

Estudo de avaliação do tratamento de hepatite C com drogas antivirais de ação direta (DAA) em duas unidades de referência de Infectologia na região metropolitana de Florianópolis.

Autores:

Milena Christy Rocha de Oliveira, acadêmica do curso de Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Reside em Palhoça, Santa Catarina, Brasil. Telefone: (48) 3279-1016. Email: milena_christy@hotmail.com

Gustavo de Araujo Pinto, Dr. Professor de Doenças Infecciosas e emergentes na grade do curso Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina. Reside em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Telefone: (48) 3271-9000. Email: gustavo_ap@rocketmail.com

Co-autores:

Giovana Gruewald Vietta, professora na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso na grade do curso Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Reside em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Telefone: (48) 3279-1016. Email: ggvietta@gmail.com

Heloyse Martins Duarte, acadêmica do curso de Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Reside em Palhoça, Santa Catarina, Brasil. Telefone: (48) 3279-1016. Email: heloysem@hotmail.com

Resumo

Introdução: Devido à recente introdução das drogas de ação antiviral direta (DAA) contra o vírus da Hepatite C (HCV) no Brasil, a literatura científica necessita de informações sobre os resultados de vida real desta terapia no país. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil dos indivíduos portadores de HCV na região metropolitana de Florianópolis em uso de DAA, sua taxa de cura e a incidência de efeitos adversos.

Método: estudo do tipo descritivo observacional transversal, realizado por meio de dados de prontuários de 66 portadores de HCV, que fizeram uso de DAA e realizam acompanhamento no Hospital Regional Homero de Miranda Gomes ou no Ambulatório médico de especialidades da UNISUL (AME), no período compreendido entre janeiro de 2015 e dezembro de 2017. A análise estatística foi realizada por meio do software SPSS 18.0.

Resultados: Entre os participantes do presente estudo houve maior frequência do sexo masculino (57,6%), cor branca (93,8%), não-casados (51,7%) e acima de 50 anos (72,7%). Predomínio do genótipo 1 (62,9%), diagnosticado há menos de 10 anos (80,3%), não cirróticos (64,3%) e não coinfectados com HIV (56,1%) e HBV (93,9%). O tratamento mais utilizado foi Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina (94%), duração do tratamento de 12 semanas (92,4%). Observou-se baixa incidência de efeitos adversos (18,2%) e elevada taxa de cura (95,7%). **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que na população analisada houve dominância de homens brancos, sem comorbidades associadas, que não vivenciaram efeitos colaterais e que obtiveram a cura da doença após o tratamento com as DAA.

Palavras chaves: HCV; Chronic hepatitis C; Combined Modality Therapy

Abstract

Introduction: Due to the recent introduction of antiviral direct drugs (DAA) to treat hepatitis C virus (HCV) in Brazil, the scientific literature needs information about the results of this therapy in the country. The aim of this study was to analyze the profile of individuals with HCV in the metropolitan region of Florianópolis using DAA, the cure rate and the incidence of adverse events. **Methods:** A cross-sectional observational study was carried out using records from 66 HCV patients, who used DAA and followed-up at Hospital Homero de Miranda Gomes or at Ambulatório Médico de Especialidades UNISUL (AME) between January 2015 and December 2017. Statistical analysis was performed using SPSS 18.0 software. **Results:** Higher frequency of males (57.6%), white (93.8%), unmarried (51.7%) and older than 50 years (72.7%). Prevalence of genotype 1 (62.9%), diagnosed less than 10 years (80.3%), noncirrhotic (64.3%) and non-coinfected with HIV (56.1%) and HBV (93.9%). The most used therapy was Sofosbuvir + Daclatasvir $\pm$ Ribavirin (94%), treatment duration of 12 weeks (92.4%). There was a low incidence of adverse events (18,2%) and a high cure rate (95.7%). **Conclusion:** The present study demonstrated the efficacy and safety of direct antiviral drugs in a real setting.

