4 ou APRI). Pacientes com grau avançado de fibrose hepática (F3 e F4/cirróticos) somaram um total de 95 indivíduos, equivalentes a 49% do total. (Figura 3)

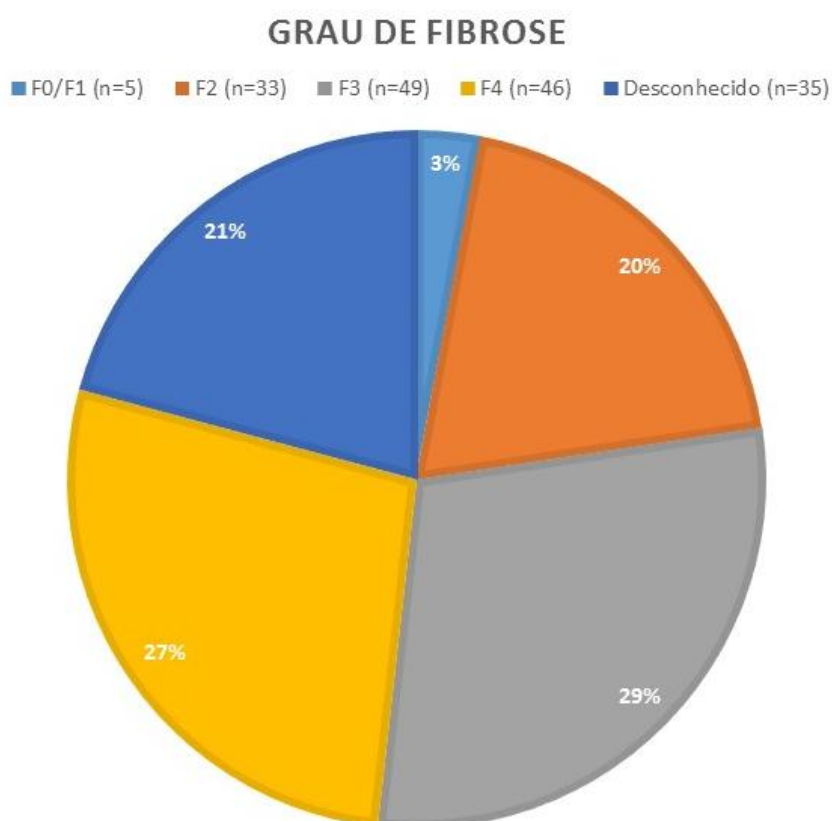


Figura 3. Pacientes com infecção crônica pelo HCV distribuídos grau de fibrose hepática. HUCAM, julho de 2016 a junho de 2018.

Foi constatado que 87% dos pacientes cirróticos encontravam-se clinicamente compensados durante o tratamento pela classificação de Child-Pugh, considerando cirrose compensada Child A (5 ou 6 pontos). Cerca de 13% de todos os cirróticos foram considerados descompensados pela mesma análise, considerando cirrótico não compensado a partir do Child B 7 pontos. A grande maioria (74%) foram considerados não cirróticos ou eram co-infectados com HIV nos quais de forma geral não foi realizado método de estadiamento da fibrose hepática (21%). (Figura 4)

