

Antivirais De Ação Direta No Tratamento Da Hepatite C: Fatores Associados Com A Resposta Viroológica Sustentada

Direct-Acting Antivirals In Hepatitis C Treatment: Factors Associated With The Virological Response

Carla Fernanda Tiroli, Rejane Kiyomi Furuya, Douglas Fernando Dias,
Lígia Carla Faccin Galhardi, Natacha Bolorino, Marcos Augusto Moraes Arcoverde,
Andressa Cristina Novaes, Flávia Meneguetti Pieri.

RESUMO:

Objetivo: Analisar os fatores associados com a resposta virológica sustentada (RVS) no tratamento com antivirais de ação direta em pacientes portadores do vírus da hepatite C crônica. **Método:** Estudo transversal analítico, no período de 2015 a 2019. Para análise bivariada foram realizados teste qui-quadrado de Pearson, qui-quadrado Yates ou exato de Fisher e teste G de Williams, adotando-se um valor de $p \leq 0,05$. **Resultados:** Foram analisados 244 casos, dos quais se constataram: associação estatisticamente significativa com RVS, tratamento anterior não realizado, Genótipo (GT) 1 e ausência ou fibrose leve. Não houve associação entre esquemas terapêuticos segregados por GT, carga viral e valores de Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI). **Considerações finais:** Encontrou-se no tratamento com antivirais de ação direta elevada taxa de RVS. Espera-se com este estudo contribuir com o planejamento das ações em saúde, principalmente nas estratégias referentes à detecção precoce, evitando que os portadores do VHC iniciem o tratamento com o grau de fibrose avançado.

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite C Crônica; Infecções; Resposta Viral Sustentada; Antivirais; Epidemiologia.

ABSTRACT:

Objective: To analyze the factors associated with the sustained virologic response (SVR) in the direct-acting antivirals treatment in patients with chronic hepatitis C virus. **Method:** Analytical cross-sectional study, from 2015 to 2019. For bivariate analysis, Pearson's chi-square test, Yates's chi-squared or Fisher's exact test, and G-test were performed, adopting a value of $p \leq 0.05$. **Results:** A total of 244 cases were analyzed, of which were found: statistically significant association with SVR, previous treatment not performed, Genotype (GT) 1, and absence or mild fibrosis. There was no association between GT-segregated therapeutic scheme, viral load, and Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI) values. **Conclusion:** It was found in the direct-acting antivirals treatment a high rate of SVR. It is expected that those results contribute to the health actions planning, especially in strategies related to early detection, preventing HCV carriers from starting treatment with an advanced degree of fibrosis.

KEYWORDS: Chronic Hepatitis C; Infections; Sustained Virologic Response; Antivirals; Epidemiology.

Como citar este artigo:

TIROLI, C. F.; FURUYA, R. K.; VIANA, Diego Mendonça; FACCIN, L.C.; BOLORINO, N.; ARCOVERDE, M. A. M.; NOVAES, A. C.; PIERI, Flávia Meneguetti. . ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA NO TRATAMENTO DA HEPATITE C: FATORES ASSOCIADOS COM A RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA . Revista Saúde (Sta. Maria). 2022; 48.

Autor correspondente:

Nome: Carla Fernanda Tiroli

E-mail: carla_tiroli@yahoo.com.br
Formação: : Enfermeira, doutoranda em Enfermagem pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.

Filiação: Universidade Estadual de Londrina
Endereço: Av. Robert Koch, 60, CEP: 86038-440
Bairro: Operária
Cidade: Londrina
Estado: Paraná

Data de Submissão:

31/01/2022

Data de aceite:

18/07/2022

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



1 INTRODUÇÃO

Estima-se que, no Brasil, aproximadamente 1 milhão de pessoas entraram em contato com o vírus da hepatite C (VHC), das quais cerca de 675 mil têm o vírus circulante, sendo elegíveis para o tratamento¹.

O VHC é responsável pela maior parte dos óbitos por Hepatites Virais (HV) e com risco de cronificação elevado (de 70% a 85%). No entanto, desde 2015, o panorama epidemiológico dessa doença vem se modificando, com a incorporação de novas terapias e com o plano pactuado entre o Ministério da Saúde, os estados e os municípios de eliminar a VHC até 2030^{1,2}.