Keywords: HCV; Chronic hepatitis C; Combined Modality Therapy

Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma doença infecto inflamatória que atinge como órgão alvo o fígado¹. De todos os pacientes expostos ao vírus, apenas em uma minoria ocorre o clareamento viral espontâneo. Cerca de 85% desses pacientes permanecerá cronicamente infectado (presença de polimerase chain reaction (PCR) HCV em seu soro após seis meses de infecção)^{2,3}.

A via de transmissão mais eficiente é a parenteral, através do compartilhamento de drogas injetáveis e transfusão sanguínea. A transmissão vertical e sexual também são formas de contaminação. O HCV é classificado em seis genótipos⁴ e essa distinção se faz necessária, pois auxilia na definição do esquema terapêutico⁵. Segundo dados do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) entre os anos 2007 a 2015 no Estado de Santa Catarina, 14.178 sorologias anti-HCV foram solicitadas, destas, 58,4% foram reagentes. Entre os resultados reagentes do estado, 30,8% dos pacientes residiam na região da grande Florianópolis⁶.

A antiga terapia da hepatite C crônica com Interferon Peguilado (PEG INF α) e Ribavirina além de não alcançar uma taxa de resposta virológica sustentada (RVS) satisfatória, ainda possuía inúmeros efeitos adversos. A RVS com o uso de INF era de aproximadamente 40% a 50% em HCV genótipo 1 e próximo a 70% a 80% em HCV genótipos 2 e 3^{7,8}. Terapias livres de INF α , e em algumas circunstâncias com ausência de Ribavirina, associando múltiplas drogas de ação antiviral direta (DAA) conseguiram elevar a RVS após 12 semanas de tratamento para resultados superiores a 90% de sucesso^{9,10}. Essas terapias possibilitaram maior taxa de adesão dos pacientes, devido à diminuição de efeitos colaterais, apresentarem maior comodidade posológica e reduzir o tempo de tratamento (12-24 semanas)¹¹.

As drogas Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir foram as primeiras selecionadas para compor a terapia livre de INF oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) contra a hepatite C no Brasil no ano de 2015. Esse tratamento é ofertado para todos os pacientes portadores de hepatite C crônica (HCV), independentemente do estágio de

fibrose hepática¹². A escolha da combinação de drogas e o tempo de tratamento dependem do genótipo viral e do grau de dano hepático apresentado pelo paciente^{3,12}.

Estima-se que a prevalência global de portadores de hepatite C crônica seja de 71 milhões de pessoas e, cerca de 399.000 pessoas morrem/ano por complicações relacionadas à doença, principalmente devido a cirrose e carcinoma hepatocelular¹. A disponibilização dos DAA resultou em um cenário de RVS superior a 90% em diversos estudos^{9,10}. Com a recente introdução dessa terapia em território brasileiro, a literatura científica carece de informações sobre o tratamento no país. Nesse contexto, o objetivo do estudo foi analisar o perfil dos indivíduos portadores de HCV em duas unidades de referência de Infectologia na região metropolitana de Florianópolis que estão em tratamento com DAA, sua taxa de cura e a incidência de efeitos adversos.

Metodologia

Estudo observacional transversal descritivo, realizado no Hospital Regional Homero de Miranda Gomes e no Ambulatório Médico de Especialidades (AME) da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Foram avaliados todos os pacientes portadores de hepatite C crônica, em uso de DAA, em tratamento nos dois serviços participantes do estudo, entre janeiro/2015 a dezembro/2017, de ambos os sexos e maiores de 18 anos, totalizando 66 pacientes. A seleção de amostra foi realizada de maneira consecutiva.

