

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA
TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

**EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C
TREATED WITH DIRECT ACTION ANTIVIRALS IN A REFERENCE CENTER
IN THE STATE OF RIO DE JANEIRO**

Sabrina Chevitarese ¹
Maria Fernanda de Toledo Capellao ²
Mariana Lourenço Castilhos ²
Carmem Ferguson Theodoro ¹
Cassia Regina Guedes Leal ¹

RESUMO

Segundo o Ministério da Saúde, o número de casos notificados e confirmados de hepatite C no período entre 1999 e 2020 foi de 262.815 casos no Brasil. Em 2016, a OMS estabeleceu como objetivo global que as hepatites não fossem mais um problema de saúde pública em 2030. A partir de 2015, os agentes antivirais de ação direta (DAA) começaram a ser utilizados nessa terapêutica. O tratamento atual da hepatite C com os novos DAA revolucionou o cenário mundial com taxas de cura de até 98%. O objetivo desse artigo é apresentar e discutir o tratamento realizado com DAA em pacientes com hepatite C crônica em um centro de referência no Estado do Rio de Janeiro no período entre novembro de 2015 e julho de 2019. Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e descritivo de pacientes com hepatite C crônica tratados com DAA no ambulatório de hepatologia de um hospital de referência. No presente estudo pode ser concluído que a maioria dos pacientes evoluiu para a cura após o tratamento. Foi possível concluir também que os esforços idealizados pela OMS para que o vírus da hepatite C seja erradicado estão ocorrendo de forma positiva e que com as novas DAAs é possível ter um número satisfatoriamente alto de RVS, evitando, assim, desfechos desfavoráveis, como por exemplo, o surgimento de carcinoma hepatocelular.

Descritores: Hepatite C; Tratamento; antivirais de ação direta

ABSTRACT

According to the Ministry of Health, the number of notified and confirmed cases of hepatitis C in the period between 1999 and 2020 was 262,815 cases in Brazil. In 2016, the WHO established as a global goal that hepatitis was no longer a public health problem in 2030. As of 2015, direct action antiviral agents (DAA) began to be used in this therapy. The current treatment of hepatitis C with the new DAA has revolutionized the world scenario with cure rates of up to 98%. The aim of this article is to present and discuss the treatment performed with DAA in patients with chronic hepatitis C in a reference center in the state of Rio de Janeiro between November 2015 and July 2019. This is an observational, prospective and descriptive study of patients with chronic hepatitis C treated with DAA in the hepatology clinic of a reference hospital. In the present study, it can be concluded that most patients evolved to cure after treatment. It was also possible to conclude that the efforts idealized by the WHO to eradicate the hepatitis C virus are occurring in a positive way and that with the new DAAs it is possible to have a satisfactorily high number of SVR, thus avoiding unfavorable outcomes, such as the appearance of hepatocellular carcinoma.

Keywords: Hepatitis C; therapy; direct-acting antivirals

- 1- Universidade Federal Fluminense (UFF)
- 2- Hospital Federal dos Servidores do Estado, RJ

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 71 milhões de indivíduos eram portadores crônicos do vírus da hepatite C em 2015 (WHO, 2016a, 2017). Segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites virais publicado em 2021, o número de casos notificados e confirmados de hepatites no período entre 1999 e 2020 foi de 689.933 casos no Brasil, sendo 262.815 (38%) casos brasileiros de hepatite C (BRASIL, 2021). A região brasileira de maior predominância deste vírus foi a região Sudeste (BRASIL, 2021). Cerca de 76,2% dos casos notificados referente aos óbitos por causas básicas e associadas às hepatites, foram atribuídos ao vírus da hepatite C (BRASIL, 2021).

A hepatite C é considerada uma doença crônica quando há a persistência do VHC RNA no sangue do hospedeiro por mais de seis meses após a infecção pelo vírus da hepatite C (TEEPLE *et al*, 2018). Em sua história natural, estima-se que de 55 a 85% dos pacientes com hepatite C aguda evoluam para sua forma crônica, e, destes, 20-30% apresentarão cirrose hepática após 25 a 30 anos (TEEPLE *et al*, 2018). Com o desenvolvimento da cirrose hepática, existe a possibilidade de um curso indolente da doença por vários anos, porém, muitos pacientes progridem para descompensação hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) e morte (TEEPLE *et al*, 2018; WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Em pacientes com cirrose hepática, já está bem estabelecido o risco anual de 1-5% de desenvolvimento de CHC e de 3-6% de descompensação hepática com eventos como ascite, encefalopatia hepática e hemorragia digestiva (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Além disso, o risco de evolução para óbito após 12 meses de um evento de descompensação hepática é de 15 a 20% (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

Em 2016, a OMS estabeleceu como objetivo global que as hepatites não fossem mais um problema de saúde pública em 2030, sendo necessário reduzir 90% da taxa de novos casos e a mortalidade em 65% (WHO, 2016a). Como meta para 2030, espera-se que 80% dos portadores crônicos do vírus da hepatite C estejam tratados (WHO, 2016a, 2017). No Brasil, o plano terapêutico viabilizado em 2011 para o tratamento da hepatite C através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde baseava-se no uso do interferon peguilhado (PEG-IFN) e da ribaverina (BRASIL, 2010). Após a atualização do PCDT em 2012, os inibidores de protease de primeira geração (boceprevir e telaprevir) passaram a ser utilizados no tratamento da hepatite C (BRASIL, 2012). A partir de 2015, os agentes antivirais de ação direta (DAA), como sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir, começaram a ser utilizados nessa terapêutica (BRASIL, 2015). E, atualmente, novos DAA encontram-se disponíveis nesse arsenal terapêutico: ledipasvir,

velpatasvir, veruprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir, grazoprevir (BRASIL, 2019).

