

Relato de experiência

Hepatite C: evolução do diagnóstico e tratamento

Hepatitis C: evolution of diagnosis and treatment

Gabriela Nardini Alarcon^{ID}, Marcilio Figueiredo Lemos^{ID},
Vanessa Cristina Martins Silva^{ID}, Clovis Roberto Abe Constantino^{ID},
Adriana Parise Compri^{ID}

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças,
Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Autor para correspondência

Adriana Parise Compri
E-mail: adriana.compri@ial.sp.gov.br
Instituição: Instituto Adolfo Lutz (IAL)
Endereço: Avenida Doutor Arnaldo, 355, 2º andar, CEP: 01246-902, São Paulo, São Paulo, Brasil

Como citar

Allarcon GN, Lemos MF, Silva VCM, Constantino CRA, Compri AP. Hepatite C: evolução do diagnóstico e tratamento. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2024; 21: e40303. doi: <https://doi.org/10.57148/bepa.2024.v.21.40303>

Primeira submissão: 14/03/2024 • Aceito para publicação: 12/04/2024 • Publicação: 29/04/2024

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

A hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular. Estima-se que 58 milhões de pessoas tenham infecção crônica, com cerca de 1,5 milhão de novas infecções por ano. Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estipulou a meta de eliminar as hepatites virais até 2030, reduzindo em 90% as novas infecções e em 65% as mortes. Este relato de experiência se propõe a apresentar os avanços no diagnóstico e tratamento da hepatite C no período de 2000 a 2023 e discutir os desafios ainda não superados para atingir a meta da OMS. O diagnóstico da hepatite C envolve o uso de técnicas sorológicas para a triagem e de biologia molecular para confirmação do diagnóstico, além da avaliação da eficácia do tratamento. O único tratamento disponível até 2011 era a combinação de Interferon alfa peguilado e Ribavirina. A disponibilidade e a evolução das drogas antivirais de ação direta a partir de 2011 contribuíram para o avanço no tratamento, apresentando alta eficácia, período mais curto de terapia, menos contraindicações e poucos efeitos adversos. Mesmo com esses progressos, apenas 20% das pessoas que vivem com hepatite C no mundo foram diagnosticadas e 7% receberam tratamento. Conclui-se, portanto, que para atingir a meta da OMS será necessário um diagnóstico acessível e rápido, no local de atendimento, além de campanhas de triagem e tratamento em massa como parte do programa de vigilância nacional desse agravo.

Palavras-chave: hepatite C, diagnóstico da hepatite C, tratamento da hepatite C, evolução da hepatite C.

Abstract

Hepatitis C is one of the main causes of chronic liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. It is estimated that 58 million people have chronic infections with around 1.5 million new infections per year. In 2016, the WHO set the goal of eliminating viral hepatitis by 2030, reducing new infections by 90% and deaths by 65%. This experience report aims to present advances in the diagnosis and treatment of hepatitis C in the period from 2000 to 2023 and discuss the challenges still present in achieving the WHO goal. The diagnosis of Hepatitis C involves the use of serological techniques for screening and molecular biology to confirm the diagnosis, in addition to evaluating the effectiveness of the treatment. The only treatment available until 2011 was the combination of pegylated interferon alfa and Ribavirin. The availability and evolution of direct-acting antiviral drugs since 2011 has contributed to advances in treatment, presenting high efficacy, a shorter period of therapy, fewer contraindications and few adverse effects. Even with these advances, only 20% of people living with Hepatitis C in the world have been diagnosed and 7% have received treatment. It is therefore concluded that to achieve the WHO goal, accessible and rapid diagnosis will be necessary, at the point of care, in addition to mass screening and treatment campaigns as part of the national surveillance program for this disease.

Keywords: Hepatitis C, Diagnosis of Hepatitis C, Treatment of Hepatitis C, Evolution of Hepatitis C.

