



PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL E RESPOSTA TERAPÊUTICA DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C EM TRATAMENTO COM DROGAS DE AÇÃO DIRETA (DAAs) EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO AMAZONAS

(Clinical And Laboratory Profile And Therapeutic Response of Hepatitis C Carrier Patients in Treatment With Direct Action Drugs (Aads) in an University Hospital from Amazonas)

Juliana Rosseto Araújo¹ and Arlene dos Santos Pinto²

¹Médica Residente em Gastroenterologia no Hospital Universitário Getúlio Vargas/ Universidade Federal do Amazonas (HUGV/UFAM).

²Médica Preceptora no Programa de Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas/Universidade Federal do Amazonas (HUGV/UFAM).

ABSTRACT :

Hepatitis C is a viral, infectious and contagious disease that represents a serious public health problem of global, national and regional distribution. The general objective of this study was to evaluate the clinical-laboratory profile and therapeutic response of patients with Hepatitis C to the direct-acting antiviral drugs (AADs) treated at an outpatient clinic linked to a university hospital located in the city of Manaus/AM. About the methodology, this is an observational, descriptive and retrospective study, with a quantitative approach, of a series of cases, notified and confirmed of hepatitis C, making up a sample of 18 (eighteen) patients, attended at the Ambulatory Araújo Lima (AAL), linked to the University Hospital Getúlio Vargas (HUGV), Federal University of Amazonas (UFAM), from January 2016 to January 2018. Demographic, clinical, and laboratory data on patients were collected from medical records. A review was also carried out in the literature, to base the research carried out theoretically. The results found lead to the following conclusion: the disease had a major involvement at the age of 61, of which 55.5% were male and 44.5% female, with a predominance of men, data compatible with the national profile. It was observed that genotype type 1 is more frequent, with 83.4%, followed by genotype 3, with 16.6%. This genotypic pattern is compatible with the pattern found in several places in the country. With therapeutic success rates, which reach 96 to 100%, the AADs can allow the possibility of eradication of the disease in the world and in Brazil in the next years.



KEYWORDS : Direct-acting antivirals; Hepatitis C; Patients; Profile; Treatment.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus de hepatite C (VHC) constitui-se no objeto de estudo desse artigo, cuja delimitação contempla uma caracterização do perfil clínico-laboratorial e resposta terapêutica de pacientes portadores de Hepatite C, em tratamento com drogas antivirais de ação direta (DAAs), atendidos no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2018, em um serviço ambulatorial, vinculado a um hospital universitário, localizado na cidade de Manaus, no Estado do Amazonas.

O vírus da hepatite C (VHC) é uma causa importante de morbimortalidade hepática com prevalência mundial de cerca de 170 milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, segundo dados da Organização

Mundial da Saúde (OMS), 2,5 a 4,9% da população geral, pode estar infectada pelo VHC (PINHO, 2018). Em Manaus, no ano de 2017, o SINAN registrou um total de 1.373 casos confirmados de hepatite, sendo: 30 do tipo A, 375 do tipo B e 233 do tipo C (A CRÍTICA, 2018).

A hepatite C é uma doença infecto contagiosa, causada por um RNA vírus, da família *Flaviridae*, sendo o único membro do gênero *Hepacivírus*. Possui alta taxa mutacional, o que lhe confere ampla variação de genótipos. Existem, pelo menos, 7 genótipos e 67 subtipos distintos do vírus (SMITH et al. 2014). A hepatite viral C é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. A lesão hepática varia de alterações mínimas a fibrose extensa, podendo evoluir com cirrose e hepatocarcinoma (PAWLOTSKY et al., 2018).

O principal mecanismo de transmissão é o contato com sangue contaminado. O uso de drogas injetáveis e histórico de transfusão sanguínea, antes da década de 1990, são os fatores de risco dominantes para a contaminação, porém, de 10 a 30% dos infectados não apresentam um fator causal identificável (BRASIL, 2005). Outra forma de contaminação pelo VHC considerável é por via parenteral (GOLDMAN e AUSIELLO, 2010). A forma de transmissão de mãe para filho recém-nascido não é comum, ocorrendo em apenas 5% dos casos, assim como a transmissão sexual. O tipo de parto feito e a amamentação não indicam influência significativa na transmissão (BRASIL, 2008). A infecção crônica pelo VHC, em geral acomete grupos de risco, tais como receptores de sangue ou hemoderivados (antes da década de 1990), como os hemofílicos; pacientes submetidos à diálise renal; usuários de drogas injetáveis; profissionais da área de saúde (GOLDMAN e AUSIELLO, 2010).

Com o advento de novos antivirais de ação direta (DAAs), garantindo uma resposta virológica sustentada (RVS), a infecção pelo vírus C pode ser curável na maioria dos pacientes, além de proporcionar um tratamento totalmente oral, com menor tempo de duração e poucos efeitos colaterais (GOWER et al., 2014). A RVS é definida pelo RNA VHC indetectável após término do tratamento, com uma chance mínima de recaída tardia (PAWLOTSKY et al., 2018). Em 2015 o Ministério da Saúde incorporou os primeiros antivirais de ação direta (DAAs) para o tratamento da Hepatite C no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2018). A RVS associa-se à regressão da cirrose, menor número de complicações e conseqüentemente, menor mortalidade e melhor qualidade de vida (SMITH-PALMER, 2015). No entanto, desde a introdução das DAAs em 2015, dados publicados sobre a efetividade das drogas no Brasil, e principalmente, no Estado do Amazonas ainda são escassos, o que também justifica a escolha do tema.

No que se refere à justificativa da escolha do tema, na esfera subjetiva, o interesse pelo tema surgiu na realização da residência na área de gastroenterologia, em um serviço ambulatorial que, faz parte de um hospital universitário, em Manaus, participando do atendimento, sob supervisão e preceptoria, aos pacientes com VHC. Já na esfera acadêmica e profissional, julga-se relevante um estudo que tem por objetivo definir o perfil clínico-laboratorial de pacientes portadores de hepatite C, para que seja possível refletir sobre ações de prevenção primária, já que não existe vacina disponível contra a hepatite C, apenas contra os tipos A e B, assim como ações de prevenção secundária, analisando a resposta terapêutica desses pacientes e diminuindo a taxa de transmissão da doença. Aliado a isso, na cidade de Manaus, a realidade de casos da hepatite viral C, também demanda pesquisas. Nesse contexto, assume grande relevância estudar o perfil clínico-laboratorial da população acometida, com o objetivo de estabelecer um bom tratamento, visando uma resposta terapêutica eficiente, bem como, para contribuir na programação de medidas de controle e prevenção desta enfermidade.

O objetivo geral desse estudo foi avaliar o perfil clínico-laboratorial e a resposta terapêutica dos pacientes portadores de Hepatite C, às drogas de ação direta, atendidos em um serviço ambulatorial vinculado a um hospital universitário, localizado na cidade de Manaus, capital do Estado do Amazonas.

REFERENCIAL TEÓRICO

As hepatites virais caracterizam-se como um grave problema de saúde pública no mundo, no Brasil e também no Estado do Amazonas. Em nível mundial, estima-se que cerca de 2,35% da população mundial, estejam infectadas pelo VHC (EASL, 2013).

E no contexto das investigações sobre a hepatite C (VHC), conhecer a evolução histórica das pesquisas sobre as hepatites virais, é de fundamental importância para a compreensão de sua etiologia, classificação e tratamento, devendo, portanto ser referenciada. Nesse sentido, na seção destinada à fundamentação teórica, primeiramente, apresenta-se um arcabouço histórico, dos primeiros registros e estudos sobre as hepatites virais, inclusive sobre a descoberta do genoma do agente viral C, divulgado no ano de 1989.

Em seguida, caracterizam-se de forma breve as hepatites virais e a hepatite C, em seus aspectos conceituais, epidemiológicos e para finalizar, discorre-se sobre o tratamento, evidenciado a resposta terapêutica dos portadores de Hepatite C às drogas de ação direta (DAAs). As categorias analíticas foram abordadas de forma sucinta, no entanto, visaram enriquecer e subsidiar a análise da seção destinada à apresentação e discussão dos resultados.

Antes de se discorrer sobre a hepatite C, não seria possível furtar-se à perspectiva histórica das hepatites virais, no contexto da evolução humanidade. A retrospectiva histórica das hepatites virais remonta vários milênios, *a priori* associada à história catastrófica das grandes epidemias ou pandemias ictericas, sendo fascinante, afinal, como bem observa Fonseca (2010, p.322), “quando o ser humano sofreu pela primeira vez a invasão do seu organismo por tais agentes, iniciou-se um ciclo natural e repetitivo capaz de infectar bilhões de seres humanos, dizimar e sequestrar milhares de vida”. E visando uma melhor compreensão e abordagem do tema, na figura 1, visualiza-se a evolução das hepatites virais no mundo.

Figura 1 - Sinopse histórica dos estudos sobre as hepatites virais no mundo.

