

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PORTADORES DE HEPATITE C DO ESTADO DO PIAUÍ

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH HEPATITIS C FROM THE STATE OF PIAUÍ

KARÍCIA LIMA DE FREITAS **BONFIM**¹, WANDERLEY DO NASCIMENTO **JÚNIOR**^{2*}, WANDERSON LIMA **NASCIMENTO**³, JOSÉ AYRTON DE SOUZA **COSTA**⁴, RAILSON PEREIRA **SOUZA**⁵, MARIA GABRIELA DA COSTA **LACERDA**⁶, WALKIRIA BRENDA DE SOUSA **BEZERRA**⁷, ANNE KAROLLYNE DE FREITAS **BONFIM FIGUEREDO**⁸, CRISTIANO RIBEIRO GONÇALVES **AFFONSO**⁹

1. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí; 2,3. Acadêmicos do curso de graduação Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho; 4. Farmacêutico egresso da Faculdade Integral Diferencial Facid Wyden; 5. Mestrando em Farmacologia pela Universidade Federal do Piauí; 6,7. Acadêmicas do curso de graduação Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal do Piauí; 8. Enfermeira, docente da Faculdade de Floriano - Faesf; 9. Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Piauí.

*Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA) – Av. Prof. Valter Alencar, 665, São Pedro, Teresina, Piauí, Brasil. CEP: 64019-625. wanderleyn.junior00@gmail.com.br

Recebido em 13/02/2020. Aceito para publicação em 11/03/2020

RESUMO

A hepatite C representa um dos maiores desafios para a saúde pública mundial, devido sua gravidade e elevados índices de cronicidade e morbimortalidade. No Brasil, a doença é responsável pela maior parte dos óbitos por hepatites virais, constituindo a terceira maior causa de transplantes hepáticos. Este estudo epidemiológico observacional teve como objetivo o levantamento de dados clínicos e epidemiológicos de 258 portadores de hepatite C atendidos pelo componente especializado da assistência farmacêutica da Farmácia de Medicamentos Especializados do Piauí (FME), entre os anos de 2016 a 2019. Os resultados demonstraram maior acometimento em indivíduos do sexo masculino, de raça parda e faixa etária de 60 a 82 anos. Quanto a genotipagem, o gene 1 foi prevalente, seguido do 3 e 2. Os casos de coinfeções foram baixos e os esquemas terapêuticos atuais mostraram-se efetivos na redução da progressão da doença, do tempo de duração do tratamento e no aumento do índice de cura.

PALAVRAS-CHAVE: Perfil clínico-epidemiológico, Hepatite C, Estado do Piauí.

ABSTRACT

Hepatitis C represents one of the greatest challenges for public health worldwide, due to its severity and high rates of chronicity and morbidity and mortality. In Brazil, the disease is responsible for the majority of deaths from viral hepatitis, constituting the third largest cause of liver transplants. This observational epidemiological study aimed to collect clinical and epidemiological data from 258 patients with hepatitis C treated by the specialized component of pharmaceutical assistance from the Pharmacy of Specialized Medicines of Piauí (FME), between the years 2016 to 2019. The results showed greater involvement in male, mixed race and 60-82 year old individuals. As for genotyping, gene 1 was prevalent, followed by 3 and 2. Cases of co-infections were low and current therapeutic regimens proved effective in reducing disease progression, duration of treatment and increasing the rate of cure.

KEYWORDS: Clinical-epidemiological profile, Hepatitis C, State of Piauí.

1. INTRODUÇÃO

As hepatites virais representam um enorme desafio para a saúde pública mundial, responsáveis por cerca de 1,4 milhão de óbitos anualmente, como consequência de complicações desenvolvidas em suas formas crônicas e agudas graves¹.

A hepatite é definida por um processo inflamatório acentuado nas células hepáticas, que pode evoluir para fibrose progressiva, em resposta a lesões ocasionadas por toxinas, drogas, microorganismos e alterações metabólicas, principalmente infecções virais².

Dentre os principais vírus causadores da doença (A, B, C, D e E), o da hepatite C (HCV), destaca-se em relação aos demais, devido a sua gravidade e aos elevados índices de cronicidade e morbimortalidade^{3,4}.

A hepatite C é a doença causada pelo vírus, tendo como principais riscos de transmissão, a transfusão sanguínea, o transplante de órgãos, uso de drogas injetáveis, hemodiálise e sexo sem proteção, podendo ainda ser adquirida de maneira vertical e por exposição ocupacional⁴.