A coleta de dados foi realizada por meio de prontuários físicos e eletrônicos. A variável dependente foi a presença de cura da hepatite C (carga viral indetectável após 12 semanas a partir da finalização do tratamento)^{protocolo2018}. Como variáveis independentes utilizou-se: sexo, idade, raça, estado civil, classificação genotípica do

HCV, esquema terapêutico utilizado pelos pacientes, duração do tratamento, estadiamento da doença hepática através de biópsia hepática e METAVIR score, presença de cirrose (manifestações clínicas da doença e/ou METAVIR score igual a F4), tempo em anos do diagnóstico da doença, esquemas terapêuticos anteriores, coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV), presença de efeitos colaterais após uso das DAA e definição dos efeitos colaterais vivenciados pelos pacientes tratados com DAA. O instrumento de coleta foi desenvolvido pelos pesquisadores a partir de aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais.

Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa UNISUL, sob CAAE número: 80915417.6.0000.5369.

Análise estatística

Os dados foram tabulados utilizando o software Windows Excel, e posteriormente analisados por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*. *Version 18.0*. [Computer program]. Chicago: SPSS Inc; 2009. Os dados qualitativos foram apresentados na forma de frequências (simples e relativa) e os dados quantitativos em medidas de tendência central (média e mediana) e suas respectivas medidas de variabilidade/dispersão (amplitude - máximo e mínimo) e desvio padrão.

Resultados

O estudo incluiu dados de 66 pacientes portadores de HCV, cujas características demográficas estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes portadores de HCV em tratamento com DAA na região metropolitana de Florianópolis.

Variáveis	n	(%)
Sexo (n=66)		
Feminino	28	42,4
Masculino	38	57,6
Cor (n=64)		
Branca	60	93,8
Não branca	4	6,2
Estado civil (n=58)		
Casado	28	48,3
Não Casado	30	51,7
Idade (n=66)		
< ou = 50 anos	18	27,3
> 50 anos	48	72,7

Observou-se predomínio de homens (57,6%), brancos (93,8%), não-casados (51,7%), com média de idade de 56 anos.

A tabela 2 fornece informações sobre as características clínicas dos pacientes do presente estudo.

Tabela 2 – Características clínicas dos portadores de hepatite C crônica tratados com DAA na região metropolitana de Florianópolis.

Variáveis	n	(%)
Local de Tratamento (n=66)		
HRSJ	58	87,9
AME	8	12,1
Genótipo HCV (n=62)		
1	39	62,9
2	4	6,5
3	19	30,6
Estadiamento de doença hepática (n=44)		
F0	1	2,3
F1	5	11,4
F2	15	34,1
F3	13	29,5
F4	10	22,7
Diagnóstico (em anos) (n=66)		
< 10 anos	53	80,3
> ou = 10 anos	13	19,7
Presença de cirrose (n=56)		
Sim	20	35,7
Não	36	64,3
Coinfecção HIV (n=66)		
Sim	29	43,9
Não	37	56,1
Coinfecção HBV (n=66)		
Sim	4	6,1
Não	62	93,9

HRSJ: Hospital regional de São José. **AME:** Ambulatório médico de especialidades UNISUL. **HCV:** Vírus da Hepatite C. **HIV:** Vírus da Imunodeficiência Humana. **HBV:** vírus da Hepatite B

Dos pacientes analisados, 88% encontrava-se em tratamento no Hospital Regional de São José, 63% eram portadores de HCV genótipo 1 e 86,3% possuíam estadiamento METAVIR igual ou superior a F2. Quanto ao tempo de diagnóstico, 80,3% conheciam seu diagnóstico em um período inferior a 10 anos. A média em anos do diagnóstico foi de aproximadamente 7,3 anos. De 56 pacientes, 35,7% já haviam evoluído para cirrose hepática. A coinfecção com o HIV foi encontrada em 43,9% dos pacientes, quando estudado a coinfecção com o HBV o valor foi de 6,1%.

A tabela 3 demonstra a caracterização do tratamento com as DAA.

Tabela 3 – Caracterização do tratamento com drogas de ação antiviral direta (DAA) em pacientes portadores de HCV na região metropolitana de Florianópolis.