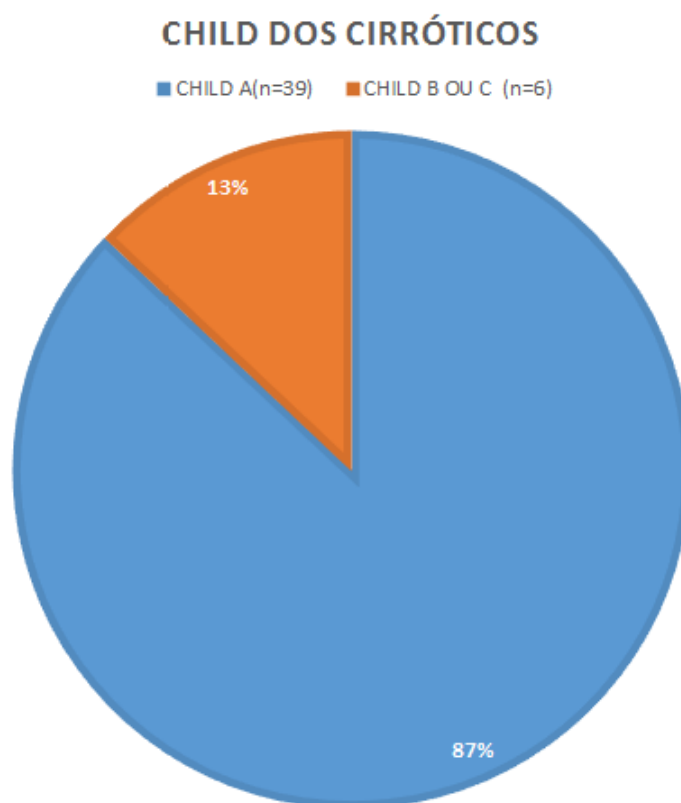


Figura 4. Pacientes com infecção crônica pelo HCV distribuídos pelo genótipo viral.
HUCAM, julho de 2016 a junho de 2018.

O genótipo mais prevalente foi o genótipo 1 (incluindo 1a e 1b) (77%), em sequência, genótipo 3 (18%) e 2 (2%). Tendo sido incluídos 1 indivíduo de Genótipo 3 e 4 e 1 indivíduo do Genótipo 4. (Figura 5)

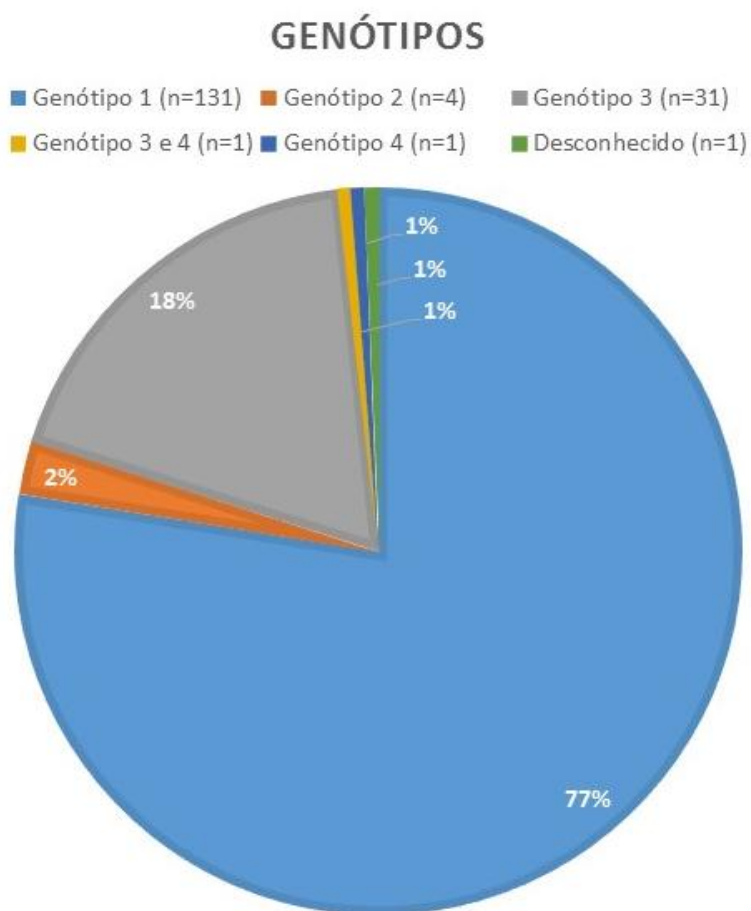


Figura 5. Pacientes com infecção crônica pelo HCV distribuídos pelo genótipo viral.
HUCAM, julho de 2016 a junho de 2018.