Período e local	Descrição histórica
5.000 a.C. - China	Na literatura chinesa registra-se a ocorrência de icterícia entre sua população.
2.500 a.C. - Babilônia	Surtos de icterícia foram relatados na Babilônia.
300 a 400 a.C. - Hipócrates	Escritos de Hipócrates, revelam historicamente que, a icterícia seria provavelmente de origem infecciosa e o problema poderia estar no fígado. O acúmulo de líquido no abdome (ascite) poderia ser causado por alguma doença crônica nesse órgão.
752 - Alemanha	A carta do Papa Zacharias a São Bonifácio, Arcebispo de Mainz, relata a ocorrência de um surto de icterícia contagiosa entre residentes da cidade, informando ainda a recomendação de quarentena aos ictericos, como forma de evitar a doença.
Século XVIII - 1725	Foi introduzido pela primeira vez o termo hepatite por Bianchi JB.
1735-1736 - Paris	Em maio de 1735, uma expedição com 3 dignitários da Academia Real de Ciências de Paris partiu com destino a Cidade de Quito (Equador). Vários membros da expedição morreram em consequência das doenças tropicais, principalmente de malária. Um desses dignitários, chamado Michael-Marie de La Condamine, retornando de Quito, adentrou o rio Amazonas, passando pelo Forte de São José da Barra do Rio Negro (Manaus), tendo como destino final, a Cidade de Caiena (Guiana Francesa) e posteriormente Paris, em 1745. A viagem de Quito a Caiena, durou aproximadamente quatro meses. Ao chegar em Caiena, e de acordo com o seu relato, apresentou todos os sinais e sintomas de doença febril icterica aguda, que se supõe ter sido um quadro de hepatite aguda ocasionada pelo vírus da hepatite A4.
1895 – Alemanha	Somente em 1895, a existência de uma forma de hepatite provavelmente transmitida por via parenteral foi documentada cientificamente. Um total de 191 dos 1.289 trabalhadores do porto de Bremen (Alemanha) que receberam vacina contra a varíola (via parenteral), preparada a partir de

	linfa humana, desenvolveram quadro de icterícia após dois meses a oito meses da aplicação. A doença manifestava-se por fadiga, anorexia, queixas digestivas, icterícia e por vezes, intenso prurido cutâneo.
Século XVIII e XIX	São conhecidas as epidemias de icterícia durante a guerra da Sucessão Austríaca (1743), de Napoleão no Egito (1798), Franco-Prussiana (1870) e Secessão Americana (1861-1865). Durante a guerra da Secessão Americana, mais de 40.000 soldados dos exércitos da união foram atingidos.
Primeira Guerra (1917-1919)	O número de casos de hepatite, ocasionado provavelmente pelo vírus da hepatite A (VHA), ganhou proporções de pandemias, acometendo milhares de soldados no front da guerra.
1812 – 1922 - EUA	A análise de diversos surtos de icterícia epidêmica nos Estados Unidos, e ocorridos durante o período de 1812 e 1922, revelou dados demográficos e epidemiológicos interessantes. A chamada icterícia epidêmica acometia principalmente crianças e adultos jovens. As primeiras manifestações clínicas geralmente ocorriam sete a 10 dias após exposição a pacientes ictericos e o maior pico da doença ocorria durante o inverno. O curto período de incubação dessa forma de icterícia epidêmica ou hepatite infecciosa sugeria naquela época, a existência de uma nova forma de hepatite, hoje denominada de hepatite A.
1922 – 1930 - Suécia	Com o advento da insulina parenteral, em 1922, surgiram inúmeros casos de icterícia em Clínicas de Diabetes na Suécia, em razão do uso de lancetas de mola (pressão) para a dosagem da glicemia. Tal lanceta era limpa, mas não esterilizada, antes de ser novamente utilizada. A transmissão da hepatite por inoculação parenteral a partir de soro humano foi somente estabelecida nos fins dos anos trinta.
1937 - Suécia	Descreveram-se casos de icterícia ocorridos dois a sete meses após a inoculação entre voluntários de vacina contra febre amarela, preparada com adição de soro humano para fins de estabilização do produto. Posteriormente, outros estudos sugeriram que a adição do soro humano em vacinas seria um veículo de transmissão da doença icterica. Foi observado também que, o período de incubação da hepatite transmitida parenteralmente era mais longo do que o descrito na hepatite infecciosa.
Antes e durante a segunda guerra mundial	Diversos estudos revelaram a alta frequência de hepatite aguda, entre indivíduos transfundidos com plasma ou outros produtos sanguíneos. Em plena II guerra mundial, precisamente em 1942, uma forma epidêmica de hepatite afetou 28.585 militares americanos e com 62 mortes. O referido surto ocorreu após a aplicação de um determinado lote de vacina contra febre amarela, estabilizada com soro humano. Estima-se que aproximadamente 15 milhões de indivíduos contraíram hepatite aguda de provável transmissão fecal-oral.
Período e local	Descrição histórica
1942 - Áustria	Em 1942, a primeira transmissão voluntária da hepatite infecciosa deu-se entre um médico austríaco e três estudantes de medicina da Universidade de Viena.
1943 – EUA	Um surto de icterícia ocorrido entre um a quatro meses após transfusão de sangue ou plasma. Baseado em diferenças epidemiológicas, observadas entre hepatite infecciosa e icterícia por soro homólogo, foi introduzido em 1947, por MacCallum, o termo hepatite A e hepatite B na categoria dessas

	duas entidades e aceito posteriormente pela Organização Mundial da Saúde.
1947 - EUA	Baseado em diferenças epidemiológicas, observadas entre hepatite infecciosa e icterícia por soro homólogo, foi introduzido, o termo hepatite A e hepatite B na categoria dessas duas entidades e aceito posteriormente pela Organização Mundial da Saúde.
1965 - EUA	Um artigo de Baruch Blumberg, revelou a presença do antígeno Austrália (AgAu) em soros de pacientes leucêmicos . Posteriormente, foi confirmada a relação do AgAu com o vírus da hepatite B, sendo denominado posteriormente de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg).
1967 - EUA	Samuel Krugman e colaboradores diferenciaram dois distintos tipos de agentes da hepatite entre crianças americanas portadoras de deficiência mental. Um dos agentes foi designado de MS-1, transmitido primariamente pela via fecal oral, mas que também poderia ser transmitido por inoculação de sangue obtido durante a fase de alta viremia do provável agente viral.
1970-1980 – EUA	No início dos anos setenta, e no fim dos anos oitenta, foram descobertos mais quatro agentes virais das hepatites (vírus hepatotrópicos).
1973- EUA	Em 1973, oito anos após a descoberta do VHB, três pesquisadores americanos, Stephen Feinstone, Albert Kapikian e Robert Purcell, visualizaram nas fezes (microscopia eletrônica) de pacientes portadores de hepatite infecciosa ou hepatite A e na fase aguda da doença, partículas virais esféricas (27nm).
1977 - EUA	Mario Rizzetto e colaboradores descreviam pela primeira vez um novo complexo imune, constituído pelo antígeno Delta (HDAg) e anticorpo antidelta (anti-HD), associado à infecção pelo VHB. Inicialmente, os descobridores desse novo sistema, denominaram-no de sistema Delta. De acordo com os autores, tal sistema, constituído de antígeno e anticorpo, seria uma nova variante do VHB ou um novo agente viral.
1989 - 1990 – EUA	Mediante sucessivos estudos de biologia molecular, Choo e colaboradores identificaram o genoma do agente viral responsável por 80 a 90% das hepatites pós-transfusionais não-A e não-B. Tal agente foi denominado de vírus da hepatite C e apresenta características biológicas peculiares que o diferenciam dos outros agentes virais hepatotrópicos. Dos cinco vírus hepatotrópicos primários, o vírus da hepatite E (VHE) somente foi identificado em 1990. Sua identificação deu-se através de técnicas de clonagem molecular e transmissão experimental em macacos.
1994 - 2001 - EUA	Diversos vírus foram descobertos e supostamente relacionados com a doença hepatite, tais como: vírus da hepatite G (VHG), vírus das hepatites GB-C, vírus Sanban, vírus Yonban, vírus TLMV, vírus SEN. Dos novos vírus descobertos nos últimos anos, o VHG foi um dos mais estudados e uma sequência de estudos experimentais e clínicos revelou que esse agente infectivo não se replicaria no fígado, não teria tropismo pelo órgão e não estaria associado à doença hepática, seja aguda ou crônica. Até o presente momento, não se encontraram evidências que tais vírus sejam responsáveis pela patogenia da hepatite não A-não E.

Fonte: Fonseca (2010, p.322-324).

No Brasil, o Ministério da Saúde destaca que, a infecção pelo VHC, é uma das principais causas de doenças crônicas do fígado, além de ser determinante no aumento do número de transplantes hepáticos (BRASIL, 2008). Segundo Fonseca (2010), antes do início do século XIX, os relatos sobre a história das hepatites virais no Brasil são escassos, no entanto, na figura 2, pode-se visualizar os registros dos estudos no Brasil.

Figura 2 - Sinopse histórica dos estudos sobre as hepatites virais no Brasil.