Introdução

As hepatites virais são uma grande ameaça à saúde pública e uma das principais causas de morte em todo o mundo. A mortalidade anual por hepatites virais é semelhante à de outras doenças infecciosas importantes, como HIV e tuberculose.¹

A hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica associada à cirrose e ao carcinoma hepatocelular – aproximadamente 20% dos pacientes cronicamente infectados desenvolvem cirrose e cerca de 10% progridem para câncer.²

A OMS, estima que 58 milhões de pessoas tenham infecção crônica relacionada ao vírus da hepatite C (HCV), com cerca de 1,5 milhão de novas infecções por ano.³ No Brasil, segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), foram confirmados 279.872 casos da doença. A principal via de transmissão desse agravo é a sanguínea, e os fatores de risco são o uso de drogas intravenosas, o compartilhamento de materiais perfurocortantes e a transmissão nosocomial em clínicas de diálise.^{4,5}

Com o avanço no diagnóstico e tratamento, a infecção por HCV tornou-se uma infecção viral crônica curável através de drogas de ação direta. A transmissão pela transfusão sanguínea, que costumava ser a principal via de infecção, foi reduzida devido às medidas sanitárias eficazes e, em particular, à triagem de doadores de sangue, primeiro com a pesquisa do anti-HCV e depois com a pesquisa do HCV RNA.⁶ Em seguida, o tratamento antiviral foi revolucionado – utilizando terapia totalmente oral, com duração de 8 a 12 semanas e com raros efeitos adversos⁷ –, levando à resposta virológica sustentada em mais de 98% de todos os pacientes infectados pelo HCV

Em 2016, a OMS adotou sua Estratégia Global do Setor de Saúde (GHSS) para hepatites virais, visando à eliminação global da hepatite viral como uma ameaça à saúde pública até 2030, incluindo um roteiro para a eliminação e as principais intervenções de prevenção e tratamento destinadas a fortalecer os sistemas de saúde no contexto da estrutura de cobertura universal de saúde.⁸ A eliminação das hepatites virais exige uma mudança: do foco em pacientes individuais para uma abordagem coordenada de saúde pública para a ênfase na interrupção da transmissão e infecção por meio de prevenção e tratamento. No curto prazo, isso exigirá pacotes simplificados e padronizados de intervenções que possam ser realizadas em larga escala. As hepatites B e C compartilham rotas comuns de transmissão; no mesmo período, ambas podem produzir melhores resultados em saúde pública e para a economia. O tratamento do HBV e do HCV não apenas interromperá a transmissão mas também ajudará a prevenir uma em cada 20 mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo (EL-SERAG, 2012).

Com o avanço no diagnóstico e tratamento das hepatites virais mencionado, a OMS estipulou a meta de eliminar as hepatites virais até 2030, por meio da implantação de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento, visando reduzir em 90% as novas infecções e em 65% as mortes, porém os desafios ainda são muitos.⁵

Diante do exposto, o presente relato de experiência teve como objetivo apresentar os progressos no diagnóstico e tratamento da hepatite C no período de 2000 a 2023 e discutir os desafios ainda não superados para atingir a meta de eliminação das hepatites virais até 2030.

Evolução do diagnóstico

Na década de 1970, suspeitava-se de um vírus desconhecido em casos documentados de hepatite associada a transfusões, um fenômeno denominado hepatite não-A, não-B. Em 1989, o agente infeccioso transmissível foi identificado e denominado HCV; em seguida, foi desenvolvido o primeiro teste diagnóstico de anticorpos para o HCV, o que levou a uma diminuição de novas infecções, principalmente através de produtos hemoderivados. Os ensaios de segunda geração demonstraram que um número maior de infecções NANBHs do que se supunha com os estudos iniciais usando os ensaios de primeira geração foi causado pelo HCV.¹⁰ A triagem subsequente de todos os doadores de sangue quase eliminou o risco de transmissão do HCV por meio de sangue e hemoderivados em países de alta renda, testando apenas o anti-HCV.¹¹ Posteriormente, foi alcançada uma segurança adicional pela introdução de testes moleculares para detectar o RNA viral, permitindo também identificar esse agravo em pacientes na fase inicial da infecção, período em que os anticorpos anti-HCV ainda não se desenvolveram.¹²