Em relação à nível educacional, a maior parte completou o Ensino Médio (82%). Cerca de 28% não alcançaram 12 anos de estudo, e apenas 4 indivíduos possuíam ensino superior. Por volta de 10%, não possuíam nenhum grau de escolaridade. (Figura 6)

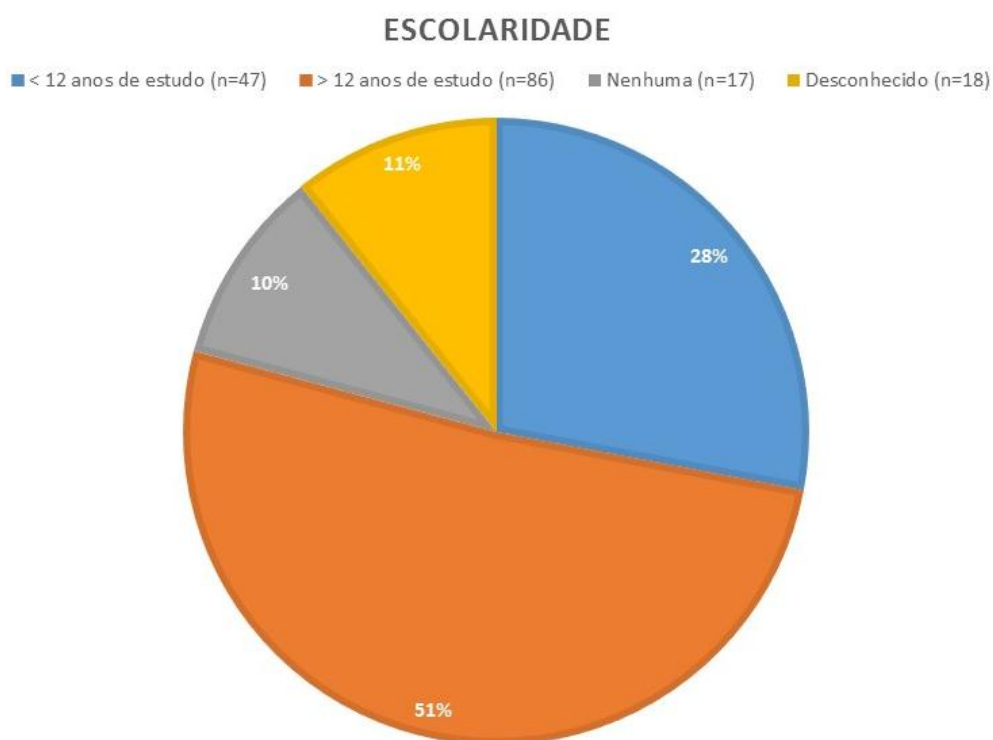


Figura 6. Pacientes com infecção crônica pelo HCV distribuídos pela escolaridade.
HUCAM, julho de 2016 a junho de 2018.

A forma de contágio era na maior parte, de fonte desconhecida (59%), não podendo ser resgatada através dos dados do prontuário. Dentre os indivíduos cujo vínculo epidemiológico foi estabelecido, 17% foram infectados a partir de hemotransfusão e aproximadamente 16% por uso de drogas injetáveis e inalatórias. (Figura 7)