A infecção possui evolução subclínica, lenta e assintomática, que dificulta o diagnóstico e aumenta os casos de cronificação⁴. De acordo com o Ministério da Saúde (MS)⁵, cerca de 71 milhões de pessoas estão infectadas cronicamente, gerando cerca de 400 mil óbitos por ano, em decorrência de complicações como descompensação hepática, cirrose e hepatocarcinomas⁶.

No Brasil, a hepatite C é a mais incidente, responsável pela maior parte dos óbitos por hepatites virais, além de ser a terceira maior causa de transplantes hepáticos. No entanto, a incorporação de novas terapias para o seu tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS), vem modificando o panorama epidemiológico da doença no país⁷.

Desta forma, estudos relacionados ao monitoramento clínico e epidemiológico da doença tornam-se relevantes e necessários. Assim, o presente estudo teve como objetivo levantar dados atualizados acerca dos parâmetros clínicos e epidemiológicos de

portadores de hepatite C do estado do Piauí.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Caracteriza-se por um estudo epidemiológico observacional, transversal e descritivo, de abordagem quantitativa, desenvolvido com base no levantamento de dados de portadores de hepatite C atendidos pelo componente especializado da assistência farmacêutica da Farmácia de Medicamentos Especializados do Piauí (FME), entre os anos de 2016 a 2019, presentes no banco de dados do *software* Hórus e em Laudos de Solicitação de Medicamentos.

Para a seleção da amostra, foram incluídos pacientes com cadastro ativo, de processo administrativo deferido e tratamento finalizado. Excluindo-se, pacientes com ausência de cadastro e/ou processo administrativo deferido, devido à ausência de exames e documentos expedidos pelo prescritor (receita e laudo de solicitação de medicamentos) e com tratamento em andamento.

As variáveis aplicadas para a coleta dos dados foram: sexo, idade, etnia, presença de coinfeções, estágio de fibrose, esquema terapêutico, genotipagem, tipo e duração do tratamento. A análise foi realizada nos programas: *Microsoft Excel*®, *software IBM*® e *SPSS*® versão 21.0, utilizando-se estatísticas de distribuições de frequência, medidas de tendência central e variabilidade.

Por envolver seres humanos, a pesquisa foi desenvolvida respeitando os critérios éticos da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta pesquisas e testes envolvendo seres humanos. Além disso, o estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Integral Diferencial-WYDEN da cidade de Teresina-PI, com o parecer de número: 3.308.443.

3. RESULTADOS

No período de 2016 a 2019, foram atendidos cerca de 264 pacientes portadores de hepatite C pela FME. No entanto, a amostra foi constituída por 258 pacientes, uma vez que houve exclusão de participantes pela ausência de processo deferido ou tratamento finalizado.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes de acordo com as características sociodemográficas.

Características	Frequência	Percentual
Sexo		
Masculino	144	55,9%
Feminino	114	44,1%
Faixa etária		
20-39	11	4,5%
40-59	110	42,7%
60-82	137	52,8%
Etnia		
Branco	48	18,7%
Negro	12	4,7%
Pardo	196	76%
Amarelo	2	0,6%

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Dos 258 pacientes, 144 (55,9%) eram do sexo masculino e 114 (44,1%) do sexo feminino, com maior

frequência de idade entre 60 a 82 anos e média de 59 anos. Em relação à etnia, 76% eram pardos, 18,7% brancos, 4,7% negros e 0,6% amarelos (Tabela 1).

O GT1 foi prevalente, constituindo 60% dos casos, seguido do GT3 (36,1%) e GT2 (3,9%). Os casos de coinfeções foram baixos, presente em apenas 9,1% da amostra, havendo maior ocorrência de coinfeções entre HCV e HBV (Vírus da Hepatite B) (75,5%) do que com HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) (25,5%) (Figura 1).

Tabela 2. Representação dos parâmetros clínicos analisados.

Características	Frequência	Percentual
Genótipo		
GT1	155	60%
GT2	10	3,9%
GT3	93	36,1%
Coinfeção		
Presente	23	9,1%
Ausente	253	90,9%
Fibrose		
F-0	28	10,7%
F-1	55	21,3%
F-2	58	22,7%
F-3	35	13,3%
F-4	82	32%
Resposta ao tratamento		
Cura	223	86,4%
Retratamento	35	13,6%
Duração do tratamento		
12 semanas	183	71,1%
24 semanas	75	28,9%

Fonte: Dados da pesquisa, 2020. Legenda: GT = genótipo. F0 (Ausência); F1 (Fibrose portal sem septos); F2 (Poucos septos); F3 (Numerosos septos sem cirrose); F4 (Cirrose).

