

Artigo original

Resposta virológica sustentada às drogas de ação direta de segunda geração para hepatite C

Sustained virologic response to second-generation direct-acting antivirals for Hepatitis C

Adriana Parise Compri; Vanessa Cristina Martins Silva; Marcilio Figueiredo Lemos; Isabel Takano Oba; Regina Célia Moreira

Laboratório de Hepatites Virais, Centro de Virologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: Recentemente, o manejo de pacientes infectados cronicamente pelo vírus da Hepatite C tem progredido, incluindo os antivirais de ação direta (DAAs) de segunda geração, que têm potencial de clarear a infecção em muitos pacientes, especialmente naqueles infectados pelo genótipo 1.

Objetivo: Avaliar a resposta virológica sustentada (RVS) ao tratamento para Hepatite C com as drogas de ação direta (DAA) de segunda geração, disponibilizados pelo Ministério da Saúde em pacientes acompanhados por um serviço de saúde da cidade de São Paulo. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional, baseado em dados secundários obtidos dos sistemas GAL e MEDEX. Foram analisadas 615 amostras de conveniência de pacientes que realizaram tratamento com os DAA de segunda geração no período de junho de 2016 a abril de 2018. Os dados demográficos e clínicos também foram analisados.

Resultados: RVS foi observada em 600 pacientes (97,6%). Além disso, 98,4% e 94,7% dos pacientes genótipo 1 e 3, respectivamente, responderam ao tratamento ($P = 0.02$). Dentre os pacientes que não responderam ao tratamento, 93,3% eram do sexo masculino, virgens de tratamento, e foram tratados por 12 semanas, exceto 1 paciente genótipo 1 e coinfecção com HIV que tratou por 24 semanas.

Conclusão: A alta taxa de RVS foi observada para tratamento da Hepatite C com os DAA de segunda geração. A RVS foi significativamente reduzida em pacientes do sexo masculino e infectados pelo genótipo 3, apesar de ainda ser superior a 90%. A coinfecção com o HIV não demonstrou associação com a redução das taxas de RVS ($p=0,98$).

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite C crônica. Estudo observacional. Tratamento. Genótipo. Resposta virológica sustentada.

ABSTRACT

Background: Recently, the management of patients chronically infected with the hepatitis C virus has progressed, including second generation direct-acting antivirals (DAA) that have potential to clear infection in most patients, especially genotype 1-infected patients. **Objectives:** Evaluate the sustained virologic response (SVR) of Hepatitis C treatment with second-generation DAAs made available by the Ministry of Health in follow-up patients of a São Paulo health service. **Methods:** This was a retrospective observational study, based on secondary data obtained from GAL and MEDEX systems. Briefly, 615 convenience samples were analyzed of patients who underwent second-generation DAAs treatment from June 2016 to April 2018. Demographic and clinical data were also analyzed. **Results:** SVR was observed in 600 treated patients (97.6%). Further, 98.4% and 94.7% of genotype 1 and genotype 3 patients, respectively, responded to treatment ($P = 0.02$). Among patients who did not respond to treatment, 93.3% were male, naive treatment and were treated for 12 weeks, except one genotype 1, HIV-coinfected patient who received treatment for 24 weeks. **Conclusions:** A high rate of SVR was found for Hepatitis C treatment with second-generation DAAs. SVR was significantly reduced in male and genotype 3-infected patients, although it still exceeded 90%. Further, HIV coinfection showed no association with reduced SVR rates ($p=0.98$).

KEYWORDS: Chronic Hepatitis C. Observational study. Treatment. Genotype. Sustained virologic response.