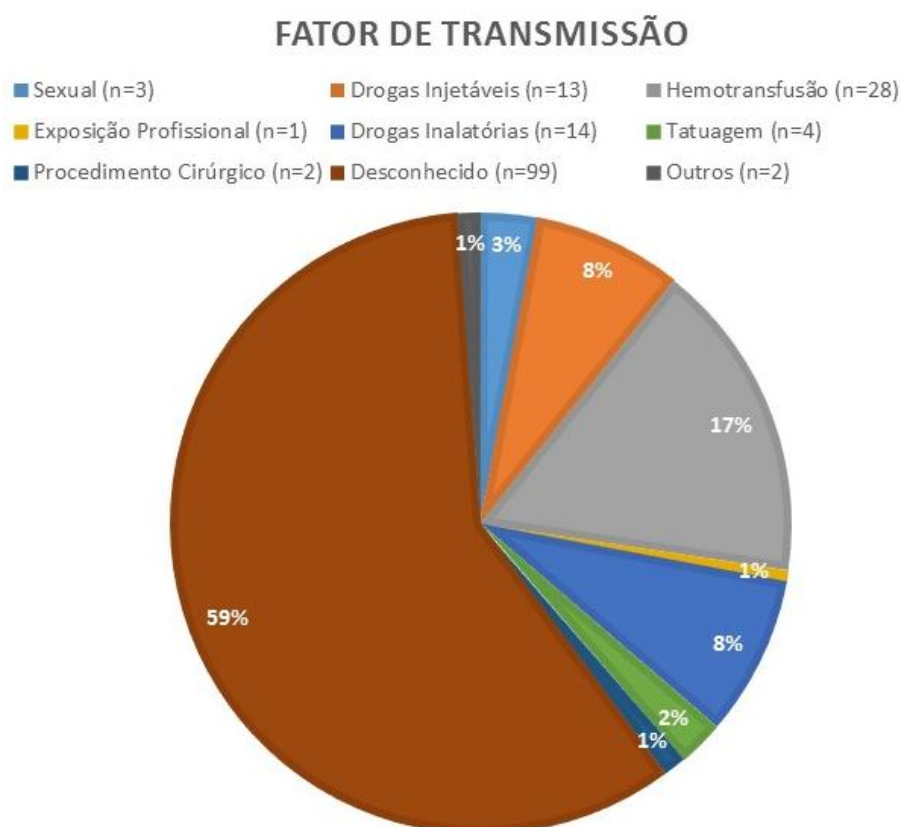


Figura 7. Pacientes com infecção crônica pelo HCV distribuídos pelo fator de transmissão. HUCAM, julho de 2016 a junho de 2018.

Um total de 82% nunca havia sido tratado com esquemas anteriores, e uma pequena porcentagem (15%) já havia sido submetida a tratamento prévio.

Dentre os esquemas terapêuticos baseados nas Novas Drogas de Ação Direta, 74% foram tratados com a combinação de Inibidores da polimerase NS5B e do complexo de replicação NS5A (Sofosbuvir e Daclatasvir, respectivamente), 18% com Sofosbuvir e o inibidor de protease NS3/4A Simeprevir, 6% com a combinação de Veruprevir, Ritonavir, ombitasvir e Dasabuvir. Quase metade de todos os indivíduos tratados (48%) receberam a associação de Ribavirina. Um total de 8% não foi tratado por perda da continuidade do acompanhamento médico por motivos diversos. (Figura 8)