Período - Brasil	Descrição histórica
1.500	Os índios Aruak, habitavam a região de Porto Velho/RO, no período da descoberta do Brasil. No museu de Porto Velho, hoje desativado, encontrava-se uma urna funerária confeccionada em barro cozido. A urna funerária representava um nativo Aruak, e revela do ponto de vista médico, alguns sinais e estigmas de cirrose hepática (ascite, hérnia umbilical, ginecomastia e aranhas vasculares).
1940 - Espírito Santo (ES)	Um surto de icterícia pós vacinação, com diversos óbitos, foi observado no ES, onde mais de mil casos foram investigados. Dois lotes de vacina preparada com soro normal humano foram incriminados como fonte possível de infecção primária.
Décadas de 1940 - 1950 Região Amazônica	O emprego em massa da vacina contra a febre amarela, utilizando ainda vacinas derivadas de plasma humano e seringas e agulhas não descartáveis, tenha sido um dos veículos responsáveis pela disseminação e propagação da infecção pelo VHB e vírus da hepatite D (VHD), entre sua população. Outro provável veículo de transmissão do VHB na região Amazônica, área sabidamente endêmica de infecção pelo VHB e conseqüentemente o VHD, seria o uso de lancetas não descartáveis para fins de punção digital no diagnóstico da malária.
1979 - 1983 - Zona rural do Estado do Amazonas (AM)	Técnicos de órgãos governamentais puncionavam com uma só lanceta, inúmeros pacientes febris e com suspeita de malária. Tais técnicos, após a punção, retiravam o sangue retido na lanceta através de um chumaço de algodão embebido com álcool e posteriormente puncionavam outro paciente. Outros técnicos, simplesmente passavam a lanceta no fogo de uma lamparina, logo após punção digital. Tais práticas também se caracterizavam como veículos responsáveis pela disseminação e propagação da infecção pelo vírus da hepatite.

Fonte: Fonseca (2010, p.322-324).

Na figura 3, apresenta-se a sinopse histórica, dos estudos sobre a identificação da hepatite C (VHC).

Figura 3 - Sinopse histórica dos estudos sobre a Hepatite C.

Período e local	Descrição histórica
Início da década de 1980 - EUA	Estudos experimentais em primatas desenvolvidos no Centro de Controle de Atlanta nos EUA revelaram a presença de um agente infeccioso com 60nm de diâmetro, revestido de um invólucro lipoprotéico, genoma constituído de ácido ribonucléico (RNA), classificado inicialmente como pertencente à família Togaviridae e transmissível mediante sangue e hemoderivados. No momento da descoberta, Daniel Bradley e colaboradores o denominaram de Agente de forma tubular.
Final da década de 80	Após sucessivos estudos de biologia molecular, Qui-Lim-Choo, George Kuo,

- 1989 – EUA	Daniel Bradley e Michael Houghton, após seis anos de intensa investigação (1982-1988), identificaram o genoma do agente viral, responsável por 80 a 90% das hepatites pós-transfusionais não-A e não-B. Em 1989, tal agente foi denominado de vírus da hepatite C (VHC). No mesmo ano da identificação do VHC, George Kuo e colaboradores relataram o desenvolvimento de um teste sorológico para a detecção dos anticorpos contra a infecção pelo VHC (anti- VHC total). Também neste mesmo ano, estudos publicados nos EUA revelaram a presença sérica do anti-VHC em seguimento de pacientes com história de hepatite pós-transfusional aguda e entre pacientes com hepatite crônica não-A, não-B (história de transfusão sanguínea).
1989 - Espanha	Estudos publicados em 1989 revelaram a detecção sérica do anti-VHC na maioria dos pacientes pertencentes a grupos de risco, principalmente naqueles com história de hepatite pós-transfusional não-A e não-B.
2009 - EUA	Michael Houghton revelou que, durante as pesquisas do isolamento molecular e caracterização do VHC, seu grupo de pesquisa (Qui-Lim-Choo, George Kuo, Daniel Bradley), utilizando sonda de hibridização para os agentes virais da hepatites não-A e não- B, demonstrou pela primeira vez a estrutura circular do genoma do VHC. O mesmo grupo descobridor do VHC publicou dois trabalhos relacionados ao emprego experimental de uma vacina contra o VHC em chimpanzés.

Fonte: Fonseca (2010, p.328).

Como se pode perceber, as hepatites virais vêm sendo estudadas há muitos anos, mas, pode-se destacar que, somente nos últimos 50 anos, é que, de fato, houve um grande avanço nas pesquisas acerca dessas enfermidades. Ao longo das duas últimas décadas, em decorrência da morbimortalidade significativa associada às hepatites virais, inclusive ao VHC, vários esforços de investigação foram empreendidos com a finalidade de desenvolver medicamentos que pudessem tratar a forma crônica da doença, que tem um número de pacientes expressivo no Brasil. Dentre os tipos de hepatite, o tipo C é a que mais tem notificações (SIRQUEIRA, 2016). No ano de 2017, mais de um milhão de pessoas tiveram contato com o tipo da doença e foram notificados 24,4 mil novos casos (BRASIL, 2018).

Na região norte e no Estado do Amazonas, essa realidade também é expressiva. É o demonstra a pesquisa de Gusmão et al. (2017), cujo objetivo foi caracterizar, no período de 2012 a 2015, o perfil epidemiológico desta afecção na região Norte, fazendo uma correlação com dados nacionais e mundiais. Para tal, realizou-se um estudo descritivo, retrospectivo, clínico e epidemiológico dos casos notificados de hepatite do tipo C na região Norte, baseado no banco de dados oficial do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

No período estudado observou-se uma incidência regional e nacional decrescente da infecção por hepatite C, tendo como maiores os valores encontrados no ano de 2012, com o registro de 607 doentes novos na região Norte e 16523 no Brasil. Foram notificados 3083 casos entre 2012 e 2015 na região Norte, com uma média de 770,75 casos, sendo o diagnóstico realizado entre 40 e 59 anos em mais de 50% dos casos. A distribuição da doença é essencialmente urbana, com 2736 casos novos (88,7% do total), equilibrada entre os sexos (1,12 homem para cada mulher) e mais incidente na raça parda, com 2483 registros (mais de 80% da totalidade). A hepatite C é a terceira hepatite infecciosa mais incidente, correspondendo a 14% dos casos novos e sua identificação foi feita na forma crônica em 91% das vezes (GUSMÃO et al., 2017, p.41).

Dados divulgados pelo SINAN, revelam que, no Estado do Amazonas, no ano de 2016, foram registrados 271 casos confirmados da doença, dados esses que, podem estar subestimados devido à dificuldade de assistência à saúde no interior do estado (BRASIL, 2017). No período de janeiro de 2001 a dezembro de 2017, o Estado do Amazonas registrou aproximadamente 15.980 casos de hepatites virais. Os

municípios com maior incidência desses agravos são: Manaus, Eirunepé, Lábrea, Coari, Boca do Acre, Tefé, Manacapuru, Fonte Boa e Atalaia do Norte (G1 AMAZONAS, 2018).

De modo particular, na cidade de Manaus, conforme dados do SINAN, no ano de 2017, registraram-se na capital do Estado do Amazonas, um total de 1.373 casos confirmados de hepatite, sendo: 30 do tipo A, 375 do tipo B e 233 do tipo C. No período do primeiro semestre de 2018 (entre 1º de janeiro e 9 de julho de 2018), o SINAN apontou 538 novos casos de hepatites virais (prevalentes dos tipos B com 119 casos e o tipo C com 87 casos notificados) (A CRÍTICA, 2018).

Sob uma perspectiva geral, a hepatite é uma infecção viral do fígado associada a amplo espectro de manifestações clínicas, que vão desde a infecção assintomática, passando pela hepatite icterica, até a necrose hepática. Foram identificados cinco tipos de vírus da hepatite: A, B, C, D e E (SMELTZER e BARE, 2005).

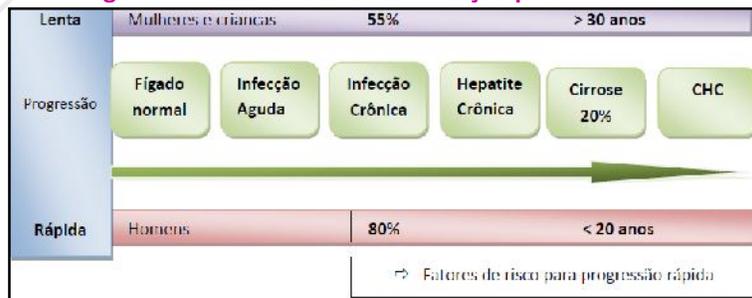
A hepatite C pode ser caracterizada como “uma doença infecciosa viral e contagiosa, causada pelo vírus da hepatite C (VHC), que possui caráter inflamatório e alta capacidade de cronificação (70 a 85% dos casos), porém pode ser tanto sintomática, quanto assintomática”. O VHC pertence ao gênero Hepacivírus, da família *Flaviviridae* e apresenta genoma de cadeia simples do tipo ácido ribonucléico (RNA), “que se encontra encapsulado, com polaridade positiva, com aproximadamente 9.400 nucleotídeos”. Existem variações nos genótipos constituintes, gerando 7 genótipos e 67 subtipos do vírus infectante, “apresentando variações nas proteínas estruturais e não estruturais, com papel de replicação e produção viral” (BRASIL, 2018, p.19).

No que se refere às formas de contaminação, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) esclarece que, de modo particular até a década de 1990, a hepatite C era transmitida, principalmente através da via parenteral, transfusão de sangue, bem como de outros procedimentos médicos invasivos (ANVISA, 2018). Até meados da década de 1990, os receptores de sangue ou hemoderivados como os hemofílicos e pacientes submetidos à diálise renal, eram considerados os grupos de maior risco. No entanto, com a melhoria dos testes dos bancos de sangue, essa realidade melhorou (SIRQUEIRA, 2016).