O tratamento atual da hepatite C com os novos DAA revolucionou o cenário mundial com taxas de cura dessa doença (resposta virológica sustentada: RVS) em pacientes com cirrose compensada (Child-Pugh A) e descompensada (Child-Pugh B e C) de 98% e 85%, respectivamente (CHILD; TURCOTTE, 1964; POCKROS, 2018). Os pacientes sem doença hepática avançada e com RVS não necessitam manter um acompanhamento regular, uma vez que o risco de progressão para complicações relacionadas à doença hepática é quase inexistente, o que possibilita que esse grupo de pacientes receba alta ambulatorial (MENDIZABAL *et al*, 2020; WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Porém, os pacientes com cirrose ou fibrose hepática avançada, mesmo na ausência de descompensações prévias mantêm-se em risco de complicações hepáticas apesar do *clearance* viral e devem seguir em acompanhamento regular (MENDIZABAL *et al*, 2020; WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

O objetivo desse artigo é apresentar e discutir o tratamento realizado com DAA em pacientes com hepatite C crônica no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) no período entre novembro de 2015 e julho de 2019.

METODOLOGIA

Estudo observacional, prospectivo e descritivo de pacientes com hepatite C crônica tratados com DAA no ambulatório de hepatologia do HUAP. Esse ambulatório é considerado um pólo de tratamento de hepatites virais do Ministério da Saúde no estado do Rio de Janeiro e recebe pacientes referenciados pelas unidades básicas de saúde da região metropolitana II de Niterói. Após a confirmação do diagnóstico e da indicação de tratamento da hepatite C, as medicações para o início do tratamento são solicitadas pela equipe médica e o tratamento é iniciado. Os pacientes são acompanhados durante todo o tratamento no HUAP e, aqueles que apresentam cirrose ou fibrose hepática avançada, mantêm-se em acompanhamento semestral para controle de eventuais descompensações e vigilância do carcinoma hepatocelular (CHC).

Foram incluídos, no presente estudo, todos os pacientes acima de 18 anos com hepatite C crônica que receberam tratamento com DAA no HUAP por no mínimo 4 semanas no período entre novembro de 2015 e julho de 2019, independente do grau de fibrose hepática e da realização de tratamentos prévios.

Após o término do tratamento com DAA, foram avaliados os seguintes desfechos: cura da hepatite C crônica (representada pela RVS), surgimento de CHC e óbito relacionado à hepatopatia (ORH).

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HUAP (parecer nº 2.425.442).

O banco de dados foi construído em uma planilha do programa SPSS versão 21 (SPSS Inc., Chicago, IL), o mesmo utilizado para a realização dos cálculos das análises estatísticas. As variáveis numéricas contínuas foram descritas sob a forma de médias com desvio padrão ou medianas (e intervalos interquartis). Variáveis numéricas discretas foram descritas como números absolutos e frequências relativas. As comparações quantitativas foram avaliadas pelo teste t de Student ou Mann-Whitney, e as qualitativas pelos testes Qui quadrado e exato de Fisher. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período de novembro de 2015 a julho de 2019, 543 pacientes com hepatite C crônica foram tratados com DAA no HUAP. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram excluídos do estudo 36 (7%) pacientes, principalmente por abandono de tratamento e diagnóstico prévio de CHC. Foram elegíveis para a análise final do estudo 507 pacientes. A seleção dos participantes está descrita na Figura 1.

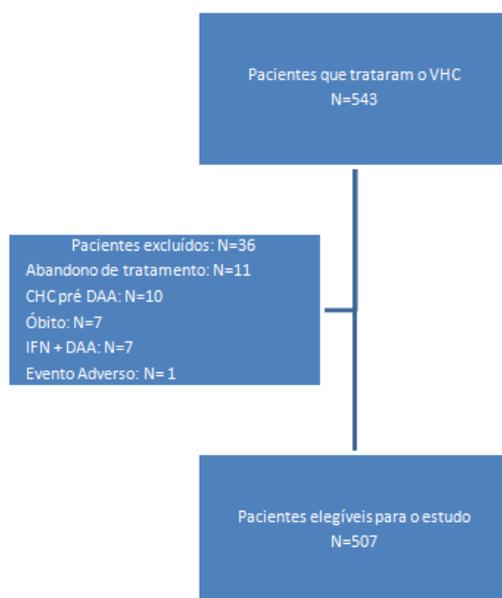


Figura 1 - Fluxograma de pacientes com hepatite C crônica tratados com DAA no HUAP.