Os ensaios baseados em anticorpos são incapazes de detectar a infecção logo após adquiri-la, pois os anticorpos podem não ser detectados por dois a três meses em um indivíduo que foi infectado recentemente. Esse período de janela imunológica pode ser encurtado usando ensaios que também detectam diretamente o antígeno do *core* do HCV. Uma vez estabelecida a exposição ao vírus, o teste para infecção virêmica é realizado por meio da detecção do RNA viral usando testes quantitativos ou qualitativos de ácido nucleico ou do antígeno do *core* do HCV. Os ensaios qualitativos foram os primeiros testes de ácidos nucleicos disponíveis. No entanto, com esses testes conseguia-se apenas confirmar a presença ou ausência de infecção ativa pelo HCV. O desenvolvimento de ensaios quantitativos para detecção da carga viral permitiu o monitoramento da resposta durante o tratamento e a avaliação da resposta virológica sustentada.¹³

Atualmente, o diagnóstico da infecção pelo HCV é realizado em duas etapas: primeiro através da detecção do anti-HCV usando testes laboratoriais (sorológicos) ou testes de diagnóstico rápido (TR) para determinar a exposição ao vírus¹⁴ e, num segundo momento, utilizando-se os testes moleculares para confirmação de infecção ativa entre os indivíduos que apresentam positividade para o anti-HCV.¹⁵

Embora os TRs para detecção do anti-HCV sejam fáceis de usar e forneçam uma estratégia de triagem acessível em muitos ambientes não laboratoriais^{15,16}, vários estudos demonstraram que de 25% a 50% das pessoas que são anti-HCV positivas não retornam para diagnosticar infecção ativa.¹⁷⁻¹⁹

Evolução do tratamento

No Brasil, o tratamento da hepatite C crônica foi estabelecido pelas Diretrizes de Prática Clínica para Hepatite C Viral Crônica (CPG-HCV) do Ministério da Saúde (MS) através de Portaria Ministerial de 10 de junho de 2005, revisada em 2011.²⁰ O advento da terapia antiviral de ação direta (DAA) segura, bem tolerada e altamente eficaz para a infecção por HCV deu início a uma era em que a eliminação da hepatite C deve ser considerada. O diagnóstico precoce dessa doença é essencial, pois permite a redução da progressão para cirrose e hepatocarcinoma.²¹ O tratamento para a hepatite C crônica evoluiu muito nos últimos dez anos, permitindo que passássemos dos regimes terapêuticos com Interferon e Ribavirina para a associação desses medicamentos com os inibidores da protease NS3/4A (Boceprevir e Telaprevir) e chegássemos aos tratamentos com fármacos de elevada barreira genética, obtendo maior eficácia e menor número de eventos adversos.²¹ O grande objetivo do tratamento é atingir a resposta virológica sustentada, a qual é definida pela persistência da negativação do HCV-RNA após 24 semanas do término do tratamento. No entanto, questões a respeito de quem tratar e qual regime terapêutico empregar se tornarão cada vez mais comuns e exigirão considerações especiais dos prescritores.²²

O primeiro tratamento para pacientes com HCV tornou-se disponível há 30 anos e consistia em Interferon alfa-2b (IFN- α -2b). Devido aos efeitos colaterais (sintomas gripais e alterações neuropsiquiátricas), a adesão a esse primeiro tratamento foi limitada, resultando na persistência desse agravo.^{23, 24} A adição do análogo de purina, a Ribavirina (RBV), à terapia com IFN melhorou significativamente a resposta virológica em longo prazo, atingindo taxas de RVS de cerca de 40%.^{25, 26} A introdução de IFN- α peguilado, usado em combinação com uma dose de RBV ajustada ao peso corporal, proporcionou melhora tanto na eficácia quanto no esquema de administração.²⁶ Essa combinação tornou-se o regime de tratamento padrão para a terapia de HCV até 2011.^{26, 27}

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), dos quais os mais utilizados são o Boceprevir e o Telaprevir, ambos para o tratamento do genótipo 1, visto que esse genótipo apresenta pior resposta ao tratamento padrão. A partir de então, surgiu a possibilidade da terapia tripla, ou seja, combinar um IP mais Peg-IFN e RBV. Os IPs aumentam a chance de cura, visto que as taxas de RVS passaram de cerca de 50% para 75%.²⁸