Variáveis	N	(%)
Esquema terapêutico (n=66)		
Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina	10	15,2
Sofosbuvir + Daclatasvir	52	78,8
Outros	4	6,0
Duração tratamento (n=66)		
12 semanas	61	92,4
24 semanas	4	6,1
48 semanas	1	1,5
Efeitos colaterais durante o uso dos DAA (n=66)		
Sim	12	18,2
Não	54	81,8
Cura após uso de DAA (n=47)		
Sim	45	95,7
Não	2	4,2
Realizou tratamento anterior com outras drogas (n=60)		
Sim	47	78,3
Não	13	21,6

DAA: Drogas de ação antiviral direta. INF peg: Interferon peguilaado

Sobre o esquema terapêutico instituído nos pacientes em estudo, a dupla de medicamentos Sofosbuvir + Daclatasvir foi escolhida em 78,8% dos pacientes. A segunda alternativa de medicamentos mais utilizada foi Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina, em 15,2% dos pacientes. O restante dos portadores de HCV utilizaram Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina (1,5%), Simeprevir + Ribavirina (1,5%), Ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir (1,5%) e Sofosbuvir + Simeprevir (1,5%). 92,4% dos pacientes concluíram seu tratamento em 12 semanas e 18,2% dos pacientes apresentaram algum efeito adverso. Entre os efeitos adversos relatados, encontram-se fadiga/astenia (29,4%), náuseas (17,6%) e anemia (11,7%). Em relação à cura após o uso das DAA, dos 47 pacientes que já haviam completado o tratamento, 95,7% obtiveram sucesso terapêutico. 78,3% dos pacientes advinham de tratamentos anteriores frustrados, desses, 92,3% tinham utilizado INFpeg e Ribavirina.

Discussão

Neste estudo identificou-se aspectos demográficos e clínicos dos pacientes que estavam recebendo o novo tratamento para hepatite C crônica (HCV) com as DAA, pelo SUS, na região metropolitana de Florianópolis. A alta eficácia demonstrada pelas drogas em diversos estudos realizados no mundo⁹⁻¹⁰ foi reafirmada a partir do presente estudo, já que este corroborou com uma RVS acima de 95%.

O perfil demográfico verificado pelo presente estudo é semelhante ao encontrado na literatura. A predominância de homens com idade entre 50 a 60 anos, entre os pacientes portadores de HCV em tratamento com DAA, corresponde a dados internacionais e nacionais¹³⁻¹⁶.

A respeito dos genótipos mais frequentes no vigente estudo, 1 e 3, foram encontrados dados em referências bibliográficas que validam a predominância dos mesmos em estudos internacionais e nacionais¹⁵⁻¹⁸. A presença de cirrose hepática foi encontrada em mais de 35% da população do atual estudo, esse dado possui discrepância e intensa variabilidade quando comparado com artigos internacionais e nacionais^{13,15,16}. O estudo realizado por Sagnellia e colaboradores sobre as características demográficas e clínicas de pacientes portadores de hepatite C crônica, na Itália, publicado em 2018, constatou que apenas 25,1% dos pacientes apresentavam cirrose hepática¹³. Cheiquer *et al* em estudo sobre o uso de DAA na região sul do Brasil, verificaram que 43,8% dos pacientes participantes possuíam cirrose hepática¹⁵.

A coinfeção com o HIV observada no presente estudo em quase metade da população, dado que diverge com o encontrado por Flisiak e colaboradores. Estudo realizado na Polônia, entre 2015 a 2017, Flisiak *et al* demonstrou uma taxa de apenas 1,4% de coinfeção HCV/HIV em pacientes tratados com DAA¹⁶. Essa discrepância

pode ser justificada pelo fato que o protocolo para HCV no Brasil prioriza o tratamento em pacientes coinfectados¹².