Nessa vertente, destaca-se a importância de identificar o vírus e de propor a melhor terapia para cada indivíduo. Ressalta-se, ainda, a evolução referente ao tratamento medicamentoso. Na década de 90, o tratamento era realizado com interferon-alfa e depois associado com Ribavirina (RBV), logo, a taxa de cura era baixa e o índice de evasão era elevado. Com a tentativa de melhorar a adesão, foi instituída a terapia tripla, com a inclusão dos inibidores de protease, Telaprevir (TVR) e Boceprevir (BOC), administrados em associação ao Interferon Peguilado (PEG-INF) e à RBV. Os tratamentos não foram bem tolerados, principalmente pelos indivíduos com cirrose, pós-transplantados ou com doença renal crônica^{3,4}.

Ressalta-se que, as medicações BOC e TVR são causadores de efeitos adversos, como anemia, pele seca, disgeusia, náusea, rash, diarreia, prurido e sintomas anorretais/hemorroidas. O tempo de tratamento variava de 12 a 44 semanas⁵.

Nesse contexto, a secretaria de vigilância em saúde sugeriu a exclusão do BOC e do TVR e recomendou a inclusão dos Antivirais de Ação Direta (DAA): Sofosbuvir (SOF), Simeprevir (SMV) e Daclatasvir (DCV). Os novos medicamentos foram incluídos no Sistema Único de Saúde em 2015, com a publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do VHC e coinfeções, e indicados para alguns casos específicos. Com isso, as taxas de curas elevaram-se para mais de 90%, com efeitos adversos mínimos e menor tempo de tratamento: de 12 a 24 semanas⁵.

Em 2018, com a atualização do PCDT, foram incluídas novas terapias de DAA e o tratamento foi liberado para todos os pacientes com diagnóstico de infecção pelo VHC, independentemente do estágio de fibrose hepática e/ou de forma clínica aguda ou crônica⁶.

Sabe-se que, os principais objetivos do tratamento, consistem em prevenir as complicações causadas pela cirrose, reduzir o risco de hepatocarcinoma e transplante hepático. A cura é definida pela Resposta Viroológica Sustentada (RVS) ao final do tratamento, que se caracteriza pela carga viral indetectável no sangue⁷.

No entanto, considerando que o VHC se configura como um importante problema de saúde pública, apesar do sucesso terapêutico dos novos fármacos, ainda há uma minoria que apresenta falências terapêuticas, de acordo com alguns estudos^{6,8-11}. Dessa maneira, cabe refletir se o país conseguirá alcançar os objetivos definidos com o tratamento.

Verifica-se, então, uma lacuna importante em termos de investigações sobre a RVS e o tratamento com DAA, assim como sobre aspectos clínicos associados à cura, fato que justificou o desenvolvimento do presente estudo. À vista disso, as informações geradas ampliarão o conhecimento quanto à magnitude do problema e poderão contribuir para as discussões do tema, subsidiando as tomadas de decisão no âmbito das três esferas de gestão para o aperfeiçoamento ou a implantação de novas políticas públicas de prevenção e de controle dessa doença.

Nesse sentido, propõe-se analisar os fatores associados com a resposta virológica sustentada (RVS) no tratamento com DAA em pacientes portadores do VHC crônica.

2 METODO

Trata-se de um estudo transversal analítico dos casos de VHC notificados na 17ª Regional de Saúde do Paraná (RS/PR) no período de 2015 a 2019. A rede de referência para acompanhar os casos graves ainda conta com Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina e no Serviço de Tratamento Assistido do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema.

Amostra do estudo incluiu os casos de VHC notificados no período selecionado. Foram considerados critérios de inclusão de acordo com os critérios clínicos PCDT para VHC e Coinfecções, sendo: caso de VHC crônica portador do vírus com mais de seis meses e com confirmação diagnóstica com VHC-RNA detectável⁶, que realizaram tratamento completo e utilizaram os DAA: SOF, SMV, DCV ou Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir/Dasabuvir(3D), associados ou não com RBV ou PEG-INF, com idade igual ou superior a 18 anos, e no mínimo, uma quantificação do Ácido Ribonucleico (RNA) do VHC ao final ou após o término do tratamento (na 12ª ou 24ª semana)⁶. Foram excluídos os coinfectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana e os casos de recidiva.