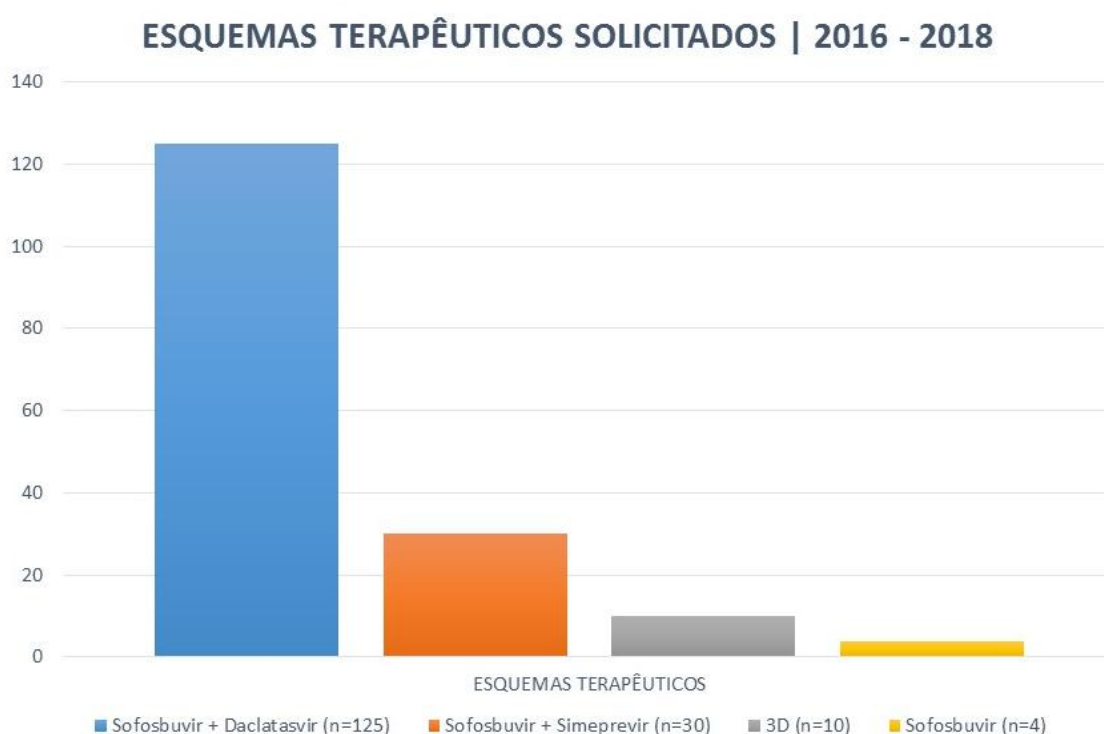


Figura 8. Pacientes com infecção crônica pelo HCV distribuídos pelo esquema terapêutico. HUCAM, julho de 2016 a junho de 2018.

Foram avaliadas as principais comorbidades presentes com uso de medicamento de uso contínuo para controle das mesmas, sendo que 37% era co-infectados com o vírus do HIV e 37% eram portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica. Os demais, eram portadores de Hepatite B Crônica (2%) e/ou Diabetes Mellitus tipo 2 (11%).

4.2 COMPARAÇÃO DE GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA E TAXA DE CURA

Considerando a cura da Hepatite C Crônica como Resposta Viroológica Sustentada (RVS), que corresponde a uma quantificação inferior a 12 cópias de vírus detectáveis por milímetro cúbico ou ausência de cópias virais detectáveis, a taxa de cura tanto global quanto específica por grupos estratificados por grau de fibrose hepática foram semelhantes à taxa pré-especificada por estudos anteriores de aproximadamente 95% de cura com as novas drogas de ação direta.

De forma a manter correspondência com estudos externos realizamos a estratificação dos pacientes entre cirróticos e não cirróticos, estando presentes no grupo dos pacientes cirróticos todos que apresentavam grau de fibrose hepática quantificado seja por biópsia hepática, elastografia, APRI ou FIB-4 cuja classificação atingiu o grau de F4, juntamente com aqueles classificados como F3 por algum desses métodos, mas que clinicamente se comportavam como cirróticos.

O grupo dos pacientes cirróticos apresentou taxa de cura de 97% (um total de 29 dos 30 pacientes cirróticos apresentaram RVS). (Figura 9) Entre os não cirróticos a taxa foi de 95 % (sendo um total de 78 curados entre os 82 que tivera quantificação da carga viral ao final das 12 semanas). (Figura 10)

Foram excluídos dessa contagem todos os pacientes que perderam seguimento ou não apresentavam resultado do exame de quantificação da carga viral ao final das 12 semanas após o tratamento por ocasião da coleta de dados desse estudo.

A taxa global de cura considerando todos os indivíduos, independente do genótipo e/ou status de fibrose, que apresentam RVS documentando a resolução total da doença (n=113) foi de 95%. (Figura 11)