Com a melhora da compreensão do ciclo viral do HCV, a utilização dos DAAs possibilitou que o tratamento fosse direcionado para alvos específicos envolvidos na replicação viral. No entanto, o uso do Interferon alfa ainda se fazia necessário, mesmo com os efeitos colaterais. Com novas pesquisas em continuidade, em 2013 foram aprovados dois novos medicamentos: o Simeprevir e o Sofosbuvir.²⁹

Além dos inibidores de protease de primeira geração, surgiram os inibidores de nucleotídeos, inibidores não nucleotídeos do complexo NS5B e inibidores NS5A. Esses medicamentos, como o Sofosbuvir e o Velpatasvir, permitem regimes de tratamento livres de Interferon para pacientes com cirrose hepática ou com grau elevado de descompensação hepática.^{30, 31} As terapias livres de Interferon solucionaram a maioria dos problemas encontrados no curso da infecção pelo HCV. E, mesmo sendo desejável a introdução dos DAAs no regime medicamentoso, algumas barreiras, como o alto custo e a restrição de acesso a esses medicamentos, podem ser obstáculos consideráveis.³²

Discussão sobre os achados

Apesar dos avanços e oportunidades de tratamento, apresentando alta eficácia, período limitado de terapia, menos contraindicações e mais tolerância,³³ estima-se que 20% das pessoas que vivem com HCV permanecem sem diagnóstico e sem conhecimento de sua infecção. Sendo assim, o desafio agora é engajar, rastrear e diagnosticar todos os que precisam de tratamento.¹ Atualmente, o tratamento disponível contra o HCV mostra-se satisfatório, visto que a maioria dos fármacos tem reduzida toxicidade e melhores perfis farmacocinéticos, além de uma satisfatória biodisponibilidade. Como alguns fármacos têm alto custo, o Brasil oferece, de forma gratuita e universal, medicamentos de última geração para a população por intermédio do Sistema Único de Saúde (SUS). Assim, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C, elaborado pelo Ministério da Saúde, estão disponíveis os seguintes medicamentos pelo SUS: Daclastavir, Simeprevir, Sofosbuvir, associação de Ombistavir-Dasabuvir-Veruprevir e Ritonavir, associação de Ledispavir-Sofosbuvir e associação de Elbasvir-Grazoprevir. Uma mudança de política para tratar todos os indivíduos com HCV, independentemente do estágio e ou gravidade da doença, simplifica muito a prestação de cuidados e tem o potencial de diminuir a morbidade, a mortalidade e a transmissão de HCV.

Apesar dos grandes avanços na terapêutica, uma minoria das pessoas com infecção por HCV foi diagnosticada (21%) e tratada (13%), e a prevenção permanece abaixo do ideal, com acesso limitado ou inexistente à redução de danos para a maioria das pessoas que usam drogas injetáveis.³

Enquanto o mundo concentrou sua atenção nas etapas finais da cascata de cuidados para desenvolver e aumentar o acesso aos DAAs, na última década menos investimento foi feito para garantir ferramentas de diagnóstico precisas e acessíveis.³⁴

Do ponto de vista da saúde pública, o diagnóstico e o tratamento do HCV poderiam ser simplificados para apenas duas consultas: diagnóstico de infecção ativa por HCV e tratamento padronizado, independentemente do estágio da doença e da confirmação da resposta virológica sustentada.^{8, 35}

O mundo agora aguarda o desenvolvimento e a aplicação do diagnóstico da hepatite C no ponto de atendimento, isto é, um diagnóstico rápido, simples, preciso e acessível de infecção ativa por HCV em uma única consulta. Entretanto, os programas nacionais devem desenvolver e priorizar novas abordagens para ampliar o acesso aos testes de diagnósticos já existentes, principalmente em países de baixa e média renda, que representam aproximadamente 80% da população mundial.¹