A quantidade de pacientes com fibrose hepática foi alta, diagnosticada em 89,3%. Quanto ao estágio, F1 (sem septos) e F2 (Poucos septos) foram os mais frequentes, presente em 21,3% e 22,7% dos pacientes, respectivamente. Entretanto, o maior número de casos foi de estágio F-4 (cirrose hepática) (32%), com menor número de F3 (muitos septos sem cirrose) (13,3%).

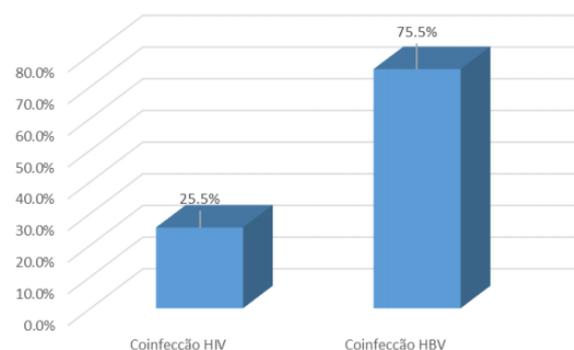


Figura 1. Representação percentual dos tipos de coinfeções diagnosticadas nos pacientes de acordo com a frequência. Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Em resposta ao tratamento farmacológico, 86,4% obtiveram cura e 13,6% necessitaram repetir o tratamento. Quanto à duração, 71,1% foram tratados por 12 semanas e 28,9% por 24 semanas.

Os esquemas farmacoterapêuticos mais prescritos foram: Sofosbuvir + Ledispavir (33%), Sofosbuvir +

Daclastavir com/sem Ribavirina (26%), Sofosbuvir + Velpatasvir (14%) e Sofosbuvir + Ledispavir + Ribavirina (12%) (Figura 2).

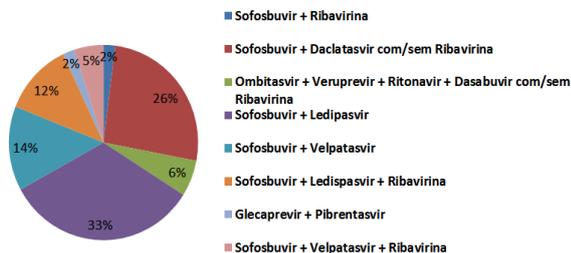


Figura 2. Esquemas terapêuticos utilizados pelos portadores de hepatite C do componente especializado. **Fonte:** Dados da pesquisa, 2020.

Dentre os tratamentos, Sofosbuvir + Ledispavir com/sem Ribavirina, Ombitasvir + Veruprevir + Ritonavir + Dasabuvir com/sem Ribavirina, Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirina e Glecaprevir + Pibrentasvir, apresentaram maior efetividade na redução do tempo de tratamento (Tabela 3).

Tabela 3: Efetividade dos esquemas terapêuticos quanto à redução do tempo de tratamento.

Esquema Terapêutico	Duração do tratamento	
	12 sem	24 sem
Sofosbuvir + Ribavirina	0%	16,7%
Sofosbuvir + Daclastavir com/sem Ribavirina	20,4%	66,7%
Ombitasvir + Veruprevir + Ritonavir + Dasabuvir com/sem Ribavirina	6,1%	0%
Sofosbuvir + Ledispavir	36,7%	0%
Sofosbuvir + Velpatasvir	14,3%	16,7%
Sofosbuvir + Ledispavir + Ribavirina	14,3%	0%
Glecaprevir + Pibrentasvir	2%	0%
Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirina	6,1%	0%

Fonte: Dados da pesquisa, 2020. **Legenda:** Qui-quadrado = 16,600; p-valor<0,005 (estatisticamente significativo para alfa = 0,005); sem = semanas.

Os tratamentos Sofosbuvir + Ledispavir com/sem Ribavirina, Sofosbuvir + Daclastavir com/sem Ribavirina, Ombitasvir + Veruprevir + Ritonavir + Dasabuvir com/sem Ribavirina e Glecaprevir + Pibrentasvir, foram mais prescritos em casos envolvendo o GT1. O Sofosbuvir + Ribavirina foi prescrito apenas para pacientes infectados pelo GT3 e, outras associações como Sofosbuvir + Velpatasvir com/sem Ribavirina e Sofosbuvir + Daclastavir com/sem Ribavirina estiveram presentes em prescrições relacionadas aos três tipos do vírus.