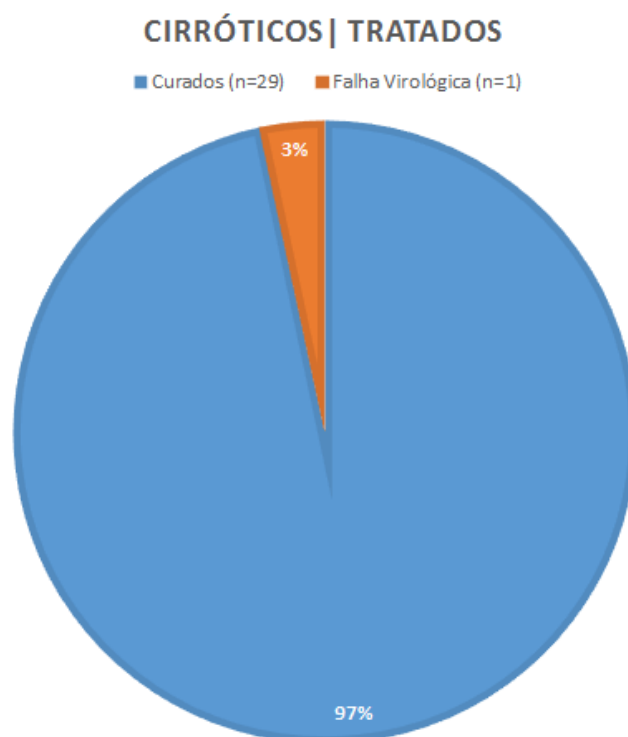


Figura 9. Pacientes cirróticos tratados para infecção crônica pelo HCV de acordo com resposta terapêutica. HUCAM, julho de 2016 a junho de 2018

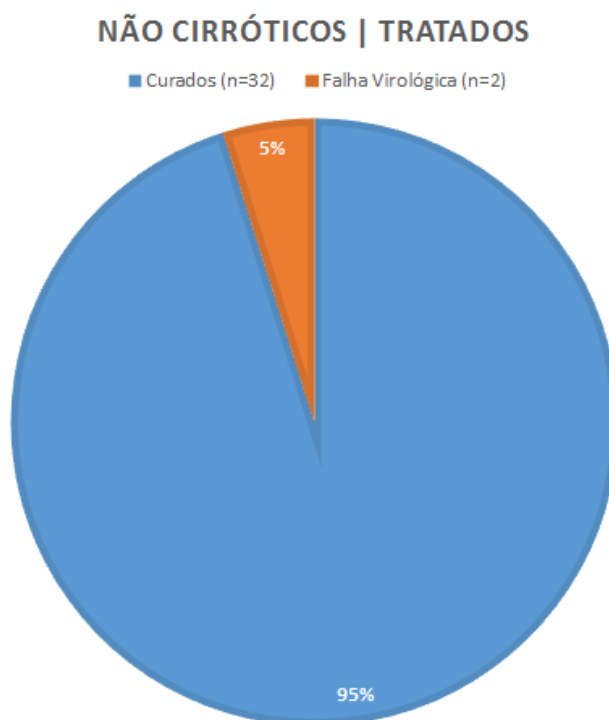


Figura 10. Pacientes não cirróticos tratados para infecção crônica pelo HCV de acordo com resposta terapêutica. HUCAM, julho de 2016 a junho de 2018

CURA GLOBAL - GRAU DE FIBROSE | TRATADOS

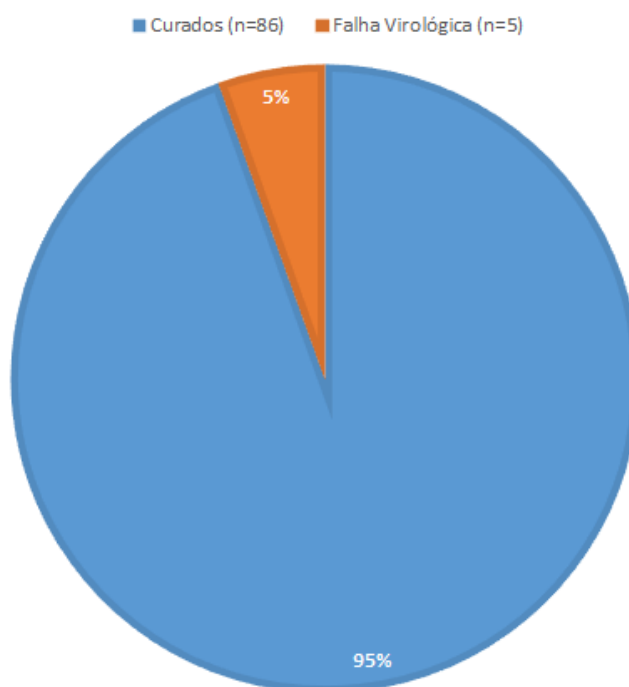


Figura 11. Total de pacientes tratados para infecção crônica pelo HCV de acordo com resposta terapêutica.
HUCAM, julho de 2016 a junho de 2018

5 DISCUSSÃO

A hepatite c é um problema global e até poucos anos o tratamento com base no uso de interferon alcançava taxas de cura muito aquém do necessário para abarcar a necessidade e o impacto clínico da história natural da doença, juntamente com a grande dificuldade relacionada aos efeitos colaterais. (28,29)

Essa nova era das novas drogas de ação direta traz uma nova perspectiva para o tratamento adequado e a cura da grande maioria dos pacientes com o mínimo de contraindicações ou efeitos adversos.