Primeiramente, as informações foram coletadas do banco de dados do Sistema de Informações sobre Agravos de Notificação (SINAN) da 17ª RS/PR e exportadas para o Excel (Microsoft Corp., Estados Unidos). Em seguida, foram excluídas todas as variáveis que pudessem identificar os indivíduos, resguardando-se a confidencialidade dos dados de identificação de cada caso. Os dados foram coletados pelo pesquisador principal no período de novembro de 2019 a abril de 2020 nas unidades de referência.

Com base no banco de dados do SINAN, foram selecionados os casos elegíveis a partir das informações dos prontuários dos pacientes. Foram analisados 256 prontuários e selecionada a amostra de 244 casos. Utilizou-se como instrumento um roteiro preestabelecido pelo serviço composto por: histórico (comorbidades preexistentes, tratamento prévio, estadiamento do comprometimento hepático (fibrose), Carga Viral (CV), GT, terapêutica indicada, tempo de tratamento, registro de dispensação e evolução de enfermagem).

As variáveis selecionadas para o estudo foram:

1) Esquema Terapêutico (ET), compostos pelos medicamentos SOF, SMV, DCV e Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir/Dasabuvir(3D) – associados ou não com RBV ou PEG-INF e divididos por GT; 2) Tratamento anterior; 3) Tipos GT: GT 1, GT 2 e GT 3 (ressalta-se que, para análise RVS e tipo GT, foi retirado GT 2, pois todos dessa categoria atingiram a RVS); 4) CV foram categorizadas em baixa carga viral ($< 800.000\text{UI/ml}$) e alta carga viral ($> 800.000\text{UI/ml}$)¹². 5) Estadiamento da doença hepática, realizado por meio de biópsia e de elastografia. A interpretação divide-se em: F0 – ausente; F1 – fibrose leve com fibrose portal sem septos; F2 – fibrose portal com raros septos; F3 – numerosos septos sem cirrose e F4 – cirrose⁶. Elas foram categorizadas em F0 + F1 + F2 e F3 + F4; 6) Estadiamento da doença hepática realizado por meio do método APRI (AspartateAminotransferaseto PlateletRatio Index), FIB-4, a interpretação está relacionada aos valores numéricos: $\text{APRI} \leq 0,5$ (baixo corte) indica que as chances de fibrose são reduzidas, de 0,5 a 1,49 significa que não foi possível determinar o estágio de fibrose hepática e valores $\geq 1,5$ (alto corte) indicam fibrose significativa⁶; 7). RV, a qual foi classificada em: Resposta Viroológica Sustentada (RVS), caracterizada por VHC-RNA indetectável na 12^a ou 24^a semana após o término do tratamento e não respondedor (NR) – ao término do tratamento VHC-RNA permanece detectável^{6,12}.

A RVS e o NR foram considerados como variáveis de desfecho, ao passo que as variáveis de exposição foram: os esquemas terapêuticos (SOF e SMV; SOF e DCV; SOF, RBV e PEG-INF; SOF, SMV e RBV; SOF e RBV; 3D e RBV), tratamento anterior, tipos de GT, estadiamento fibrose e CV.

A variável referente ao tempo de tratamento foi calculada pelas datas de início e de término em semanas completas. Para a análise dos dados, os testes estatísticos utilizados foram teste qui-quadrado de Pearson, qui-quadrado Yates ou exato de Fisher, com nível de significância de 5%, no programa IBM Software Statistical Package for the Social Science (SPSS) para o Windows e versão 20.0@13. O programa Bioestat® foi utilizado para análise do teste G de Williams ao nível de significância de 5% para as células com valor de zero.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, CAAE n° 21738719.9.0000.5231, sob o n° de parecer 3.913.333, de 12 de março 2020.

3 RESULTADOS

Dos 256 prontuários analisados, 9 foram excluídos por não terem realizado o VHC-RNA quantitativo após o término do tratamento e 3 apresentaram recidiva, totalizando, ao final, 244 casos. Destes, 127 eram do sexo masculino (52,0%) e 117 eram do sexo feminino (48,0%). Na sua maioria, de raça branca (n=171, 70,1%), com faixa etária de 39 a 59 anos (n= 156, 63,9%) e escolaridade com até 9 anos de estudo (n= 104 42,6%). Dentre as comorbidades encontradas, enfatizam-se Hipertensão Arterial (HA) (n= 62 25,4%) e HA com Diabetes Mellitus (n=23 9,4%).Em relação ao tratamento

prévio, a maior parte não realizou tratamento anterior (n= 182; 74,6%), em comparação com os que já realizaram algum tipo de tratamento para VHC(n=62; 25,4%).