Atualmente, a transmissão vem se dando mais pelo compartilhamento de material para uso de drogas injetáveis, objetos de higiene pessoal, como lâminas de barbear e depilar, alicates de unha ou outros objetos que furam ou cortam, bem como na confecção de tatuagem e colocação de *piercings* (ANVISA, 2018). Importante ainda destacar que, a forma de transmissão sexual ocorre, no entanto, não é muito comum, bem como a transmissão materno-infantil, que acontece em aproximadamente 5% dos recém-nascidos (RNs) de mães portadoras do vírus (SIRQUEIRA, 2016).

O VHC acomete o fígado e tem um período médio de incubação que varia de 45 a 55 dias, podendo ser entre 15 e 160 dias. No entanto, o período de evolução da doença, que contempla o momento da infecção até o desenvolvimento de cirrose, pode ser longo, podendo chegar a ser superior a 20 anos. Conforme pode ser visualizado na figura 4, após a infecção aguda, em média, 80% dos homens e 55% das mulheres e crianças infectados, evoluem para a forma crônica da infecção, sendo que, destes, 10 a 20% evoluirão com cirrose hepática (SIRQUEIRA, 2016; ANVISA, 2018).

Figura 4 - História natural da infecção pelo vírus VHC.



Fonte: Sirqueira (2016, p.7).

É importante ainda salientar que, existem alguns fatores associados ao risco para o desenvolvimento de cirrose na hepatite C crônica, em um período mais curto de tempo, dentre os quais se destacam: idade, sexo masculino, uso de bebidas alcoólicas, carga viral, genótipo 3 do VHC e co-infecção pelo VHB ou HIV. Aproximadamente 1 a 4% ao ano dos pacientes com cirrose hepática progride com carcinoma hepatocelular (CHC). Nas fases avançadas da doença pode ocasionar a morte do paciente (SIRQUEIRA, 2016; ANVISA, 2018).

Na esfera do diagnóstico, recomenda-se que o diagnóstico laboratorial seja realizado com, pelo menos, dois testes. O teste inicial “deve ser realizado através da pesquisa de anticorpos para esse vírus”. Caso este primeiro teste seja reagente, em uma segunda etapa, “deve-se realizar a investigação da presença de replicação viral através de teste de biologia molecular que identifica a presença do RNA viral” (BRASIL, 2018, p.20). Já o exame de genotipagem do VHC utiliza testes moleculares capazes de identificar os genótipos, subtipos e populações mistas do VHC.

A metodologia utilizada para a genotipagem exige que a amostra apresente carga viral mínima de 500 UI/ml, que deverá ser comprovada por teste de quantificação de carga viral, realizado em um período anterior máximo de 12 meses. Nos casos de carga viral do VHC inferior ao limite de detecção (500 UI/ml) em que não é possível caracterizar o genótipo, deve-se considerar o mesmo esquema terapêutico indicado para o genótipo 3. Naqueles casos em que a subtipagem do genótipo 1 não for possível, como por exemplo, em casos onde se identifica subtipo indeterminado ou subtipos 1a/1b, ou quando outros subtipos do genótipo 1 forem identificados (1c ou outros), devem-se adotar os esquemas de tratamentos indicados para genótipo 1a (BRASIL, 2018, p.22).

Em nível mundial, o genótipo 1 “é o mais prevalente, sendo responsável por 46% de todas as infecções pelo VHC, seguido pelo genótipo 3 (30%)”. No Brasil, o genótipo mais prevalente “é o genótipo 1, seguido do genótipo 3. O genótipo 2 é frequente na região Centro-Oeste (11% dos casos), enquanto o genótipo 3 é mais frequentemente detectado na região Sul (43%)” (BRASIL, 2018, p.19).

Na maioria dos casos, “no quadro de infecção aguda, o VHC se apresenta assintomático”. E nessas situações, “o tratamento somente é recomendado se a viremia persistir por 8 a 12 semanas, após a contaminação e as chances de cura com a terapia medicamentosa ultrapassam 90% dos casos”. No que se refere ao prognóstico, “os pacientes que não são submetidos à terapia antiviral, estima-se que, de 60 a 80% irão desenvolver a infecção crônica após a hepatite C aguda” (SIRQUEIRA, 2016, p.5).

Como bem esclarecem Ferreira e Pontarolo (2017, p.89), como a hepatite C é uma doença que, “quando não tratada pode agravar-se e levar a diversas situações sérias, inclusive a morte do paciente”, o tratamento “deve ser iniciado o quanto antes a fim de evitar a progressão da doença”. Deste modo, “o tratamento dessa doença deve ter seu alvo avaliado, buscando uma melhor adequação entre fármaco-genótipo viral” (BRASIL, 2018, p.19).

A meta do tratamento para hepatite C crônica é atingir a Resposta Viroológica Sustentada (RVS) após o uso dos antivirais, de modo particular, das drogas de ação direta (DAAs) para a infecção pelo VHC. A RVS tem sido o indicador internacionalmente recomendado para a monitorização do tratamento de pacientes com hepatite viral C crônica. É obtida através da reação de polimerase em cadeia (PCR), que avalia o RNA do vírus da hepatite C (RNA - VHC) de forma qualitativa e quantitativa. A RVS significa ausência de RNA - VHC detectável no soro, 12 a 24 semanas depois do término do tratamento. Outras respostas que também eram avaliadas durante as etapas do tratamento com as terapias que utilizavam o Interferon compreendem a resposta virológica precoce (RVP), que é a ausência do VHC-RNA na 12ª semana do tratamento, respostas virológica lenta, que correspondia a uma redução de 2 log10 em relação ao valor inicialmente determinado, atingida na 12ª semana, porém com RNA ainda presente; e a resposta virológica no fim do tratamento (RFT), que se refere à ausência de RNA-VHC ao final do tratamento (SIRQUEIRA, 2016, p.10).

De acordo com Sirqueira (2016, p.10), “o paciente que obtém RVS antes da evolução para a cirrose habitualmente progride com ausência de progressão da doença ou até mesmo regressão do estágio de fibrose”. Por outro lado, “os pacientes que já apresentavam fibrose avançada (Metavir F3/F4) no momento

da obtenção da RVS, embora apresentem redução significativa dos riscos de complicações associadas à doença". Na realidade, "mesmo depois de erradicado o vírus precisa continuar com o acompanhamento médico, incluindo a monitorização do surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC)".

No contexto do tratamento da hepatite C, não seria possível furta-se à perspectiva histórica, inclusive destacando os primeiros fármacos, até chegar à geração de DAAs. Na figura 5, pode-se visualizar o histórico da evolução do tratamento com DAAs.

Figura 5 - Histórico da evolução sobre o tratamento com DAAs no mundo e no Brasil.

Período	Descrição histórica
Início da década de 1990	Foi aprovado o primeiro fármaco para o tratamento da hepatite C: interferon (IFN). O uso de IFN significou um grande avanço, já que não existia nenhum tratamento disponível na época. Apesar disso, o uso de IFN, uma citocina com ampla e inespecífica ação antiviral, foi relacionado a um baixo sucesso terapêutico, reduzido perfil de tolerabilidade e segurança.
De 2001 - 2011	Utilizou-se associação entre peginterferon (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) para tratamento da hepatite C. Alguns estudos apontam que essa combinação apresentava resposta virológica sustentada média entre 40% a 50% para infectados pelo genótipo 1 do vírus e de 70% a 80% para genótipo do tipo 2 e 3. O IFN está relacionado a muitos efeitos adversos como depressão, resposta autoimune, sintomas semelhantes à gripe e desordens hematológicas, além de possuir diversas contra-indicações. Da mesma forma, a RBV está associada a eventos não desejados como rash, hemólise, teratogênese, anemia. Dessa maneira, muitos infectados são intolerantes ou não podem fazer uso dessa associação.
2011	Foram aprovados dois novos medicamentos antivirais de ação direta de primeira geração Direct Acting Antivirals (DAA): boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR). O alvo desses novos agentes são proteínas envolvidas na replicação viral (NS3/4A). Porém, as monoterapias de BOC e TVR não são suficientes para garantir uma RVS satisfatória e podem estar associadas à resistência viral. Assim, esses medicamentos necessitam ser combinados em terapias duplas ou triplas com PEG-IFN e RBV para garantir aumento da resposta virológica sustentada (RVS). No entanto, isso pode acarretar o aparecimento de eventos indesejáveis como anemia, rash e disgeusia. Para dificultar ainda mais a adesão ao tratamento, essas combinações duplas e triplas requerem injeções semanais de IFN por 24 a 48 semanas, além de três comprimidos por dia de RBV e até quatro de BOC ou TVR.
2012 – Brasil	A inclusão dos DAAs de primeira geração BOC e TVR, ocorreu através da Portaria nº 20, de 25 de julho de 2012 da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS). Em casos mais graves, como em mono infectados pelo genótipo 1, de fibrose avançada (Metavir F3 e F4) e cirrose hepática compensada, utiliza-se um desses DAA em associação com peginterferon + ribavirina (PR), formando assim uma terapia tripla.
2013	Em 2013, o fármaco simeprevir (SMV), um DAA de segunda geração foi aprovado em combinação com peginterferon + ribavirina (PR). Apesar de demonstrar uma boa RVS para infectados com o genótipo 1b (>80%), infectados pelo genótipo 1a apresentavam uma diminuição da RVS

	devido a um polimorfismo, que quando presente diminui a RVS para 58%. Motivados por isso, outros DAAs foram desenvolvidos (segunda geração), como sofosbuvir (SOF), um inibidor de polimerase NS5B. A combinação de SOF ou SMV com PEG-IFN + RBV oferecia aos pacientes um tratamento mais curto, eficaz e seguro do que associações anteriores. Mesmo assim, ainda permaneciam alguns eventos adversos (EA) e intolerância por alguns pacientes causados pelo uso de IFN.
2015	A ANVISA registrou novos medicamentos para tratamento da hepatite C: sofosbuvir (Sovaldi®), simeprevir (Olysio®), daclatasvir (Daklinza®) e dentre eles está também o Viekira Pak®, cuja substância ativa é uma combinação (ombistavir/veruprevir/ritonavir+dasabuvir).