Sem discorrer sobre drogas com eficácia pan-genotípica, uma solução que no entanto ainda não elimina a necessidade de realizar uma genotipagem pré-tratamento, uma vez que as evidências literárias ainda apontam sobre a diferente resposta e comportamento de cada genótipo do VHC em vigência da medicação. É bastante clara e bem documentada a necessidade de realizar o estadiamento do grau de fibrose hepática dos pacientes antes de escolher o esquema terapêutico, uma vez que isso altera tanto a escolha da droga quanto o tempo de tratamento, visando elevar a taxa de cura mesmo em pacientes com elevado grau de fibrose hepática/cirrose e complicações como CHC ou doença hepática descompensada. (30,31)

Em nosso estudo encontramos uma taxa de cura bastante semelhante aos estudos de referência internacionais. Nossos pacientes utilizaram as moléculas então disponíveis e regulamentadas pelo nosso Ministério da Saúde, seguindo suas indicações formais e prioridades de escolha, bem como tempo de tratamento. Tendo em vista que ocorreram mudanças das recomendações técnicas durante o período de análise do estudo, como a introdução de novas drogas, maior força na recomendação da ribavirina e universalização do tratamento para todos os graus de fibrose hepática (recomendação anterior abarcava apenas pacientes com grau elevado de fibrose hepática/ cirrótico até 2017). O paciente cirrótico ou com doença

hepática avançada de forma geral recebeu esquemas por 24 semanas e com associação a ribavirina.(31)

Nossos pacientes cirróticos somavam 32% do total de pacientes, sendo a grande maioria desses cirróticos compensados CHILD-PUG A (87%). Entre todos os pacientes cirróticos a taxa de cura foi de 96,6%, bastante próxima a taxa global dos pacientes que foi de 95%. Temos como aliado a essa taxa de cura o fator de esses pacientes terem sido acompanhados de forma mais frequente dentro do serviço, uma vez que nos empenhamos na preocupação com possíveis complicações nesse paciente, o que reforça a adesão e conseqüentemente o sucesso do tratamento.

Entre os pacientes cirróticos não houve diferença estatística relacionada ao genótipo, nem sequer entre os cirróticos classificados como METAVIR F3 ou F4. Não podemos concluir a respeito do cirrótico descompensado, uma vez que no nosso serviço os pacientes tratados nessa condição foram exceções.

Nosso estudo possui como limitação o fato de ser um estudo retrospectivo com análise de prontuários eletrônicos e físicos, tendo por isso uma perda significativa de dados que não foram representados. Da mesma forma houve uma perda de seguimento após tratamento que excedeu 30% após início da terapia por ocasião da coleta de dados, o que limitou nossos resultados a respeito de RVS nos pacientes seguidos.

Por fim, as perspectivas de tratamentos com novos esquemas progressivamente com duração mais curta, com embasamento em cinética das novas drogas mesmo em pacientes com grau de insuficiência hepática, acompanhado de evidências de resposta virológica sustentada mais precoce são os novos desafios no campo das pesquisas a respeito do VHC. Um campo que cresce e traz luz nova a esse enfrentamento de acordo com surgimento de novas moléculas cada vez mais eficazes.

6 REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde .Relatório Mundial de Saúde
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST do HIV/Aids e das Hepatites Virais 2017
3. Lavanchy, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 107–115
4. WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, [S.l.], v. 61, n. 1, Suppl, p. S58-68, nov. 2014.
5. Di Bisceglie AM, Order SE, Klein JLet al. The role of chronic viral hepatitis in hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gas-troenterol*1991; 86: 335–338.
6. Fattovich G, Giustina G, Degos F et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*1997; 112: 463–472.
7. Poynard T, Mathurin P, Lai CL et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38: 257–265.
8. BENZAKEN, A. et al. Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. *Journal of Hepatology*, [S.l.], v. 68, p. S193, 1 abr. 2018.
9. Choo Q, Kuo G, Weiner A, Overby L, Bradley D, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244: 359–62
10. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka Eet al. Interrelationship of bloodtransfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma:analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology*1990; 12 (4 Pt 1): 671–675.

11. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992;327:1906–1911.
12. Virlogeux V, Zoulim F, Pugliese P, et al. Modeling HIV-HCV coinfection epidemiology in the direct-acting antiviral era: the road to elimination. *BMC Medicine* 2017; 15(1):217
13. Giraudon I, Ruf M, Maguire H, et al. Increase in diagnosed newly acquired hepatitis C in HIV-positive men who have sex with men across London and Brighton, 2002–2006: is this an outbreak? *Sex Transm Infect* 2008;84:111–15.2
14. Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:66–72.
15. Foster AL, Gaisa MM, Hijdra RM, et al. Shedding of Hepatitis C Virus Into the Rectum of HIV-infected Men Who Have Sex With Men, *Clinical Infectious Diseases* 2017; 64(3):284–
16. Smith, D.B.; Bukh, J.; Kuiken, C.; Muerhoff, A.S.; Rice, C.M.; Stapleton, J.T.; Simmonds, P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014, 59, 318–327.
17. Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. *K Int J Mol Sci.* 2017 Dec 22;19(1).
18. EASL (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*, [S.I.], v. 66, n. 1, p. 153-194, jun. 2017
19. Gower E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61: S45-S57
20. CAMPIOTTO, S. P. J. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of Medicine and Biology Research*, [S.I.], v. 38, n. 1, p. 41-9, jan. 2005

21. Spengler, U. Direct antiviral agents (DAAs)—A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol. Ther.* 2017.
22. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C (<http://www.hcvguidelines.org>)
23. Hepatitis C virus: A time for decisions. Who should be treated and when? Attar BM, Van Thiel DH. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016 Feb 6; 7(1):33-40.
24. Babiker A, Jeudy J, Kligerman S, Khambaty M, Shah A, Bagchi S. , Risk of cardiovascular disease due to chronic hepatitis C infection: a review. *J. Clin. Translational Hepatol.* 5, 343–362 (2017).
25. Mahale P, Engels E, Li R et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut* 67, 553–561 (2018).
26. Perricone G, Duvoux C, Berenguer M et al. Delisting HCV infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: outcome 2 years after delisting. *Liver Int.* 38, 2170–2177 (2018).
27. Soriano V, Labarga P, Fernandez-Montero JV et al. Hepatitis C cure with antiviral therapy - benefits beyond the liver. *Antiviral Ther.* 21, 1–8 (2016).
28. Hernández-Conde, M., Fernández, I., Perelló, C., Gallego, A., Bonacci, M., Pascasio, J. M., Calleja, J. (2018). Effectiveness and safety of elbasvir/grazoprevir therapy in patients with chronic HCV infection: results from the Spanish HEPA-C real-world cohort. *Journal of Viral Hepatitis.* doi:10.1111/jvh.13008
29. Bachofner JA, Valli PV, Kroger A, Bergamin I, Kunzler P, Baserga A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int.* 2017;37(3):369–76
30. Andrieux-Meyer, I., Tan, S.-S., Salvadori, N., Simon, F., Cressey, T. R., Said, H. R. H. M., ... Murad, S. (2018). Safety and efficacy of ravidasvir plus sofosbuvir 12 weeks in noncirrhotic and 24 weeks in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotypes 1, 2, 3 and 6: The STORM-C-1 phase II/III trial. *Journal of Hepatology*, 68, S123–S124. doi:10.1016/s0168-8278(18)30459-8

31. Gambato, M., Canini, L., Lens, S., Graw, F., Perpiñan, E., Londoño, M.-C., ... Dahari, H. (2018). Early HCV viral kinetics under DAAs may optimize duration of therapy in patients with compensated cirrhosis. *Liver International*.doi:10.1111/liv.14014