As medicações utilizadas nos ET foram: SOF, DCV, SMV, 3D, associação ou não com PEG-INF e/ou RBV, na Tabela 1 encontra-se segregados por genótipos, sendo possível observar, que não houve associação estatisticamente significativa entre os esquemas e a RVS. O tempo de tratamento prevaiente foi de 12 semanas (n=212; 86,9%) e de 24 semanas (n=32; 13,1%). No final do tratamento, 229 (93,9%) atingiram a RVS e 15 (6,1%) não responderam.

Tabela 1: Associação entre os esquemas terapêuticos segregados por genótipo e resposta virológica sustentada em 244 portadores do vírus da Hepatite C, acompanhados em ambulatórios de referência da 17ª Regional de Saúde, Paraná, Brasil (2015 a 2018). **Fonte:** Elaborada pela autora SOF*: Sofosbuvir; SMV**: Simeprevir; DCV***: Daclatasvir; RBV****: Ribavirina; PEG-INF*****: Interferon Peguilado; 3D*****: Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir/Dasabuvir; *****Teste G (Williams

VARIÁVEIS (N=244)	RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA				p-valor
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Esquema terapêutico Genótipo 1					0,76*****
SOF* + SMV** + RBV****	2	100,0	0	0,0	
3D + RBV****	2	100,0	0	0,0	
SOF* + RBV****	1	100,0	0	0,0	
3D*****	29	96,7	1	3,3	
SOF* + DCV*** + RBV****	17	100,0	0	0,0	
SOF* + SMV**	27	100,0	0	0,0	
SOF* + DCV***	83	93,3	6	6,7	
Esquema terapêutico Genótipo 2					1,00*****
SOF* + RBV****	2	100,0	0	0,0	
SOF* + DCV*** + RBV****	3	100,0	0	0,0	
SOF* + DCV***	2	100,0	0	0,0	
SOF* + SMV**	1	100,0	0	0,0	
Esquema terapêutico Genótipo 3					0,40*****
SOF* + SMV** + RBV****	1	100,0	0	0,0	
SOF* + DCV*** + RBV****	23	95,8	1	4,2	
SOF* + RBV**** + PEG-INF*****	5	100,0	0	0,0	
SOF* + DCV***	31	81,6	7	18,4	

Em relação ao tipo de GT, predominou o GT 1, com 69,8% (n=168), seguido do GT 3, com 27,0% (n=68), e, por fim, GT 2 com 3,2% (n=8) associação entre tratamento anterior, CV, tipos de GT e RV foram apresentados na Tabela 2.

Houve associação estatisticamente significativa entre a RVS e o tratamento anterior não realizado e GT 1, sendo p-valor de 0,01 e 0,02 respectivamente. Quanto à CV, esta foi discretamente maior nos indivíduos que iniciaram tratamento com $CV \geq 800.000$ UI/ml.

Tabela 2: . Associação entre tratamento anterior, carga viral, tipos de genótipo, e resposta virológica sustentada em 244 portadores do vírus da Hepatite C, acompanhados em ambulatórios de referência da 17ª Regional de Saúde (2015 a 2019). **Fonte:** Elaborada pela autora *2 casos não quantificaram a carga viral; **Qui-quadrado corrigido de Yates

VARIÁVEIS (N=244)	RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA				p-valor
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Tratamento anterior					
Não	175	96,2%	7	3,8%	0,01**
Sim	54	87,1%	8	12,9%	
Carga Viral*					
CV > ou igual 800.000	112	93,3%	8	6,7%	0,54**
CV < 800.000	106	93,8%	7	6,2%	
Genótipos					
GT 3	60	88,2%	8	11,8%	0,02**
GT 1	161	95,8%	7	4,2%	

No que se refere ao estadiamento da doença hepática, sobressaem-se fibrose nos estágios F3 (n=45; 18,4%) e F2 (n=42; 17,2%) e cirrose (n=65; 26,6%). Nota-se associação com RVS os portadores de F0, F1 e F2, com p-valor de 0,04 (Tabela 3).