INTRODUÇÃO

Mundialmente, a infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV) causa doença hepática aguda e crônica, podendo levar a cirrose, falência hepática e/ou carcinoma hepatocelular. A doença hepática crônica pelo HCV é uma das maiores causas de transplante do fígado em países desenvolvidos. A prevalência global da infecção pelo HCV está estimada em 1%, com aproximadamente 71 milhões de indivíduos cronicamente infectados no mundo.¹ No Brasil, a prevalência de anticorpos contra o HCV é estimada em 0,8% correspondendo a 1,4 a 1,6 milhões de indivíduos infectados.²

Até 2011, o único tratamento disponível era baseado na combinação de Interferon alfa

peguilado (peg-IFN α) e Ribavirina (RBV). O interferon não tinha uma ação antiviral direta, mas era usado no tratamento do HCV com base em seus efeitos imunomoduladores na replicação viral. Além disso, a resposta virológica sustentada (RVS) era aproximadamente 50% para os pacientes com genótipo 1, demandando períodos longos de tratamento e quase sempre permeados por muitos efeitos adversos.³⁻⁵

O recente desenvolvimento dos antivirais de ação direta (DAA) contra os vários alvos do ciclo de replicação do HCV tem modificado de forma radical o panorama epidemiológico desse agravo em todo o mundo (6). Os DAA

de primeira geração, Boceprevir e Telaprevir, eram usados em combinação com o peg-IFN α e Ribavirina, entretanto esses tratamentos eram problemáticos devido à eficácia limitada, efeitos colaterais e contraindicações.^{7,8}

Em 2014, os DAA de segunda geração foram disponibilizados fornecendo mais eficácia, períodos limitados de terapia, menos contraindicações e mais tolerância, podendo ser usados em combinação com interferon ou não. Estes DAA têm promovido uma revolução no tratamento da Hepatite C, mostrando altas taxas de RVS, em torno de 90%, em vários ensaios clínicos de fase III e em estudos observacionais, a maioria dos Estados Unidos e Europa.⁹⁻¹³

Os DAA de segunda geração, por serem bem tolerados e mais seguros, possibilitam tratamentos altamente eficazes e de curta duração, com maior adesão dos pacientes. A partir da utilização dessas novas classes de medicamentos, torna-se possível a eliminação da doença nos países que se dedicarem a atuar de forma responsável no controle da epidemia.

A partir de 2015, o Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais (DDAHV/SVS/MS) iniciou a reformulação da assistência à hepatite C no Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo os DAA de segunda geração (Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir) no seu Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT).¹⁴

Diante do exposto, o presente estudo avaliou a resposta virológica sustentada (RVS) ao tratamento para Hepatite C com os DAA de segunda geração disponibilizados pelo Ministério da Saúde em pacientes acompanhados por um serviço de saúde da cidade de São Paulo.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Casuística

Neste estudo retrospectivo observacional, foram triadas inicialmente 654 amostras de conveniência, enviadas para o Instituto Adolfo Lutz (IAL) Central para quantificação do RNA do HCV, no período de junho de 2016 a abril de 2018, de pacientes provenientes de um serviço de saúde da capital de São Paulo que realizaram tratamento com os DAA de segunda geração.

Foram incluídas todas as amostras com resultado de genotipagem, carga viral quantificada na 12^a semana após o término do tratamento (avaliação de RVS caracterizada pela ausência de HCV-RNA na 12^a ou 24^a semana após o término da terapia medicamentosa), e com informações sobre o esquema terapêutico utilizado. Das 654 amostras analisadas, 39 foram excluídas da casuística: 10 por não realizarem a carga viral na décima segunda semana após o término do tratamento; 10 por não apresentarem o resultado do genótipo e nem o esquema terapêutico e 19 por não apresentarem o esquema terapêutico, totalizando 615 amostras incluídas.

Bases de dados e variáveis do estudo

Os dados demográficos (sexo, idade) foram obtidos a partir das informações contidas nos formulários de solicitação dos exames para HCV.

Os dados clínicos como genótipo, esquema terapêutico, período de tratamento, pacientes experimentados ou não, coinfeção com o HIV, foram obtidos do sistema MEDEX utilizado para controle da dispensação de

medicamentos aos pacientes cadastrados nas Farmácias de Medicamentos Especializados.

Os resultados da quantificação da carga viral do HCV foram digitados no Sistema de Gestão e Informação Hospitalar (SIGH) – Prodesp – e no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), disponibilizado pelo Ministério da Saúde, e utilizados em nosso laboratório.