Fonte: Ferreira e Pontarolo (2017, p.84-85).

Com o registro pela ANVISA desses novos medicamentos para tratamento da hepatite C, os médicos e pacientes passaram a ter mais opções terapêuticas para a doença que apresentam vantagens em relação às terapias já existentes, com destaque para o tempo reduzido de tratamento e para os benefícios do uso oral. Esses medicamentos atuam diretamente no VHC, interrompendo sua replicação, constituindo um avanço recente no tratamento da hepatite C crônica (ANVISA, 2018).

Coortes Nacionais e Internacionais: muitos estudos mostrando a efetividade e segurança no uso dos DAAs (centros nacionais isolados ou de cooperação entre países) foram apresentados, revelando os mesmos ótimos resultados dos ensaios clínicos de fase 3. Em destaque, resultados de uma investigação brasileira que mostrou altas taxas de RVS mesmo em cirróticos, mas ainda com efetividade a desejar nos Genótipo 2 e 3. Em tempos de alta efetividade dos DAAs, propostas de novos esquemas terapêuticos incluem obrigatoriamente associações em um comprimido diário, sem necessidade de ribavirina, pangênóticas e amigáveis com o paciente cirrótico e renal crônico, bem como eficazes no resgate de falha prévia aos DAAs, com ou sem mutações (RASs) (SBI, 2017, p.13-14).

No Brasil, a ANVISA também publicou no ano de 2015, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções, apresentando as recomendações de tratamento vigentes. Este tratamento, se comparado aos tratamentos anteriores, é utilizado por um menor período de tempo, causando poucas reações adversas e apresentando boa adesão (BRASIL, 2018).

Desde agosto de 2016, a ANVISA em parceria com o Ministério da Saúde vem monitorando os eventos adversos relacionados ao uso desses novos medicamentos que foram incorporados no Sistema Único de Saúde (SUS), em junho de 2015 e constantes no atual Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hepatite C (BRASIL, 2018). Os pacientes que finalizaram e também aqueles que iniciaram o tratamento, mas interromperam e/ou abandonaram o esquema de terapêutico para o tratamento da hepatite C, estão sendo contatados via telefone pelas coordenações estaduais do programa de hepatites ou outro parceiro do programa (ANVISA, 2018).

Dessa forma, através da farmacovigilância ativa dos novos medicamentos, pretende-se caracterizar clínica e epidemiologicamente os pacientes tratados para hepatite C, identificando possíveis reações adversas não descritas e graves, caracterizando as principais reações ocorridas durante o tratamento, além dos possíveis fatores associados ao abandono de tratamento e ausência de resposta virológica. E, desta forma, a ANVISA buscará desenvolver ações mais seguras e efetivas para o tratamento dos pacientes com VHC (ANVISA, 2018).

A ANVISA busca ainda monitorar continuamente os medicamentos, solicitando aos pacientes e profissionais de saúde que notifiquem os eventos adversos ocorridos no uso dos medicamentos. Pelos pacientes, a comunicação de suspeita de eventos adversos pode ser realizada pelos canais disponíveis para atendimento ao cidadão, que são a central de atendimento ao público e ouvidoria. Já para os profissionais de saúde, disponibiliza-se o sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA), para a realização das notificações de eventos adversos (ANVISA, 2018).

Como bem observam Gusmão et al. (2017), embora a hepatite C seja uma doença de distribuição mundial, mesmo em países de alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), que apresenta elevados níveis de cronicidade e morbidade, a mesma é prevenível através de ações de educação em saúde e segurança no trabalho. Na visão de Ribas et al. (2018), a prevenção pode ser feita por meio da educação em saúde, e nesse sentido, ressalta-se a importância do conhecimento para auxiliar no combate à hepatite C, através de orientações sobre as formas de prevenção do contágio pelo vírus da hepatite C.

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), afirma que a prevenção deve “ser feita por meio do autocuidado, evitando contato com sangue contaminando, seja através do compartilhamento de uma escova de dentes ou uso de seringas”. No entanto, “esse autocuidado só será possível se o indivíduo tiver conhecimento dos perigos a que está exposto. Sendo assim, será preciso utilizar a educação como forma de prevenção” (FIOCRUZ, 2014, p.1).

Conforme ressalta a Secretaria da Vigilância em Saúde do estado do Mato Grosso (SESAMT), “além das medidas de controle específicas, faz-se necessário o esclarecimento da comunidade quanto às formas de transmissão, tratamento e prevenção das hepatites virais”. O trabalho preventivo/educativo “que foca o uso de preservativos em relações sexuais, o não compartilhamento de instrumentos para o consumo de drogas, deve ser intenso”. Além disso, deve-se focar ainda que, “o uso de bebida alcoólica e outras drogas pode tornar as pessoas mais vulneráveis em relação aos cuidados à sua saúde” (RIBAS et al., 2018, p.8).

Aliado a isso, os pacientes já diagnosticados com a doença, devem ser orientados “quanto aos fatores que aceleram sua progressão, possíveis complicações e formas de prevenção, devendo ainda receber insumos e orientações para praticar sexo seguro e evitar a ingestão de bebidas alcoólicas”. Também devem ser orientados “a não doar sangue, sêmen ou tecidos” (BRASIL, 2018, p. 29-30).

As orientações de prevenção às hepatites virais, inclusive à hepatite C, devem ser compartilhadas em domicílio e com os parceiros sexuais. A prevenção demanda ações seguras como o uso de preservativos, e o não compartilhamento de instrumentos perfurocortantes e objetos de higiene pessoal. Através de abordagens coletivas e individuais, os profissionais de saúde devem oferecer acolhimento e aconselhamento, estabelecendo uma relação de confiança com os pacientes, para a promoção da saúde e a atenção integral (BRASIL, 2018).

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, com abordagem quantitativa, de uma série de casos, notificados e confirmados de hepatite C, perfazendo uma amostra de 18 (dezoito) pacientes, em seguimento clínico sistemático no Serviço de Hepatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL), vinculado ao Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) na cidade de Manaus, no período de janeiro 2016 a janeiro de 2018. No presente estudo, se realizou ainda uma revisão na literatura, para fundamentar teoricamente a pesquisa realizada.

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes foram coletados nos prontuários médicos. Os pacientes realizaram o tratamento de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde, e que constam no protocolo de tratamento de hepatite viral tipo C (BRASIL, 2018). As variáveis estudadas foram: idade, gênero, genótipo de VHC, carga viral, taxa de fibrose hepática (determinada por escores APRI ou FIB4), regime terapêutico e resposta ao tratamento ao tratamento. Foram considerados como resposta virológica sustentada (RVS), aqueles com carga viral negativa após o término do tratamento.

O estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Getúlio Vargas, da Universidade Federal do Amazonas (CEP/HUGV/UFAM) e aprovado com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) Nº 96522718.0.0000.5020, que garantiu sigilo absoluto dos resultados que foram apresentados estatisticamente, não possibilitando a identificação dos participantes. A pesquisa foi autorizada pelo Coordenador do Ambulatório Araújo Lima (AAL), por meio de Termo de Anuência para a realização da pesquisa.

A pesquisa ainda atendeu ao que preconiza o art. 109 do Capítulo XI, sobre Ensino e Pesquisa Médica, do Código de Ética Médica Resolução CFM Nº1931/2009, no que se refere à publicação de pesquisas

acadêmicas, observando e zelando, enquanto autora de publicações científicas, pela veracidade, clareza e imparcialidade dos dados apresentados.

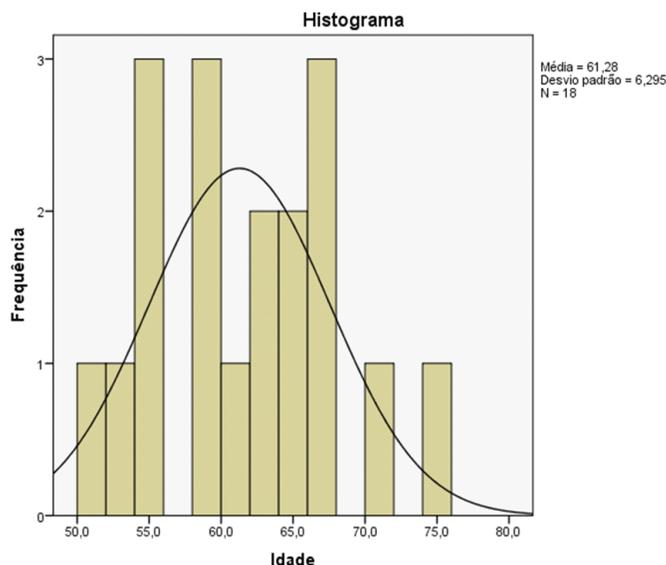
O tratamento e a análise descritiva foram realizadas com o auxílio do Programa Estatístico *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 21.0, e apresentadas em forma de percentuais, intervalos de confiança de 95%, média, mediana e desvios padrões (DP).