Tabela 4: Frequência de indicação do tratamento farmacológico de

acordo com o tipo do genótipo.

Esquema terapêutico	Genótipo		
	GT-1	GT-2	GT-3
Sofosbuvir + Ribavirina	0%	0%	9,1%
Sofosbuvir + Daclastavir com/sem Ribavirina	36,4%	0%	24,4%
Ombitasvir + Veruprevir + Ritonavir + Dasabuvir com/sem Ribavirina	7,3%	0%	0%
Sofosbuvir + Ledispavir	43,9%	0%	0%
Sofosbuvir + Velpatasvir	4,9%	66,7%	36,4%
Sofosbuvir + Ledispavir + Ribavirina	17,1%	0%	0%
Glecaprevir + Pibrentasvir	2,4%	0%	0%
Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirina	0%	33,3%	18,2%

Fonte: Dados da pesquisa, 2020. **Legenda:** Qui-quadrado = 36,814; p-valor<0,005 (estatisticamente significativo para alfa = 0,005); GT = genótipo.

4. DISCUSSÃO

Os resultados confirmam dados epidemiológicos do HCV no estado do Piauí obtidos em estudos anteriores^{3,8}, demonstrando maior acometimento em indivíduos do sexo masculino e de raça pardo. No entanto, nossas análises constataram um aumento do número de indivíduos com idade superior a 60 anos no período estudado.

De acordo com o Boletim de Hepatites Virais 2019⁸, a maioria dos casos de hepatite C notificados entre 1999 a 2018 foram na faixa etária acima de 60 anos. Essa prevalência pode estar relacionada ao quadro clínico tardio da doença, tendo visto que a hepatite C é uma infecção latente e muitas vezes silenciosa, que dificulta seu diagnóstico em estágio inicial⁴.

Apesar de não existir evidências que comprovem a relação de suscetibilidade do sexo masculino ao vírus, estudos acreditam que os homens realizam mais atividades que os deixam expostos ao vírus, como o uso de drogas injetáveis ou inaláveis, consumo de álcool e relações sexuais sem uso de preservativo^{9,10}.

A determinação do genótipo é importante para a epidemiologia da doença, pois os genes estão associados com as rotas específicas de transmissão e características epidemiológicas da doença. Além disso, contribui na adequação da terapia antiviral^{4,11}.

O VHC apresenta 7 genótipos conhecidos (GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6 e GT7) e 67 subtipos confirmados, com prevalência relativa variando de acordo com a região geográfica. O GT1 é o mais prevalente no mundo com 49,1% de casos, GT3 com 17,9%, GT4 18,8%, GT2 11%, GT 5 e 6 <5%, e o GT7 com relato de 4 casos no Canadá^{12,13}.

Em um estudo cujo objetivo foi determinar a frequência de genótipos do VHC em diferentes regiões do Brasil, o GT1 foi prevalente em todas as regiões, o

GT2 na região Centro-Oeste, o GT3 na região Sul e os GT4 e 5 com raros casos na região sudeste de São Paulo¹⁴. No Piauí, Carvalho *et al.* (2014)¹¹, demonstraram prevalência para o GT1 e GT3. Desta maneira, nossos achados corroboram com seus resultados, tendo visto que a frequência genotípica do HCV identificada neste estudo foi semelhante (Tabela 2).

O GT1 tem se mostrado mais resistente a determinados tipos de terapias, estando o GT3 associado às formas mais agressivas da doença¹⁵. Mesmo com a prevalência de portadores do GT1, o percentual de pacientes que não responderam positivamente ao tratamento inicial foi baixo (13,6%), demonstrando efetividade dos esquemas terapêuticos preconizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT) 2019¹⁶.

Segundo as informações descritas nos laudos de solicitação de medicamentos, os pacientes que não responderam ao tratamento inicial, mostraram resistência ao tratamento convencional antigo (interferon peguilado) e ribavirina, a terapia tripla (boceprevir, telaprevir e ribavirina) ou, ainda, ao esquema terapêutico atual (sofosbuvir, daclatasvir com ou sem ribavirina).

Apesar dos poucos casos de retratamento, o percentual de portadores com fibrose hepática foi alto (89,3%), com o maior número de casos envolvendo cirrose (32%). Vale destacar, que os casos de fibrose em estágio inicial e secundários foram mais frequentes em comparação ao terciário que foi menos presente, demonstrando baixa progressão dos casos. Portanto, acreditamos que a prevalência de cirrose hepática entre os pacientes possa estar diretamente relacionada ao número de portadores com idade superior a 60 anos encontrado no estudo, uma vez que estes podem ter sido diagnosticados em estágios avançados da doença.