Tabela 3: . Associação entre estadiamento hepático com a resposta virológica em 244 portadores do vírus da Hepatite C acompanhados em ambulatórios de referência da 17ª Regional de Saúde (2015 a 2019). **Fonte:** Elaborada pela autora . *36 não determinaram o grau de fibrose; ** Fisher; *** Teste G (Williams); ****APRI: índice AST/plaquetas

VARIÁVEIS (N=244)	RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA				p-valor
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Tipos de Fibrose*					
F4 + F3	131	91,6	12	8,4	0,04**
F0 + F1 + F2	64	98,4	1	1,6	
Valores de APRI****					
$\geq 1,5$	37	90,2	4	9,8	0,33***
0,5 a 1,49	33	97,1	1	2,9	
< 0,5	9	100,0	0	0,0	

Dos que não responderam ao tratamento, a quantidade de portadores do GT 3 foi maior (n=8; 53,3%) em comparação ao GT 1 (n=7; 46,7%). No que tange ao estadiamento hepático, a maior parte era cirrótica (n=6; 40,0%), seguida de F3 (n=3; 20,0%) e de F2 (n=1; 6,6%); 4 foram classificados pelo método APRI, sendo que 3 apresentaram alta probabilidade de serem F3 ou F4 (20,0%), em 1 (6,6%) não foi possível determinar o estágio e em 1 (6,6%) não constava essa informação.

Sobre a CV no início do tratamento, dos não respondedores, 8 (53,3%) já apresentavam alta CV e já haviam realizado tratamento à base de INF e 7 (46,7%) iniciaram com baixa CV e não fizeram uso de qualquer tipo de terapêutica para o VHC.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a associação da RVS ao final do tratamento com os tipos de ET segregados por GT, tratamento anterior, GT, de estadiamento da doença hepática e de CV.

Neste estudo, não foram encontradas diferenças estatísticas entre os esquemas terapêuticos. Entretanto, houve RVS em 93,9% dos casos.

No estudo de Compri et al.14, especificamente, dos 615 pacientes que realizaram tratamento com DDA, 600 responderam ao tratamento, revelando uma taxa 97,6% de RVS. Já Lobato et al.15 realizaram um estudo multicêntrico em 20 estados brasileiros, cuja amostra foi de 3.989 casos e a RVS foi superior a 95%. Por seu turno, no estudo de Torres et al.16, dos 228 que realizaram tratamento, 90,5% obtiveram RVS, à medida que, no de Rolim et al.17, a amostra foi de 290 pacientes, dos quais 95% obtiveram êxito no tratamento. Contudo, ainda há uma minoria que não consegue obter a RVS ao final do tratamento.

Quando se refere aos casos que não realizaram tratamento anterior, nota-se associação estatisticamente significativa com RVS. De fato, a maioria dos GT, possuem boa resposta com os DDA, exceto o GT3, e sobretudo os cirróticos, corroborando com os achados desse estudo¹⁸⁻²¹.

No concernente aos tipos de GT, constatou-se que a RVS foi maior nos portadores do GT1 e menor naqueles com GT3. Durante muitos anos, o GT 1 foi considerado o mais difícil de tratar com regimes baseados em Interferon (INF), mas, com a inclusão dos DAA, essa situação mudou e, em estudos com amostras semelhantes a esta, houve taxas elevadas de RVS nos portadores desse GT^{14,15,24-25}. Em contrapartida, os portadores do GT 3 apresentavam melhores resultados com a terapia à base de INF do que com o uso dos DDA, evidenciando taxas menores de RVS em comparação ao GT 1^{8,11}.

Sabe-se que GT 3 está fortemente ligado à capacidade de acumular gordura no fígado, o que se correlaciona ao

nível de replicação viral, à progressão acelerada da fibrose e à ocorrência de hepatocarcinoma^{15,26}.