Os resultados dos testes iniciais e de seguimento foram comparados com testes do Qui-quadrado (X^2) de Pearson para análise de variáveis qualitativas, teste exato de Fischer para variáveis categóricas e Wilcoxon para variáveis contínuas. Valores de p menor que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse estudo foram avaliados 18 (dezoito) pacientes com diagnóstico de hepatite C, devidamente cadastrados e atendidos no Ambulatório Araújo Lima (AAL), vinculado ao HUGV/UFAM, na cidade de Manaus, que apresentaram média de idade de 61,28 em anos, com desvio padrão de 6,295, conforme pode ser visualizado na figura 6, que apresenta a distribuição dos pacientes, de acordo com a idade em anos, no período de janeiro 2016 a janeiro de 2018.

Figura 6 - Distribuição dos pacientes conforme a idade.



Fonte: Prontuários pacientes (2016-2018).

Em seguida na tabela 1, são apresentadas as variáveis como idade, gênero e genótipo, evidenciando além do perfil demográfico, a genotipagem do VHC e a carga viral da amostra estudada, no período de janeiro 2016 a janeiro de 2018, na cidade de Manaus.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas: genotipagem e carga viral

Variável	N (%)	md (min-max)	Media (sd)
Idade (anos)	18	61 (51-74)	61 (6,29)
Gênero			
Masculino	10 (55,5)		
Feminino	08 (44,5)		
Genótipo			
1a	03 (16,6)		
1b	12 (66,6)		
2	0		
3	3 (16,6)		
CV VHC (log₁₀ copias/mL)		2,41(1,98-2,99)	

N: número de pacientes; % percentual; md: mediana; mín: mínimo; max: máximo; sd: desvio padrão; CV VHC: carga viral hepatite C.

Fonte: Prontuários pacientes (2016-2018).

A tabela 2 evidencia a variável idade, para demonstrar que, no presente estudo, houve uma maior prevalência do VHC na população idosa com significância estatística (p 0,001).

Tabela 2 – Características laboratoriais e predominância em idosos

Fator	Até 55 anos		> 55 anos		P
	N (%)	md (min-max)	N (%)	md (min-max)	
Idade	05 (27,7)	54 (51-55)	13 (72,3)	64 (58-74)	0,001
Perfil hepático					
Plaquetas	05 (27,7)	142.000(65.000-146.000)	13(72,3)	128.000(30.000-274.000)	0,76
Plaquetas _f	05 (27,7)	111.500(15.500-173.000)	13(72,3)	121.610(38.000-260.000)	0,40
Albumina	05 (27,7)	4,4 (2,54,6)	13(72,3)	4,4 (4,6-4,8)	0,64
Albumina _f	05 (27,7)	4,3 (2,7-4,9)	13(72,3)	4,3 (3,5-4,9)	0,89
AST	05 (27,7)	81 (17-129)	13(72,3)	74 (15-299)	0,62
AST _f	05 (27,7)	35 (14-48)	13(72,3)	32 (15-92)	0,98
ALT	05 (27,7)	77 (20-155)	13(72,3)	74 (29-269)	0,72
ALT _f	05 (27,7)	30 (16-40)	13(72,3)	25 (14-72)	0,96
Scores					
APRI	05 (27,7)	2,75 (0,7-3,7)	13(72,3)	2,10 (0,1-10,5)	0,58
APRI _f	05 (27,7)	1,10 (0,6-2,2)	13(72,3)	0,6 (0,1-5,2)	0,92
FIB	05 (27,7)	2,91 (1,40-8,30)	13(72,3)	6,29 (0,58-23,1)	0,25
FIB _f	05 (27,7)	1,81 (0,60-7,33)	13(72,3)	2,74 (1,04-14,3)	0,56

N: número de pacientes; % percentual; md: mediana; mín: mínimo; max: máximo; P: p value; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; APRI: Índice de relação asparto amino transferase sobre plaquetas; FIB-4: índice para fibrose hepática

Fonte: Prontuários pacientes (2016-2018).

No que se refere ao perfil demográfico dos pacientes, destaca-se que, foi analisada uma amostra de dezoito pacientes, dentre os quais 10 (55,5%) eram do sexo masculino e 08 (44,5%) do sexo feminino,

havendo uma predominância de homens. A mediana da idade foi de 61 anos, predominante no sexo masculino (55,5%), variando de 51 a 74 anos.

Quanto ao perfil clínico dos pacientes destacam-se as seguintes características: o genótipo tipo 1 é mais frequente, com 83,2%, sendo que o genótipo 1b esteve presente em 66,6% dos casos, seguido do genótipo 3, com 16,6%. Esse padrão genotípico é compatível com o padrão encontrado em diversos locais do país. A carga viral inicial do VHC foi de 2,41 (log₁₀ cópias/mL). Dados coletados nos prontuários ainda revelaram que: 50% dos pacientes já haviam feito transfusão de sangue anteriormente, antes de 1990. Mais de 50% dos pacientes não apresentavam estigmas de hepatopatia crônica e cerca de 33% dos pacientes apresentaram resposta positiva em relação ao alcoolismo, todos do sexo masculino.

Tabela 3 - Características laboratoriais

Variável	N (%)	md (min-max)	Media (sd)
Enzimas Hepáticas - Plaquetas (mm ³)		131.000 (30.000-279.000)	
Albumina (U/L)		4,15 (2,5-4,9)	
AST (U/L)		76 (15-294)	
ALT (U/L)		72 (20-269)	
Bil T (mg/dL)		0,89 (0,31-12,5)	
Score - APRI		2,1 (0,1-10,5)	
Score - FIB-4		3,92 (0,5-2,31)	

N: número de pacientes; % percentual; md: mediana; mín: mínimo; max: máximo; sd: desvio padrão; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; Bil T: bilirrubina total; APRI: Índice de relação asparto amino transferase sobre plaquetas; FIB-4: índice para fibrose hepática.

Fonte: Prontuários pacientes (2016-2018).

Em relação às contagens das plaquetas e aos níveis das enzimas hepáticas, os pacientes apresentavam no início do acompanhamento ambulatorial uma contagem de plaquetas de 131.000 (30.000-279.000), AST de 76 (15-294), ALT de 72 (20-269) e bilirrubina de 0,89 (0,31-12,5). A mediana do score APRI foi 2,1 (0,1-10,5) e FIB-4 3,92 (0,5-2,31).

Tabela 4 - Tratamento

Variável	N (%)	md (min-max)	Media (sd)
Tratamento			
Sofosbuvir/ Daclastavir	13 (72,2)		
Sofosbuvir/Daclastavir/Ribavirina	03 (16,6)		
Sofosbuvir/Simeprevir	02 (11,2)		

N: número de pacientes; % percentual; md: mediana; mín: mínimo; max: máximo; sd: desvio padrão.

Fonte: Prontuários pacientes (2016-2018).

O tratamento foi realizado no período que compreendeu de doze a vinte e quatro semanas. Cerca de 13 (72,2%) pacientes fizeram uso de Sofosbuvir/Daclastavir; 03 (16,6%) pacientes foram tratados com Sofosbuvir/Daclastavir/Ribavirina; e 02 (11,2%) pacientes usaram a combinação de Sofosbuvir/Simeprevir. Apenas um paciente, portador do genótipo 3, havia experimentado anteriormente, o Interferon e a Ribavirina. Nesses resultados, todos os pacientes que fizeram parte da amostra, alcançaram resposta virológica sustentada.

No presente estudo foi encontrado um predomínio da doença em indivíduos acima dos 60 anos, com a idade média de acometimento de 61 anos, característica compatível com o perfil nacional divulgado pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2017). Os dados encontrados nesse

estudo corroboram com os resultados obtidos por estudos antigos e mais atuais. Na Índia, Mehta et al. (2005) encontraram 49,7% de pacientes de sua amostra na faixa etária de 41 a 60 anos, demonstrando a real tendência à prevalência da doença na população idosa em outros lugares do mundo. Os casos de hepatite C associaram-se positivamente com a idade avançada, com significâncias estatísticas ($p < 0,001$), demonstradas nas análises bivariadas.

É importante ressaltar que o aumento da incidência da doença na população idosa sugere infecção em um passado distante, fato que pode ser explicado pela maior exposição desse grupo no passado a materiais cirúrgicos não esterilizados corretamente e transfusões sanguíneas anteriores a década de 1990 (GUSMÃO et al., 2017). Estudos mais recentes, como o de Holzmann et al. (2018), realizado em um centro de saúde público do Estado do Rio Grande do Sul, onde a predominância foi a idade média de 58,6 anos. Outro estudo que pode ser mencionado é o de Gusmão et al. (2017), que consiste em uma revisão do perfil clínico epidemiológico da hepatite C na região norte do Brasil entre 2012 e 2015. A conclusão revelou que, mais de 50% da população estudada possuíam entre 40 e 59 anos.