A ocorrência de coinfeções, também foi baixa (9,1%), condicente aos percentuais frequentemente encontrados no país^{17,18}, e ao decréscimo de 14% em 2007 para 7,1% em 2018, detectado pelo último levantamento de dados epidemiológicos do Ministério da Saúde⁸.

Dentre os tipos de coinfeções, a HCV/HBV foi mais frequente do que HCV/HIV, com 75,5% dos casos. Embora esse tipo de coinfeção não seja estatisticamente significativo, acometendo 7 a 15% dos pacientes com infecção crônica por HCV, tem o potencial de aumentar a gravidade da doença hepática e o risco de complicações, como cirrose, descompensação hepática e desenvolvimento de malignidade hepática primária (carcinoma hepatocelular)^{19,20,21}.

O tratamento da Hepatite C baseia-se na inibição da replicação do vírus, com o intuito de interromper ou amenizar a evolução das lesões histopatológicas, melhorar a função hepática, reduzir o risco de evolução para cirrose e hepatocarcinoma, e consequentemente a demanda por transplante hepático e óbitos²².

Em 2015, o tratamento com alfapecuinterferona e ribavirina foi substituído por terapias inovadoras, com altas taxas de sucesso terapêutico, baseadas no uso de Antirretrovirais de Ação Direta (DAAs), devido ao baixo índice de sucesso (50%) e inúmeros efeitos colaterais¹.

Até o início de 2019, eram fornecidos os DAAs de segunda geração (Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir), que agem diretamente no VHC interrompendo sua replicação. Atualmente, os medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através do PCDT de Hepatite C 2019 do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica são: o HARVONI (Sofosbuvir + Ledipasvir/± Ribavirina), EPCLUSA (Sofosbuvir + Ledipasvir /± Ribavirina) e MAVIRET (Glecaprevir + Pibrentasvir).

Os medicamentos atuais têm como mecanismo de ação inibir a replicação do ácido ribonucleico (RNA), interrompendo o seu desenvolvimento. Essas opções terapêuticas apresentam vantagens em facilidade posológica, menos efeitos adversos e duração de tratamento¹⁶.

Nesse estudo, percebeu-se que os tratamentos mais prescritos foram o HARVONI (Sofosbuvir + Ledipasvir) com 33% das prescrições, seguido dos antivirais de ação direta (DAA) Sofosbuvir + Daclatasvir/± Ribavirina com 26%. Esses índices podem ser explicados pelo fato desses esquemas terapêuticos serem indicados para o tratamento de infecções associadas ao GT1, prevalente em nossa amostra¹⁶.

O MAVIRET (Glecaprevir + Pibrentasvir), droga de escolha para tratar pacientes renais com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min sem cirrose ou com cirrose, esteve presente em 2% das prescrições, isso devido ao pequeno número de pacientes apresentando esse quadro clínico. Esse medicamento, assim como o EPCLUSA (Sofosbuvir + Ledipasvir /± Ribavirina) é pangentotípico, ou seja, atua sob qualquer um dos genótipos apresentados pelo paciente¹⁶.

No presente estudo, foi observada maior efetividade do Sofosbuvir + Ledipasvir e Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirina na redução do tempo de tratamento. Embora o Ombitasvir + Veruprevir + Ritonavir + Dasabuvir com/sem Ribavirina tenha apresentado essa efetividade, houve uma redução do seu uso após o incremento das novas terapias (HARVONI, EPCLUSA E MAVIRET) (Tabela 3), resultado esperado pelo PCDT 2019¹⁶.

Na pesquisa de Silva *et al.* (2017)⁶, o tempo de tratamento mais frequente foi de 24 semanas (20,6%), com 15,8% de pacientes tratados por 48 semanas e apenas 1,6% por 12 semanas⁶. Nossos resultados mostram um aumento significativo na efetividade dos esquemas terapêuticos atuais sob a redução do tempo de tratamento em comparação as terapias anteriores, tendo visto que, nesse estudo, a maioria (71,1%) dos pacientes foram tratados por 12 semanas e 28,9% por

24 semanas, não havendo casos de tratamentos com duração superior a 24 semanas. Além disso, a taxa de cura associada à terapia inicial foi superior a 80%.