No tocante ao estadiamento hepático, os casos com ausência ou fibrose leve apresentaram associação estatisticamente significativa com a RVS. Em sua investigação, Torres et al.¹⁶ mostraram que, independentemente da associação do regime terapêutico, em indivíduos com ausência ou fibrose leve, as chances de conseguir a RVS são altas em comparação com aqueles de fibrose moderada e avançada. Já neste estudo, todos os casos com ausência de fibrose (n=17) alcançaram a RVS, mesmo com o uso de ET diferentes. Igualmente, Smith et al.¹¹ e Lobato et al.¹⁵ apontam, em seus estudos, a mesma relação entre estadiamento da doença hepática e resposta virológica sustentada.

Sabe-se que a absorção e o metabolismo das drogas estão atrelados ao bom desenvolvimento das funções hepáticas e que no portador de cirrose há um declínio dessa capacidade funcional. Isso porque as alterações fibróticas causam aumento da hipertensão portal e podem ocasionar possíveis barreiras à eficiência e à homogeneidade da administração do medicamento e as alterações inflamatórias afetam na função imunológica, trazendo, como consequência, dificuldade na RVS e tolerabilidade da terapia^{22,23}.

Ademais, como limitação, acentua-se o fato de ter sido realizada uma coleta manual nos prontuários dos casos confirmados nas unidades de referência, a fim de obter maiores informações, além daquelas que constam no SINAN. Com isso, observou-se que não há um padrão nas evoluções das informações registradas pelos profissionais da saúde durante o período que o paciente permanece em acompanhamento.

Não obstante, os resultados do estudo permitiram um diagnóstico da situação do tratamento do VHC na 17ª RS/PR, possibilitando, assim, a identificação dos fatores associados à RVS em pacientes com VHC em tratamento com DDA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Encontrou-se que o tratamento com DAA apresenta elevada taxa de RVS, desde que, dos 244 casos, 93,9% atingiram a RVS. Houve associação estatisticamente significante entre RVS, tratamento anterior não realizado e GT 1, sendo que 96,2% e 95,8% dos indivíduos apresentaram RVS respectivamente. Verificou-se, ainda, associação entre RVS e os portadores de F0, F1 e F2 em 98,4% dos casos.

Espera-se, portanto, contribuir com o planejamento das ações em saúde e com a definição de um plano municipal de gestão mais próximo da realidade epidemiológica dos municípios, principalmente nas estratégias referentes à detecção precoce, evitando que os portadores do VHC iniciem o tratamento com o grau de fibrose avançado, tendo em vista que, desde 2018, o tratamento dos DDAs foi liberado para todos os portadores do VHC, independentemente se a infecção é aguda, crônica, com ou sem fibrose.

Diante do exposto, sugerem-se novos estudos sobre essa temática envolvendo outras localidades, objetivando um maior conhecimento do cenário, com definições de estratégias de intervenção mais eficazes para o controle e o

tratamento em nível estadual e nacional.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde atualiza PCDT de hepatite C. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 15 Jun 2021]. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/entenda-o-sus/53700-ministerio-da-saude-atualiza-pcdt-de-hepatite-c>.
2. Ministério da Saúde (BR). Plano para eliminação da hepatite C no Brasil. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [citado 15 Jun 2021]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/66284/plano_para_eliminao_hepatite_c_no_brasil_170119.pdf?file=1&type=node&id=66284&force=1.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 863, de 4 de novembro de 2002. Estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite Viral Crônica C. [Internet]. 2002. [citado 16 Jun 2021]. Disponível em: http://www3.servicos.ms.gov.br/saude_externo/downloads/Portaria863HepatitisVirais.doc.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 20, de 25 de julho de 2012. Torna pública a decisão de incorporar os inibidores de protease Telaprevir e Boceprevir para tratamento da hepatite crônica C no Sistema Único de Saúde (SUS). [Internet]. 2012. [citado 16 Jun 2021]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0020_25_07_2012.html.
5. Ministério da Saúde (BR). Relatório de recomendação da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS: inibidores de protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da hepatite crônica C. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 5 Ago 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Telaprevir_Boceprevir_Hepatite_Recomendacao.pdf.
6. Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 5 Ago 2021]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2017/64644/pcdt_hepatitec_07062018_final_web.pdf?file=1&type=node&id=64644&force=1.
7. Paik SW. Goals of treatment, indication, and treatment for chronic hepatitis C. *Korean J Gastroenterol*. 2008;51(6):368-371.
8. Sarwar S, Khan AA, Tarique S. Response guided interferon therapy for genotype 3 of chronic hepatitis C: compliance and outcome. *Pak J Med Sci*. 2015;31(4):843-847. doi: 10.12669/pjms.314.7293.
9. Leroy V, Angus P, Bronowicki J-P, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*.