O diagnóstico expandido do HCV é essencial para alcançar a eliminação global e aumentar o acesso a esse diagnóstico, portanto é uma prioridade em saúde pública. A comunidade global deve unir-se para apoiar os esforços para desenvolver estratégias de testes centrados no paciente, agilizar o registro do ensaio, reduzir custos e gerar a demanda necessária para que as empresas invistam também nos produtos existentes. Nenhuma solução de diagnóstico será universal, mas deve-se investir em parcerias que facilitem o desenvolvimento e a introdução do teste de diagnóstico POC (*point-of-care*) para a hepatite C, garantindo a localização dos milhões de indivíduos infectados, que necessitam de tratamento curativo.

Talvez o maior desafio para atingir as metas de eliminação seja ampliar os testes para todos aqueles em risco; desde 2015, cerca de 290 milhões de indivíduos permanecem sem diagnóstico. Como parte do enfrentamento desse problema, é necessário melhorar o acesso a diagnósticos apropriados, o que em algumas regiões representa uma barreira financeira maior para a ampliação dos serviços do que os custos dos medicamentos. A inclusão das hepatites virais na Lista de Diagnósticos Essenciais proposta pela OMS é um passo bem-vindo, e a pré-qualificação dos testes diagnósticos ajudará na aquisição. O financiamento de pesquisa e desenvolvimento para diagnósticos mais acessíveis e de alta qualidade adequados para modelos descentralizados de atendimento deve continuar sendo uma prioridade de pesquisa, e os sistemas de saúde devem permitir que os testes sejam realizados em ambientes não hospitalares.³⁶

Considerações finais

Desde a descoberta do HCV, houve vários avanços no diagnóstico e tratamento desse agravo, com a implantação de testes moleculares para pesquisa e quantificação do RNA viral e desenvolvimento de terapia antiviral de ação direta altamente eficaz e tolerável, atingindo 98% de resposta virológica sustentada e abrindo o caminho para a eliminação do HCV.

No entanto, para se alcançar a meta estabelecida pela OMS, estratégias inovadoras para fornecer acesso aos testes de diagnóstico de HCV existentes são uma prioridade. Além disso, o desenvolvimento de testes diagnósticos de alta qualidade, simples, acessível e rápido no local de atendimento será fundamental para identificar os milhões de pessoas que desconhecem o seu estado e vinculá-las ao tratamento.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report. 2017. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/255016>. Accessed on: 13.dec.2023.
2. Mchutchison JG, Bacon BR. Chronic hepatitis C: an age wave of disease burden. The American Journal of Managed Care. 2005 v. 11, suppl 10, p. S286-95.
3. Organização Mundial da Saúde (OMS). Estratégias globais do setor de saúde sobre, respectivamente, HIV, hepatite viral e infecções sexualmente transmissíveis para o período de 2022-2030. Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde, 2022.
4. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente Ministério da Saúde. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais, Número Especial. Brasília: MS; 2023. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hepatites-virais/boletim-epidemiologico-hepatites-virais--2023.pdf/view>
5. World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
6. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al. Detection of HIV-1 and HCV Infections among Antibody-Negative Blood Donors by Nucleic Acid-Amplification Testing. New England Journal of Medicine. 2004 Aug 19;351(8):760-8.
7. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. Journal of Hepatology. 2020 Nov;73(5):1170-218.
8. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy, 2016-2021. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>. Accessed 17 nov.2023.
9. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology [Internet]. 2012 May;142(6):1264-1273.e1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3338949/>
10. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE, et al. Hepatitis C Virus Infection in Post-Transfusion Hepatitis. New England Journal of Medicine. 1991 Nov 7;325(19):1325-9.
11. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. The Lancet Infectious diseases [Internet]. 2005;5(9):558-67. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16122679>
12. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2012 Aug;26(4):401-12.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology. 2011 Aug;55(2):245-64.
14. Organization WH. Guidelines on hepatitis B and C testing: policy brief. iriswhooint [Internet]. 2016 [cited 2023 Dec 13]; Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/251330>