Todos os dados foram exportados e codificados em uma planilha criada no programa Microsoft Excel 2010.

Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real com transcrição reversa (RT qPCR)

Para quantificação da carga viral do HCV (HCVQT) no soro, foi utilizado *kit* comercial Abbott® de RT-qPCR automatizado, que tem como alvo a região 5'UTR do genoma viral, que apresenta uma linearidade de 12UI/mL a 100.000.000UI/mL [utilizando 0,5mL de amostra (soro)]. Todas as reações foram realizadas seguindo as indicações dos fabricantes presentes na bula.

Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando a ferramenta *Statcalc* acessível no programa EpiInfo para Windows, versão 6.04. Foram considerados resultados significantes quando o valor de p foi inferior a 0,05.

RESULTADOS

Das 615 amostras analisadas no estudo, 308 eram do sexo feminino e 307 do sexo masculino sem diferença estatística significativa entre os gêneros ($p > 0,05$). A faixa etária variou entre

31 e 79 anos, com média de 58,1 anos.

Em termos de tratamento, 451 pacientes (73,3%) foram tratados com Sofosbuvir e Daclatasvir (SOF + DCV), 133 (21,6%) com Sofosbuvir e Simeprevir (SOF + SMV), 17 (2,8%) com Sofosbuvir e Ribavirina (SOF + RBV) e 14 (2,3%) Sofosbuvir + alfapeginterferona + Ribavirina (SOF + PegINF α + RBV). Os genótipos 1 e 3 (81,3% e 15,4%) foram os mais prevalentes na população estudada e 562 pacientes (91,4%) eram virgens de tratamento.

Em relação à resposta virológica sustentada, verificamos que 600 pacientes (97,6%) responderam ao tratamento e 15 (2,4%) não responderam. Quando a RVS foi analisada por genótipo, o genótipo 1 apresentou 98,4% de resposta enquanto o genótipo 3 apresentou 94,7% ($p = 0,02$), como mostrado na tabela 1.

Analisando a RVS de acordo com o esquema terapêutico, 441 pacientes (97,8%) tratados com SOF + DCV, 130 (97,8%) tratados com SOF + SMV e 29 (93,3%) tratados com os outros esquemas terapêuticos responderam ao tratamento (tabela 2). Quando foram comparados os esquemas de tratamento utilizados nos pacientes genótipo 1, não houve diferença em relação a eficácia ($p = 0,44$). O mesmo ocorreu com os pacientes genótipo 3 tratados com diferentes esquemas ($p = 1,00$).

Dos 40 pacientes (6,5%) coinfectados pelo HIV, 39 (97,5%) responderam ao tratamento, sendo 34 (87,1%) infectados pelo genótipo 1, 4 (10,2%) pelo genótipo 3 e 1 (2,6%) pelo genótipo 4.

Dentre os pacientes que não responderam ao tratamento, 14 eram do sexo masculino e 1 paciente era do sexo feminino ($p < 0,001$),

Tabela 1. Características dos pacientes com hepatite C respondedores e não respondedores ao tratamento com DAA provenientes de um serviço de saúde da capital de São Paulo no período de junho de 2016 a abril de 2018

	<i>Não respondedores</i>		<i>Respondedores</i>	
	<i>n (15)</i>	<i>%</i>	<i>n (600)</i>	<i>%</i>
Sexo				
Masculino	14	4,5	294	95,5
Feminino	1	0,3	306	99,7
Média de Idade				
	54,7		58,1	
Tempo de Tratamento				
12 semanas	14	2,8	491	97,2
24 semanas	1	0,9	109	99,1
Genótipo				
1	8	1,6	492	98,4
2	2	11,8	15	88,2
3	5	5,3	90	94,7*
4	0	0	3	100,0
Esquema Terapêutico				
SOF ^a + RBV ^b	2	11,8	15	88,2
SOF + DCV ^c	10	2,2	441	97,8
SOF + SMV ^d	3	2,3	130	97,7
SOF + PegINF α ^e + RBV	0	0	14	100,0
Coinfecção HIV				
Sim	1	2,5	39	97,5
Não	14	2,4	561	97,6
Experimentado^f				
Sim	0	0	53	100,0
Não	15	2,7	547	97,3

a- SOF= Sofosbuvir; b- RBV= Ribavirina; c- DCV= Daclatasvir; d- SMV= Simeprevir; e- PegINF α = Peginterferon alpha; f- Experimentado – paciente que já havia recebido outro tratamento antirretroviral