2016;63(5):1430-1441. doi: 10.1002/hep.28473.

10. Hézode C, Lebray P, Ledinghen V, Zoulim F, Martino V, Boyer N, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int.* 2017;37(9):1314-1324. doi: 10.1111/liv.13383.
11. Smith D, Magri A, Bonsall D, Ip CLC, Trebes A, Brown A, et al. Resistance analysis of genotype 3 hepatitis C virus indicates subtypes inherently resistant to nonstructural protein 5A inhibitors. *Hepatology.* 2019;69(5):1861-1872. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29837>.
12. World Gastroenterology Organisation. Diagnóstico, tratamento e prevenção da hepatite C. [Internet]. [citado 20 Ago 2021]. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/hepatitis-c/hepatitis-c-portuguese>.
13. Ibm Corp. Released. IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0. Armonk (NY): IBM Corp.; 2011.
14. Compri AP, Silva VCM, Lemos MF, Oba IT, Moreira RC. Resposta virológica sustentada às drogas de ação direta de segunda geração para hepatite C. *BEPA.* 2020;196(17):1-10.
15. Lobato CMO, Codes L, Silva GF, Souza AFM, Coelho HSM, Pedrosa MLA, et al. Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: a real-world study from Brazil. *Ann Hepatol.* 2019;18(6):849-854. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.08.001>.
16. Torres AD, Sparvoli JMH, Sparvoli AC, Gonçalves CV. Sustained virologic response rate in chronic hepatitis C patients through direct-acting antiviral therapy. *Arq. Gastroenterol.* 2019;56(4):394-398. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-79>.
17. Rolim FE, Braga LLBC, Lima JMC, Mello FSF, Pinho CS, Hyppolito EB. Hepatite crônica pelo vírus C: avaliação da resposta virológica ao tratamento com os novos antivirais de ação direta. *RevMed UFC.* 2018;58(4):8-12. doi: 10.20513/2447-6595.2018v58n4p8-12.
18. Bartolini B, Giombini E, Taibi C, Lionetti R, Montalbano M, Visco-Comandini U, et al. Characterization of naturally occurring NS5A and NS5B polymorphisms in patients infected with HCV genotype 3a treated with direct-acting antiviral agents. *Viruses.* 2017;9(8):212. doi: 10.3390/v9080212.
19. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: inibidores de protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da hepatite crônica C. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [citado 20 Jan 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Boceprevir_Telaprevir_final.pdf.
20. McEwan P, Webster S, Ward T, Brenner M, Kalsekar A, Yuan Y. Estimating the cost-effectiveness of da-

clatasvir + sofosbuvir versus sofosbuvir + ribavirin for patients with genotype 3 hepatitis C virus. *Cost Eff Resour Alloc*. 2017;15(1):15. doi: 10.1186/s12962-017-0077-4.

21. American Association for the Study of Liver Diseases. HCV resistance primes. [Internet]. [citado 10 Jan 2020]. Disponível em: <https://www.hcvguidelines.org/evaluate/resistance>.

22. Al Marzooqi SH, Feld JJ. Sorting out cirrhosis: mechanisms of non-response to hepatitis C therapy. *Liver Int*. 2015;35(8):1923-1933. doi: 10.1111/liv.12861.

23. Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Recent advances in understanding liver fibrosis: bridging basic science and individualized treatment concepts. *F1000Res*. 2018;7 (F1000 Faculty Rev):921. doi: 10.12688/f1000research.14841.1.

24. Pott-Junior H, Bricks G, Grandi G, Senise JF, Castelo Filho A. Sofosbuvir in combination with daclatasvir and simeprevir for 12 weeks in non-cirrhotic subjects chronically infected with hepatitis C virus genotype 1: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):365-371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.06.007>.

25. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, et al. Effectiveness of simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*. 2016;150(2):419-429. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.013.

26. Feld JJ, Maan R, Zeuzem S, Kuo A, Nelson DR, Di Bisceglie AM, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir-based regimens for chronic HCV genotype 3 infection: results of the HCV-TARGET study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):776-783. doi: 10.1093/cid/ciw387.