A respeito da coinfecção HCV/HBV em pacientes em tratamento com as DAA, a literatura internacional^{13,16} também é discordante dos dados encontrados no vigente estudo, fato também explicado pela facilidade na aquisição do tratamento em pacientes coinfectados pelo protocolo brasileiro de tratamento do HCV¹².

O esquema terapêutico mais utilizado no estudo foi Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina. Na literatura há grande variabilidade na escolha das drogas que compõem o esquema, dependendo do protocolo do país, das condições clínicas do paciente e do médico que irá conduzir o tratamento^{14,15,18}. Neste estudo, 12 semanas de tratamento foi o tempo adotado pela maior parcela dos pacientes, a bibliografia corrobora com esse tempo^{14,15}. Existem evidências que um tempo de tratamento ainda menor também seria efetivo. O ensaio clínico ACCORDION, realizado entre janeiro de 2015 e maio de 2016 nos países Canadá e Estados Unidos da América, estudou a eficácia, segurança, tolerabilidade e farmacocinética das DAA (Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir) em pacientes infectados com HCV genótipo tipo 1. O estudo analisou a possibilidade de um menor tempo de tratamento do que o já preconizado. O ensaio clínico demonstrou que 86,4% dos pacientes que foram tratados por 6 semanas e 100% dos pacientes que receberam tratamento por 8 semanas obtiveram RVS após 12 semanas do fim do tratamento¹⁹.

No presente estudo, poucos pacientes apresentaram algum efeito colateral durante o tratamento, um número muito menor ao encontrado na literatura. Todavia, os efeitos adversos relatados pelos pacientes deste estudo, correspondem aos apresentados em

estudos internacionais¹⁸⁻²⁰. A eficácia obtida no tratamento com as DAA no atual estudo (cura obtida em 95,7% dos pacientes que finalizaram o tratamento) assemelha-se àquela alcançada em diversos estudos^{9,10,15,16,20}. Neste estudo, a maioria dos pacientes adivinham de tratamentos anteriores frustrados, dado condizente com a literatura^{15,16}.

É importante ressaltar algumas limitações presentes no estudo. A coleta de dados foi realizada no primeiro semestre de 2018, dessa maneira os pacientes que se enquadravam no estudo iniciaram seu tratamento nos anos anteriores, nos quais predominava o antigo protocolo de tratamento para HCV. Esse protocolo oferecia tratamento com as DAA basicamente a pacientes que apresentassem fibrose hepática avançada (estágio $F \geq 2$), evidências de cirrose hepática (varizes do esôfago, ascite, alterações de morfologia hepática compatíveis com cirrose), coinfectados com HIV e/ou HBV e pacientes com manifestações extra hepáticas da doença²¹. Em razão disso, o número de pacientes com as características para receber o novo tratamento e, por conseguinte, adentrar no presente estudo era reduzido.

Outra limitação do estudo foi a obtenção de dados por meio de prontuários físicos e eletrônicos. O uso de dados de prontuários é dificultado devido ao seu preenchimento ser operador dependente. Desse modo, deve-se considerar a possibilidade de dados de aspectos demográficos e clínicos serem erroneamente preenchidos ou desconsiderados pelo entrevistador, consequentemente podendo comprometer a coleta de dados.

Deve-se salientar que houve a utilização de tratamentos sub-ótimos em pacientes cirróticos no atual estudo. O protocolo de tratamento para HCV (2018) preconiza o uso de Ribavirina em todos os pacientes que apresentem cirrose hepática, alterando apenas o tempo de tratamento dependendo da classificação Child-Pugh¹². Neste estudo, 20

pacientes apresentavam cirrose hepática, todavia somente 10 pacientes fizeram uso de Ribavirina.