Os estudos realizados por Oliveira et al. (2018, p.51), cujo objetivo foi caracterizar o perfil epidemiológico dos casos de hepatite C, no Estado de Goiás, no período de 2012 a 2015, revelaram que: “dos 293 casos de hepatite C confirmados, a média de idade foi de 50,7 anos ($DP \pm 12,4$), sendo que 54,95% ocorreram no sexo masculino”. A proporção dos genótipos encontrados foi: “de 77,10% para o tipo 1, 1,53% para o tipo 2, 19,84% para o tipo 3 e 1,53% para o tipo 4”. Neste estudo, resalta-se que, o perfil encontrado para os portadores de VHC “foi semelhante aos disponíveis na literatura”, destacando-se ainda a importância de “conhecer a frequência do VHC para compreender sua disseminação e, assim, ter subsídios para medidas de controle no combate à infecção”.

A pesquisa de Gusmão et al. (2017), na região Norte apresentou um acometimento semelhante em ambos os sexos, com maior incidência entre 40 e 59 anos e concentrado nas regiões urbanas, com maioria dos diagnósticos em período crônico assintomático. A classificação por faixa etária mostra um padrão nacional apresentado pelo SINAN (BRASIL, 2017) de maior incidência entre 40-59 anos, com 54,36% dos casos, seguida por 20-39 anos, com cerca de 20% do total, semelhante à distribuição encontrada na região Norte. Por outro lado, literaturas internacionais revelam tendência a maior proporção de casos diagnosticados em pacientes idosos, com maiores números entre 55 e 64 anos na América do Norte e acima de 70 anos no Japão. Menores valores são encontrados na população jovem, reflexo dos programas de conscientização e prevenção e da melhoria na qualidade e segurança do processamento de hemoderivados nos últimos anos.

Em relação ao sexo, observou-se uma distribuição equilibrada entre homens e mulheres, com discreto predomínio pelo sexo masculino (55%), concordantes com os achados de Pinheiro (2014), em uma análise de casos no município do Centro-Oeste, onde encontrou um predomínio de 58,7% para o sexo masculino. Recentemente Miotto (2018), analisou em um estudo de coorte de 527 pacientes no interior de São Paulo, onde se revelou que destes 59,8% eram homens. Segundo Alter (2007), o risco mais elevado entre homens estaria associado a atitudes que os deixam mais expostos ao vírus como, por exemplo, uso de drogas injetáveis ou inaláveis, consumo de álcool e a prática de relações sexuais sem uso de preservativo.

Com relação aos genótipos, observa-se o tipo 1 mais frequente, com 83,3%, seguido do genótipo 3, com 16,6%. Esse padrão genotípico foi encontrado em diversos locais do país, conforme demonstrados pelos estudos de Araújo et al. (2011) e Sawada et al. (2011), na Amazônia Brasileira, de Paraboni et al. (2012), em cidades do interior do Sul do Brasil, de Oliveira et al. (2015), no estado de Goiás e de Miotto (2018) no interior de São Paulo. O perfil genotípico nacional é similar ao de infecções ocorrentes na América do Norte, América Latina e Europa, com predomínio do genótipo 1, como demonstrou Gower et al. (2014), em uma análise mundial sobre a prevalência dos diferentes tipos de genótipo. Na Ásia o genótipo predominante é o tipo 3, conforme demonstrou Mehta et al. (2005), em um estudo de coorte de pacientes na Índia, o qual correspondia a 72,1% dos pacientes,

Na revisão bibliográfica desenvolvida por Sirqueira (2016), aproximadamente 63,57% da população estudada nos artigos foi do sexo masculino, na quinta década de vida e 50,9% apresentou o genótipo 1 do

VHC. Em um estudo mais recente Elbaz et al. (2018), analisaram 285 pacientes portadores de hepatite C, com idade superior a 60 anos, com média de plaquetas de 159000, bilirrubina de 0,9mg/dL, albumina de 4,0, valores esses similares aos encontrados nesta pesquisa, o que demonstrando que, estes pacientes não apresentam um perfil hepático demasiadamente degradado.

No que se refere ao tratamento, na revisão bibliográfica apresentada por Sirqueira (2016), revelou-se que, com a utilização dos novos antivirais de ação direta de nova geração (Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir), aumentou-se a chance de se atingir a resposta virológica sustentada (RVS), de forma significativa, aliada ao fato de que, o número de recidivas e de ocorrências de eventos adversos graves caiu. No entanto, nos pacientes cirróticos, apesar de ter aumentado a taxa de RVS, ainda estão abaixo das taxas de pacientes não-cirróticos.

Segundo estudos de Pinho (2018, p.5), “a eficácia do tratamento do VHC aumentou nos últimos seis anos para quase 100% para muitos grupos de doentes”. No entanto, os doentes com infecção pelo genótipo 3, e especificamente cirróticos ou com experiência terapêutica prévia, “têm taxas de resposta virológica sustentada (RVS) mais baixas do que os doentes com outros genótipos”. Como o genótipo 3 apresenta mais desafios clínicos do que outros genótipos, “foca-se na evolução e na eficácia das opções dos tratamentos com drogas de ação direta (DAAs) para a infecção pelo VHC.

Pinho (2018, p.17) ainda esclarece que, nos doentes com fibrose leve ou moderada que atingem RVS, “a infecção pode ser considerada curada e podem ter alta clínica. No entanto, os doentes com fibrose moderada (F2) e com fatores de risco para doença hepática” (consumo de álcool excessivo, obesidade e DM2), “devem ser avaliados periodicamente. Os doentes com fibrose avançada, F3 e F4, devem manter o rastreio semestral de CHC”.

Pesquisas de Zeuzem et al. (2015, p.1), evidenciaram ensaios clínicos randomizados com “tratamentos para hepatites C livres de interferon que mostraram eficácia e segurança superiores comparados com aqueles que utilizavam IFN e uma menor duração de tratamento e podem ser uma ótima opção para cura da hepatite C”. O surgimento de novos fármacos como sofosbuvir (SOF) e daclatasvir (DAC) “associados a um regime medicamentoso livre de interferon podem representar uma solução para essa problemática”. A introdução de novas terapias livres de IFN “tem crescido no tratamento da hepatite C e esses medicamentos podem ser combinados, com ou sem o uso de RBV, e demonstram resultados positivos”.

CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico e a resposta terapêutica dos pacientes com hepatite C, que fizeram parte da amostra do presente estudo, são concordantes com o perfil nacional de casos de infecção pelo VHC. A hepatite C é uma doença predominante na 6ª a 7ª década de vida, sendo que, a resposta virológica sustentada (RVS) está geralmente associada à normalização das enzimas hepáticas e melhora, ou até desaparecimento da necroinflamação do fígado e fibrose, evidenciado pela queda no escore APRI.

A análise da coleta realizada nessa pesquisa e que envolveu variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e resposta terapêutica de pacientes, atendidos no Ambulatório Araújo Lima (AAL), permitiu as seguintes inferências:

- A doença é predominante no perfil acima de 60 anos, com maior acometimento na idade de 61 anos, dado compatível com o perfil nacional. Os casos de hepatite C associaram-se positivamente com a idade avançada, com significância estatística ($p < 0,001$) demonstradas em análises bivariadas. O aumento da incidência da doença na população idosa sugere infecção em um passado distante. Parte-se da hipótese de exposição desse grupo no passado a material cirúrgico não esterilizado corretamente e transfusões sanguíneas anteriores a década de 1990.

- O gênero não parece configurar um fator relevante, uma vez que foi observada uma distribuição equilibrada entre homens e mulheres, com discreto predomínio pelo sexo masculino (55,5%). Existe a hipótese de os homens corresponderem a maior número de infectados, em decorrência de uma maior exposição ao consumo de álcool e de drogas. De fato, a consulta nos prontuários revelou que, 33% dos pacientes que consumiam álcool nesta pesquisa, todos eram do sexo masculino.

- Observou-se que o genótipo tipo 1 é mais frequente, com 83,4%, seguido do genótipo 3, com 16,6%. Esse padrão genotípico é compatível com o padrão encontrado em diversos locais do país.

- Com taxas de sucesso terapêutico, que alcançam 96 a 100%, as DAAs podem permitir a possibilidade de erradicação da doença no mundo e no Brasil nos próximos anos. No entanto, durante a realização do estudo, ficou evidenciada a necessidade de um aprimoramento das ações de prevenção primária e secundária, com o objetivo de reduzir a incidência de hepatite C na região Norte, no Estado do Amazonas e na cidade de Manaus.

Não se pretendeu com essa pesquisa encerrar os debates ou generalizar os resultados, ao contrário, pretendeu-se demonstrar a importância da discussão, nas esferas sociais e acadêmicas, estimulando as reflexões sobre o perfil epidemiológico e a resposta terapêutica dos pacientes com hepatite C. Essas pesquisas deveriam ser mais exploradas e se apresentam como um campo fértil, para pesquisas posteriores na área de hepatologia e gastroenterologia, contemplando uma amostra maior de pacientes, bem como uma série temporal mais longa.