15. Parisi MR, Soldini L, Vidoni G, Mabellini C, Belloni T, Brignolo L, Negri S, Schlusnus K, Dorigatti F, Lazzarin A. Point-of-care testing for HCV infection: recent advances and implications for alternative screening. *New Microbiol.* 2014 Oct;37(4):449-57.
16. Fernández-López L, Folch C, Majó X, Gasulla L, Casabona J. Implementation of rapid HIV and HCV testing within harm reduction programmes for people who inject drugs: a pilot study. *AIDS Care.* 2016 Mar 23;28(6):712-6.
17. Spradling PR, Tong X, Rupp LB, Moorman AC, Lu M, Teshale EH, et al. Trends in HCV RNA Testing Among HCV Antibody-Positive Persons in Care, 2003-2010. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2020 Jun 10];59(7):976-81. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/59/7/976/2895809>
18. Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V. The Treatment Cascade for Chronic Hepatitis C Virus Infection in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. Rizza SA, editor. *PLoS ONE.* 2014 Jul 2;9(7):e101554.
19. Patel RR, Vellozzi C, Smith BD. Results of Hepatitis C Birth-Cohort Testing and Linkage to Care in Selected U.S. Sites, 2012-2014. *Public Health Reports.* 2016 May 1;131(2_suppl):12-9.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 221, de 13 de julho de 2011. Dispõe sobre protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Secretaria de Vigilância em Saúde; Brasília: MS; 2011. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2011/prt0221_13_07_2011.html
21. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *New England Journal of Medicine.* 2014 May 15;370(20):1879-88.
22. Liang TJ, Ghany MG. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine.* 2013 May 16;368(20):1907-17.
23. Zeuzem S, Schmidt JM, Lee J, Ruster B, Roth WK. Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turnover in vivo. *Hepatology.* 1996 Feb;23(2):366-71.
24. Lam NP, Neumann AU, Gretch DR, Wiley TE, Perelson AS, Layden TJ. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. *Hepatology.* 1997 Jul;26(1):226-31.
25. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *The Lancet.* 1998 Oct;352(9138):1426-32.
26. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2001 [cited 2019 Dec 21];358(9286):958-65. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583749>
27. Lindsay K. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001 Aug;34(2):395-403.
28. Sarrazin C, Manns MP, José Luís Calleja, J. García-Samaniego, Forn X, Kaste R, et al. HCverso3: 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 Dec 28;11(12):e0168544-4.
29. Morrow T. New hepatitis C drugs. Major killer disease comes under control. *American Journal of Managed Care.* 2014 v.23, n.1,p.49-50.

30. Chayama K, Hayes C. HCV Drug Resistance Challenges in Japan: The Role of Pre-Existing Variants and Emerging Resistant Strains in Direct Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2015 Oct 13;7(10):5328-42.
31. Tamori A, Enomoto M, Kawada N. Recent Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:1-11.
32. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*. 2018 Aug;69(2):461-511.
33. 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 Boletim Epidemiológico Paulista*. 2020 Apr 30;17(196):3-12.
34. Hepatitis C Medicines [Internet]. [cited 2023 Dec 15]. Available from: https://unitaid.eu/assets/HCV-Medicines-Landscape_Aug-2017.pdf
35. D'Ambrosio R, Degasperi E, Colombo M, Aghemo A. Direct-acting antivirals: the endgame for hepatitis C? *Current Opinion in Virology*. 2017 Jun;24:31-7.
36. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2019 Feb;4(2):135-84. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(18\)30270-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(18)30270-X/fulltext)

Contribuição dos autores

GNA: concepção, levantamento bibliográfico, revisão dos artigos; redação da primeira e subsequentes versões do manuscrito; MFL: redação das versões subsequentes do manuscrito, revisão final do manuscrito; VCMS: redação das versões subsequentes do manuscrito, revisão final do manuscrito; CRAC: levantamento dos artigos, revisão final do manuscrito; APC: orientação, redação e revisão do manuscrito.

Preprint

O manuscrito não foi previamente publicado em servidores preprint.

Aprovação dos autores

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Não há conflitos de interesse.

Não há conflitos de interesse neste manuscrito.

Financiamento

Este manuscrito não foi financiado.