5. CONCLUSÃO

Ao fim, foi possível traçar o perfil clínico-epidemiológico de portadores do HCV do estado do Piauí, ficando evidente o maior acometimento do vírus em indivíduos do sexo masculino, principalmente quando se trata de pardos com idade superior aos 60 anos.

Além disso, nossas análises foram eficientes para a demonstração da adequação das prescrições ao PCDT, bem como da efetividade dos esquemas terapêuticos atuais na redução da progressão da doença, do tempo de tratamento e no aumento do índice de cura.

REFERÊNCIAS

- [1] Brasil. Boletim epidemiológico: hepatites virais 2017. v.48, n.24. Brasília (DF); 2017.
- [2] Santos LSM. Investigação do perfil soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia- Goiás. [Dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, Goiânia; 2015.
- [3] Rodrigues TO, Oliveira RCM, Moraes AB, Silva CM, Guedes HL, Azevedo PSS, *et al.* Perfil epidemiológico das Hepatites Virais no município de Teresina/PI no período de 2007 a 2017. REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2018; 10(5): 2096-2104.
- [4] Zatti CA, Dazzi MC. Notificações de casos de hepatite C no Brasil no período de 2009 a 2012. Braz. J. Surg. Clin. Res. 2014; 6(1):17-21.
- [5] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Genebra: World Health Organization; 2017. [Acesso 02 de Fev. 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
- [6] Silva ECS, Marques SFP, Carrijo JB, Silva CXS, Arruda JT, Guillo LA. Perfil clínico-epidemiológico dos portadores do vírus da hepatite C no município de Anápolis-GO no período de 2013 a 2014. Rev. Educ. Saúde 2017; 5(1): 46-55.
- [7] Brasil. Boletim epidemiológico: hepatites virais 2018. v.49, n.31. Brasília (DF); 2018.
- [8] BRASIL. Boletim epidemiológico: hepatites virais 2019. v.50, n.17. Brasília (DF); 2019.
- [9] Santos GM, Brito MM, Oliveira JF, Monteiro MJS, Barreto MTS, Sousa PVL. Aspectos epidemiológicos e clínicos da hepatite c no estado do Piauí – Brasil, entre os anos de 2010 a 2015. Braz. J. Surg. Clin. Res. 2018; 21(2): 37-41.
- [10] Gomes DT, Tocantins FR, Souza FBA. Perfil de portadores de hepatite C e a vulnerabilidade da população: potencialidades para a enfermagem. R. pes.: cuid. Fundam. Online. 2010; 2: 512-515.
- [11] Carvalho AC, Pereira Junior JL, Silva MFO, Silva Neto SG. Perfil genotípico da hepatite c em um laboratório público do estado do Piauí. R. Interd. 2014; 7(3): 55-60.
- [12] Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, ALfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA. *et al.* Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. Journal of Infection and Public Health 2019.
- [13] Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol 2016; 22(34):7824-40.
- [14] Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Silva LC, Souto FJD, Spinelli V. *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. Braz J Med Biol Res 2005; 38(1): 41-49.
- [15] Barbosa KMV, Moreira LVL, Oliveira CMA, SOUZA AJS, Nunes HM, Soares MCP. *et al.* Hepatite C na década de 1980: resgate de casos das antigas hepatites "não A e não B" de um serviço de hepatologia na Amazônia, Brasil. Rev Pan Amaz Saude 2019;10.
- [16] BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. 1 ed. 2019. Brasília (DF); 2019.
- [17] Kuehlkamp VM, Schuelter-Trevisol F. Prevalence of human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection in Brazil and associated factors: a review. Braz J Infect Dis. 2013; 17(4):455-63.
- [18] Freitas SZ, Teles SA, Lorenzo PC, Puga MAM, Tanaka TSO, Thomaz DY, *et al.* HIV and HCV coinfection: prevalence, associated factors and genotype characterization in the Midwest Region of Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2014;56(6):517-24.
- [19] Butt AA, Yan P, Aslam S, Sherman KE, Siraj D, Safdar N, Hameed B. Hepatitis C virologic response in Hepatitis B and C coinfecting persons treated with directly acting antiviral agents: Results from ERCHIVES. Int J Infect Dis. 2020; 12(20); 30027-8.
- [20] Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 5(3):323-39.
- [21] Mavilia MG, Wu GY. HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation. J Clin Transl Hepatol. 2018; 6(3):296-305.
- [22] Silva AL, Vitorino RR, Esperidião-Antonio V, Santos ET, Henriques BD, Gomes AP. Hepatites virais: B, C e D: atualização. Rev Bras Clin Med. 2012;10(3):206-18.