*p= 0,02

com média de idade de 57,4 anos e virgens de tratamento. Todos receberam tratamento por 12 semanas, exceto um paciente infectado pelo genótipo 1 e coinfectado pelo HIV que tratou por 24 semanas (tabela 3).

DISCUSSÃO

O presente estudo observou a alta eficácia da terapia com os DAA's de segunda geração,

a qual já foi descrita em ensaios clínicos de fase III e outros estudos observacionais.^{6,15-17} A maioria dos pacientes analisados eram infectados pelo genótipo 1, seguido pelos genótipos 3, 2 e 4, refletindo a distribuição dos genótipos do HCV no Brasil.¹⁸⁻²⁰

Os achados obtidos em estudos controlados estão sendo vivenciados na prática clínica no Brasil. Estudos observacionais anteriores

conduzidos em outros estados brasileiros encontraram uma taxa de RVS entre 93 a 100%, as quais não são diferentes da encontrada no presente estudo (97,6%).^{6,17,21} Estudos com os antiretrovirais administrados anteriormente aos DAA (peg-IFN α , RBV, Boceprevir, Telaprevir) mostraram eficácia entre 50 e 65%.^{3,4,7}

Os pacientes infectados pelo genótipo 3 mostraram maior dificuldade em responder ao tratamento quando comparado com os do genótipo 1. Outros estudos realizados no Brasil também mostraram taxas inferiores de RVS para os pacientes genótipo 3.^{6,17,22} Para

melhorar a resposta virológica do genótipo 3, o governo brasileiro disponibiliza 3 novos esquemas de tratamento para o genótipo 3: Sofosbuvir + Daclatasvir +/- ribavirin; sofosbuvir + velpatasvir +/- Ribavirin por 12 semanas; ou glecaprevir + pibrentasvir por 8 semanas. Entretanto, a nova atualização do PCDT feita pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV) em 2018, prevê a extensão do tratamento com SOF + DCV para 24 semanas para pacientes cirróticos, a chance de cura dos pacientes genótipo 3.²³

Tabela 2. Dados clínicos, demográficos e de tratamento dos pacientes com hepatite C provenientes de um serviço de saúde da capital de São Paulo no período de junho de 2016 a abril de 2018, de acordo com o esquema terapêutico

	Esquema Terapêutico								
	SOF ^a + PegIFN α ^b + RBV ^c		SOF + DCV ^d		SOF + SMV ^e		SOF + RBV		Total
	NR ^f	RESP ^g	NR	RESP	NR	RESP	NR	RESP	
	(n 14)		(n 451)		(n 133)		(n 17)	(n 615)	
Sexo									
Masculino	0	7	10	224	2	55	2	8	308
Feminino	0	7	0	217	1	75	0	7	307
Tempo Tratamento									
12 semanas	0	14	9	332	3	130	2	15	505
24 semanas	0	0	1	109	0	0	0	0	110
Genótipo									
1	0	0	5	362*	3	130*	0	0	500
2	0	0	0	0	0	0	2	15	17
3	0	14**	5	76**	0	0	0	0	95
4	0	0	0	3	0	0	0	0	3
Coinfecção HIV									
Sim	0	0	1	39	0	0	0	0	40
Não	0	14	9	402	3	130	2	15	575
Experimentado^h									
Sim	0	0	0	53	0	0	0	0	53
Não	0	14	10	388	3	130	2	15	562