O presente estudo demonstrou a elevada eficácia e segurança das drogas de ação antiviral direta em um cenário real. Além disso, trouxe a conhecimento público o perfil demográfico e clínico dos pacientes que realizaram o recente tratamento implementado no SUS.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos responsáveis administrativos do Hospital Regional de São José e do Ambulatório médico de especialidades da UNISUL pela disponibilização dos dados utilizados na elaboração do presente estudo. Agradecem também ao apoio dos professores das disciplinas Trabalho de Conclusão de Curso da grade curricular do Curso de Medicina – UNISUL Pedra Branca.

Conflito de interesses

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

Suporte Financeiro

Os autores declaram que não houve suporte financeiro de terceiros.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Hepatitis C.[acesso em 2017 Set 20].
Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>

2. Scavone C, Sportiello L, Rafaniello C, Mascolo A, Sessa M, Rossi F, et al. New era in treatment options of chronic hepatitis C: focus on safety of new direct-acting antivirals (DAA). *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:85–100.
3. Castro R, Perazzo H, Grinsztejn B, Veloso VG, Hyde C. Chronic Hepatitis C: Na overview evidence on epidemiology and management from a brazilian perspective. *Int J Hepatol*. 2015;1-10.
4. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *J Hepatol*. 2014;59(1):318–27.
5. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet Infect Dis*. 2015;385(9973):1124–35.
6. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. [acesso em 2017set 07]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hepaSC.def>
7. Yau AHL, Yoshida EM. Hepatitis c drugs: the end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral, interferon-free antiviral regimens: a concise review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(8):445-51.
8. Lange CM, Jacobson IM, Rice CM, Zeuzem S. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med*. 2014;6(1):4-15.
9. Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The Combination of Simeprevir and Sofosbuvir Is More Effective Than That of Peginterferon, Ribavirin, and Sofosbuvir for Patients With Hepatitis C–Related Child’s Class A Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015;148(4):762–70.

10. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1993-2001.
11. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, Hézode C, Lawitz E, Bourlière M, et al. Efficacy of an Interferon- and Ribavirin-Free Regimen of Daclatasvir, Asunaprevir, and BMS-791325 in Treatment-Naïve Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology*. 2014;146:420–9.
12. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de DST. Aids e Hepatites Virais, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, MS, Brasília, Brazil, 2018.
13. Sagnellia E, Stoefflin T, Sagnellia Ca, Cacopardo B, Andriulli A, Babudieri S, et al. Characteristics of patients with hepatitis C virus-related chronic liver diseases just before the era of oral direct-acting antiviral therapy in Italy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(6):676-81.
14. Hajarizadeh B, Grebely J, Matthews GV, Martinello M, Dore GJ. Uptake of direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C in Australia. *J Viral Hepat*. 2018;25(6):640-8.
15. Cheinquer H, Sette H Jr, Wolff FH, de Araujo A, Coelho-Borges S, Soares SRP, et al. Treatment of Chronic HCV Infection with the New Direct Acting Antivirals (DAA): First Report of a Real World Experience in Southern Brazil. *Ann Hepatol*. 2017;16(5):727-33.
16. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, Staniaszek A, Gietka A, Mazur W, Tudrujek M, et al. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era-the EpiTer-2 study. *J Viral Hepat*. 2018;25(6):661-9.

17. Morais MTM, Oliveira TJ. Perfil epidemiológico e sócio demográfico de portadores de hepatite C de um município no sudoeste baiano. *Rev Saúde Com.* 2015;11(2):137-46.
18. Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV) - infected and HCV/HIV - coinfecting patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med.* 2017;18(4):284-91.
19. Sulkowski MS, Feld JJ, Lawitz E, Felizarta F, Corregidor AM, Khalid O, et al. Efficacy and safety of 6 or 8 weeks of simeprevir, daclatasvir, sofosbuvir for HCV genotype 1 infection. *J Viral Hepat.* 2018;25(6):631-9.
20. Asselah T. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection: an oral combination therapy with high antiviral efficacy. *J Hepatol.* 2014;61(2):435-8.
21. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de DST. Aids e Hepatites Virais, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, MS, Brasília, Brazil, 2017.