REFERÊNCIAS

- A CRÍTICA. **Campanha de prevenção das hepatites virais tem início na sexta-feira, em Manaus.** In: Caderno Saúde. 18/07/2018. Disponível em: <<https://www.acritica.com/channels/manaus/news/campanha-de-prevencao-das-hepatites-virais-tem-inicio-na-sexta-feira>> Acesso em: 18 jan. 2019.
- ALTER, M.J. **Epidemiology of hepatitis C virus infection.** In: World J Gastroenterol. 2007; 13: 2436-41. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4146761/>>. Acesso em: 29 out. 2018.
- ANVISA. **Antivirais de ação direta para tratamento da hepatite C: risco de reativação da hepatite B.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>> Acesso em: 28 dez. 2018.
- ARAÚJO, A.R. et al. **Caracterização do vírus da hepatite C em pacientes com hepatite crônica: genótipos no Estado do Amazonas, Brasil.** In: Rev Soc Bras Med Trop., 2011 set-out;44(5):638-40. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v44n5/24.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2018.
- BRASIL. **Hepatites virais: o Brasil está atento.** 3. ed. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2008. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_virais_brasil_atento_3ed.pdf>. Acesso em: 29 out. 2018.
- BRASIL. **Manual de aconselhamento em hepatites virais.** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/politicas/hepatites_aconselhamento.pdf>. Acesso em: 29 out. 2018.
- BRASIL. **Hepatites Virais.** Secretaria de Vigilância em Saúde/MS. Janeiro de 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0044_M2.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2019.
- BRASIL. **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. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_HepatiteC.pdf> Acesso em: 29 out. 2018.
- BRASIL. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN.** SINAN/SVS/MS, Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <<http://portalsinan.saude.gov.br/dados-epidemiologicos-sinan>>. Acesso em: 29 out. 2018.
- CFM. **Resolução CFM Nº1931/2009.** Aprova o Código de Ética Médica. Disponível em: <<http://www.portalmedico.org.br/novocodigo/integra.asp>> Acesso em: 28 dez. 2018.

- EASL. **Normas de Orientação clínica da EASL:** abordagem da infecção pelo vírus da Hepatite C. European Association for the study of the liver, 2013 In: Journal of hepatology. Disponível em: <http://www.easl.eu/medias/cpg/pdf_files/HBV_PT.pdf> Acesso em: 28 dez. 2018.
- ELBAZ, T. et al. **Efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir with or without ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection.** In: *J Med Virol*. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29754329>>. Acesso em: 29 out. 2018.
- FERREIRA, V.L.; PONTAROLO, R. **Contextualização e avanços no tratamento da hepatite C:** uma revisão da literatura. In: Visão Acadêmica, Curitiba, v.18, n.1, Jan. - Mar./2017, p. 78-96. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/51007/32554>>. Acesso em: 16 jan. 2019.
- FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **Hepatite C:** sintomas, transmissão e prevenção. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/hepatite-c-sintomas-transmissao-e-prevencao>> Acesso em: 16 jan. 2019.
- FONSECA, J.C.F. **Histórico das hepatites virais.** In: Rev Soc Bras Med Trop 43(3):322-330, mai-jun, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v43n3/22.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2019.
- GOLDMAN, L; AUSIELLO, D. **Cecil - Tratado de Medicina Interna.** 2 Volumes. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- GOWER, E. et al. **Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection.** In: Journal Of Hepatology, v. 61, n. 1, p.45-57, nov. 2014. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S0168827814005261/1-s2.0-S0168827814005261-main.pdf?_tid=a91d633d-d944-47c8-8b08-edc521ed415a&acdnat=1546093780_16fece3fc9597b5026f0a998cc54f810>. Acesso em: 29 out. 2018.
- GUSMÃO, K.E. et al. **Perfil clínico-epidemiológico da hepatite C na região Norte entre 2012 e 2015.** In: Rev de Patologia do Tocantins, 2017; 4(2): 41-45. Disponível em: <<https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/3754/9742>> Acesso em: 29 out. 2018.
- G1 AMAZONAS. **Municípios do AM intensificam ações de prevenção às hepatites virais.** 04/07/2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/am/amazonas/noticia/municipios-do-am-intensificam-acoes-de-prevencao-as-hepatites-virais.ghtml>>. Acesso em: 17 jan. 2019.
- HOLZMANN, I. **Effectiveness of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in the Public Health System in Brazil.** In: Braz J Infect Dis. 2018 Jul- Aug;22(4):317-322. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30036490>>. Acesso em: 29 out. 2018.
- METHA, A. et al. **Needlestick injuries in a tertiary care center in Mumbai, India.** In: Journal of Hospital Infection. V 60, p. 368-373, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961184>>. Acesso em: 29 out. 2018.
- MIOTTO, N. **Antivirais de ação direta no tratamento de pacientes cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C:** avaliação da interrupção do esquema terapêutico e da resposta virológica sustentada. Campinas, SP, 2018. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/332297/1/Miotto_Noelle_D.pdf>. Acesso em: 29 out. 2018.
- OLIVEIRA, J.M. et al. **Perfil epidemiológico de portadores de hepatite C:** estudo descritivo em unidade de referência regional. In: Rev Pesqui Cuid Fundam. 2015, out-dez; 7(4):3454-66. Disponível em: <http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/download/4961/pdf_1735>. Acesso em: 29 out. 2018.
- OLIVEIRA, T.J.B. et al. **Perfil epidemiológico dos casos de hepatite C em um hospital de referência em doenças infectocontagiosas no estado de Goiás, Brasil.** In: Rev Pan-Amaz Saúde, 2018; 9(1):51-57. Disponível em: <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v9n1/2176-6223-rpas-9-01-51.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2019.

- PARABONI, M.L.R. et al. **Risk factors for infection with different hepatitis C virus genotypes in southern Brazil.** In: Sci World J. 2012;2012:946954. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3366236/>>. Acesso em: 29 out. 2018.
- PAWLOTSKY, J.M. et al. **EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018.** In: Journal of Hepatology. Volume 69, Issue 2, Pages 461–511, August 2018. Disponível em: <[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31968-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31968-8/fulltext)>. Acesso em: 29 out. 2018.
- PINHEIRO, R.S. **Prevalência da infecção pelo vírus da Hepatite A em assentados da Região Centro-Oeste, Brasil.** Dissertação de Mestrado em Enfermagem. Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Enfermagem, 2014. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/4083>>. Acesso em: 16 jan. 2019.
- PINHO, A.M. **Desafios clínicos no tratamento da hepatite C.** Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do Porto, 2018. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/113342/2/275252.pdf>>. Acesso em: 21 dez. 2018.
- RIBAS, J.L.C. et al. **Hepatite C: uma abordagem educacional na promoção de saúde.** In: Revista Saúde e Desenvolvimento, Vol. 12, Nº 10, 2018. Disponível em:
<<https://www.uninter.com/revistasaude/index.php/saudeDesenvolvimento/article/download/865/496>>
Acesso em: 15 jan. 2018.
- SAWADA, L. et al. **Distribuição dos genótipos do vírus da hepatite C em diferentes categorias de exposição no Estado do Pará, Amazônia Brasileira.** In: Rev Soc Bras Med Trop. 2011; 44 (1): 8-12. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v44n1/03.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2018.
- SBI. Sociedade Brasileira de Infectologia. **Novidades do EASL 2017.** In: Infectologia Boletim. Maio, 2017. Disponível em:
<https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2017/05/Boletim_Maio_2017.pdf> Acesso em: 21 dez. 2018.
- SIRQUEIRA, E.N. **Avaliação das taxas de resposta terapêutica de pacientes portadores de hepatite C submetidos a terapias de nova geração com antivirais de ação direta: revisão sistemática.** Salvador, Bahia, 2016. Disponível em:
<<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/21363/1/Erica%20Naegel%20Siqueira.pdf>> Acesso em: 28 dez. 2018.
- SMELTZER, S.C.; BARE, B.G. **Brunner & Suddarth - tratado de enfermagem médico-cirúrgica.** 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- SMITH, D.B et al. **Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource.** In: Hepatology, 2014, 59(1): 318–27. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063340/>>. Acesso em: 29 out. 2018.
- SMITH-PALMER, J. et al. **Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits.** In: BMC Infect Dis. 2015, p.15-19. Disponível em:
<<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0748-8>>. Acesso em: 29 out. 2018.
- ZEUZEM, S., et al. **Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection.** In: J Hepatol. 2016; 64(2):292-300. Disponível em: <[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00672-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00672-8/fulltext)>. Acesso em: 18 jan. 2019.

**JULIANA ROSSETO ARAÚJO**

Graduada em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC/SP) - 2012. Especialista em Clínica Médica pela Universidade Federal de Roraima (UFRR) - 2017. Residente em Gastroenterologia no Hospital Universitário Getúlio Vargas/ Universidade Federal do Amazonas (HUGV/UFAM) 2016-2018.

**ARLENE DOS SANTOS PINTO**

Graduada em Medicina pela Universidade do Estado do Amazonas (UEA) - 2009. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Nilton Lins (2012) e Gastroenterologia pela Universidade Federal do Piauí (2014). Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas com ênfase em Hepatites Virais, pela Universidade do Estado do Amazonas (UEA), 2018. Preceptora no programa de residência médica em gastroenterologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas/Universidade Federal do Amazonas (HUGV/UFAM), 2018.