^aSOF= Sofosbuvir; ^bPegIFN α = Peginterferon alpha; ^cRBV= Ribavirina; ^dDCV= Daclatasvir; ^eSMV= Simeprevir; ^fNR= Não respondedores; ^gRESP= Respondedores; ^hExperimentado: paciente que já havia recebido outro tratamento antirretroviral

*p=0,44; **p=1,00

Pacientes genótipo 1 tratados com SOF + DCV tiveram taxas similares de RVS quando comparados àqueles tratados com SOF + SMV. Esse achado também foi descrito por Ferreira VL et al, (2018),¹⁷ que sugere o desenvolvimento de um estudo farmacoeconômico para analisar essas duas e/ou outras opções de tratamento, o qual poderia auxiliar os profissionais de saúde a tomar decisões clínicas em relação à escolha terapêutica.

A taxa de RVS encontrada nos pacientes coinfectados com HIV não foi diferente da encontrada no restante dos pacientes analisados ($p=0,98$). Esse dado confirma os achados de vários estudos de que a coinfeção com HIV não está associada à redução das taxas de RVS.^{12,24}

O predomínio do sexo masculino dentre a população de não respondedores corrobora com outros estudos.^{6,12} Todavia, não se sabe ao certo as causas dessa diferença, sendo necessários mais estudos para elucidá-la.

Algumas limitações da nossa análise devem ser pautadas. Algumas variáveis, tais como: grau de fibrose, presença ou não de cirrose, informações sobre os subtipos do HCV e adesão ao tratamento não foram obtidas dos bancos de dados. Entretanto, a presença delas poderia auxiliar no entendimento dos resultados influenciando na RVS.

Os bancos de dados GAL e MEDEX se mostraram uma ferramenta útil para a rápida avaliação da eficácia desses tratamentos fornecidos pelo Ministério da Saúde.

Tabela 3. Pacientes não respondedores ao tratamento com os DAA provenientes de um serviço de saúde da capital de São Paulo no período de junho de 2016 a abril de 2018

Não repondedores							
Paciente	Sexo	Idade	Período de Tratamento	Esquema Terapêutico	Genótipo	Coinfecção HIV	Experimentado ^a
1	M	60	12	SOF ^b + RBV ^c	2	Não	Não
2	M	34	12	SOF + DCV ^d	1	Não	Não
3	M	42	12	SOF + DCV	3	Não	Não
4	M	68	12	SOF + DCV	1	Não	Não
5	M	53	12	SOF + DCV	1	Não	Não
6	M	53	24	SOF + DCV	1	Sim	Não
7	M	68	12	SOF + DCV	3	Não	Não
8	M	67	12	SOF + DCV	1	Não	Não
9	M	50	12	SOF + DCV	3	Não	Não
10	M	49	12	SOF + DCV	3	Não	Não
11	F	57	12	SOF + SMV ^e	1	Não	Não
12	M	59	12	SOF + DCV	3	Não	Não
13	M	65	12	SOF + DCV	1	Não	Não
14	M	40	12	SOF + SMV	1	Não	Não
15	M	56	12	SOF + RBV	2	Não	Não

^aExperimentado: paciente que já havia recebido outro tratamento antirretroviral; ^bSOF= Sofosbuvir; ^cRBV= Ribavirina; ^dDCV= Daclatasvir; ^eSMV= Simeprevir

CONCLUSÃO

Observou-se uma alta taxa de resposta virológica sustentada ao tratamento para hepatite C com as drogas de ação direta de segunda geração. Os pacientes do sexo

masculino e pacientes infectados pelo genótipo 3 tiveram RVS significativamente reduzida, apesar de ainda ser superior a 90%. A coinfeção com o HIV não demonstrou associação com a redução das taxas de RVS.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report. 2017. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/255016>. Accessed on: 20.jul.2019.
2. Amaku M, Burattini MN, Coutinho FAB, Lopez LF, Mesquita F, Naveira MC, et al. Estimating the size of the HCV infection prevalence: a modeling approach using the incidence of cases reported to an official notification system. *Bull Math Biol.* 2016;78(5):970-90.
3. Chew KW, Allen SA, Taylor LE, Rich JD, Feller E. Treatment outcomes with pegylated interferon and ribavirin for male prisoners with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(7):686-91.
4. Iacomi F, Iannicelli G, Franceschini A, Migliorisi P, Rosati S, Piselli P, et al. HCV infected prisoners: Should they be still considered a difficult to treat population? *BMC Infect Dis.* 2013;13:374.
5. Pawlotsky JM. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development. *Semin Liver Dis.* 2014;34(1):22-9.
6. Cheinquer H, Sette H Jr, Wolff FH, de Araujo A, Coelho-Borges S, Soares SRP, et al. Treatment of Chronic HCV Infection with the New Direct Acting Antivirals (DAA): First Report of a Real World Experience in Southern Brazil. *Ann Hepatol.* 2017;16(5):727-33.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55(2):245-64.
8. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(4):212-23.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63(1):199-236.
10. Zhang J, Nguyen D, Hu KQ. Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Review of Current Direct-Acting Antiviral Treatment Strategies. *N Am J Med Sci.* 2016;9(2): 47-54.
11. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatol.* 2016;64(2): 370-80.
12. Höner Zu Siederdisen C, Buggisch P, Böker K, Schott E, Klinker H, Pathil A, et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 infection in Germany: effectiveness and safety of antiviral treatment in a

- real-world setting. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(2):213-24.
13. Lanini S, Scognamiglio P, Mecozzi A, Lombardozi L, Vullo V, Angelico M, et al. Impact of new DAA therapy on real clinical practice: a multicenter region-wide cohort study. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):223.
 14. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: MS; 2015. 101p. Available at http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_hepatite_co_coinfeccoes.pdf. Accessed on: 14.set.2019.
 15. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Pontarolo R. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(5):478-85.
 16. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Muzzillo DA, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: a pairwise meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(4):749-55.
 17. Ferreira VL, Borba HHL, Wiens A, Pedroso MLA, Radunz VFC, Ivantes CAP, et al. Effectiveness and tolerability of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C patients in a Southern state of Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2018;22(3):186-92.
 18. Martins RMB, Teles SA, Freitas NR, Motta-Castro AR, Souto FJ, Mussi A, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006;48(1):53-5.
 19. Lopes CLR, Teles SA, Espirito-Santo MP, Lampe E, Rodrigues FP, Motta-Castro AR, et al. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis C virus infection among drug users, Central-Western Brazil. *Rev. Saude Publica.* 2009;43(1):43-50.
 20. Carvalho AC, Junior JLP, Silva MFO, Neto SGS. Perfil genotípico da hepatite C em um laboratório público do estado do Piauí. *R. Interd.* 2014;7(3):55-60.
 21. Naveira MCM, Almeida EC, Cattapan E, Fernandes N, Gomes JN, Graner B, et al. New antivirals for hepatitis C in Brazil: preliminary effectiveness analysis with current national databases. *Ann Hepatol.* 2016;15(6):997.
 22. Medeiros T, Salviato CM, do Rosario NF, Saraiva GDN, Esberard EBC, Almeida JR, et al. Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(6):1304-11.
 23. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Brasília: MS; 2019. 68 p. Available at <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes.pdf>. Accessed on: 21.ago.2019.
 24. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, et al. Sofosbuvir and ledipasvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in HCV-monoinfected

and HIV-HCV-coinfected individuals:
Results from the German Hepatitis

C Cohort (GECCO-01). Clin Infect
Dis. 2016;63(10):1320-4.

Correspondência/Correspondence to:

Regina Célia Moreira
Centro de Virologia, Laboratório de Hepatites, Instituto Adolfo Lutz
Avenida Doutor Arnaldo, 355, São Paulo-SP, CEP 01246-902
tel: 55-11-30682911
E-mail: regina.moreira7@gmail.com

Resposta virológica sustentada às drogas de ação direta de segunda geração para hepatite C/Compri AP et al.