A descrição das características demográficas e antecedentes patológicos dos pacientes envolvidos no presente estudo podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1 – Características demográficas e antecedentes patológicos dos pacientes do estudo

Variável	HUAP N = 507 (100%)
Idade (anos)	
Média ± DP	59,39 ± 10,07
Gênero	
Feminino	304 (60,0)
Masculino	203 (40,0)
Cor	
Branca	267 (52,7)
Parda	167 (32,9)
Preta	61 (12,0)
SD	12 (2,4)
IMC (Kg/m²)	
Média ± DP	27,05 ± 4,68
Co-infecção-HIV	
Sim	24 (5,6)
Co-infecção HBV	
Sim	5 (1,1)
DM	
Sim	134 (26,5)
Etilismo	
Sim	120 (24,4)

HUAP: Hospital Universitário Antônio Pedro; DP: desvio padrão; SD: sem dados; IMC: índice de massa corporal; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HBV: vírus da hepatite B; DM: diabetes mellitus (glicose sérica >126 mg/dl ou tratamento para DM); etilismo: consumo de álcool ≥30 g/dia para mulheres e ≥40 g/dia para homens.

Analisando o universo composto de 507 pacientes, com idade média de 59,39 ± 10,07 anos (variação de 23 a 82 anos), pode-se observar que 60% são do sexo feminino. Em relação à distribuição por cor da pele referida, 54% eram brancos, seguidos de pardos (34%) e pretos (12%). A média encontrada referente ao IMC foi de 27,05 ± 4,68 Kg/m². 24 (6%) dos pacientes da coorte total apresentavam coinfeção com HIV e 5 (1%) coinfeção com HBV. Com relação ao DM, 26% dos pacientes apresentavam essa comorbidade. E 24% dos pacientes apresentaram história de etilismo.

As características clínicas, laboratoriais e de imagens também foram avaliadas antes do tratamento e podem ser encontradas na Tabela 2.

Tabela 2 – Características clínicas, laboratoriais e de imagem pré-tratamento relacionadas à hepatite C crônica dos pacientes do estudo

Variável	HUAP N = 507 (100%)
EHT pré DAA	
Média ± DP	17,94 ± 12,57
Child-Pugh	
A	268 (52,9)
B	38 (7,5)
C	1 (0,2)
NA	192 (37,9)
AFP	
Média ± DP	30,82 ± 356,76
Hipertensão porta	
	172 (34,5)
Estágio de fibrose	
F0	4 (0,8)
F1	14 (2,8)
F2	68 (13,4)
F3	99 (19,5)
F4	312 (61,5)
Carga viral(log)	
Média ± DP	5,77 ± 0,83
Genótipo	
1	437 (86,2)
2	4 (0,8)
3	63 (12,4)
4	3 (0,6)
Tto VHC prévio	
	192 (38,1)
Ttopré DAA	
INF	165 (85,9)
IP	23 (12,0)
DAA	4 (2,1)

HUAP: Hospital Universitário Antônio Pedro; EHT: elastografia hepática; DAA: antivirais de ação direta; DP: desvio padrão; NA: não se aplica; AFP: alfafetoproteína; tto: tratamento; VHC: vírus da hepatite C; INF: interferon; IP: inibidor de protease.

A média dos valores encontrados da elastografia hepática transitória (EHT) foi de 17,94 ± 12,57 Kpa. Na coorte estudada, 312 (61%) pacientes apresentavam cirrose hepática e 99 (19%) fibrose hepática avançada (classificação F3 de Metavir) (CASTÉRA *et al*, 2005). Dentre os pacientes com cirrose hepática, 53% foram classificados como Child-Pugh A, 7% Child-Pugh B e

1% Child-Pugh C. E 172 pacientes apresentaram hipertensão portal. Em relação a alfafetoproteína (AFP), o valor médio nessa população foi de $30,82 \pm 356,76$ ng/mL. Em relação à infecção pelo vírus da hepatite C, o genótipo mais prevalente foi o tipo 1 (86%) seguido do tipo 3 (12%). A média de carga viral (log) obtida foi de $5,77 \pm 0,83$. E 38% dos pacientes tratados com DAA já haviam realizado tratamento prévio: 89% com IFN e 12% com IP.

Os esquemas de tratamento utilizados no HUAP foram descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Esquema de DAA utilizado e tempo de duração para o tratamento de hepatite C crônica dos pacientes do HUAP

Variável	HUAP N = 507 (100%)
Esquemas de DAAs	
SOF + DCV ± RBV	365 (72,0)
SOF + SMV ± RBV	100 (19,7)
Outros	42 (8,3)
Duração DAA	
12 semanas	445 (87,8)
24 semanas	62 (12,2)

HUAP: Hospital Universitário Antônio Pedro; SOF: sofosbuvir; DCV: daclatasvir; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir.

O esquema de tratamento mais utilizado neste hospital foi a associação de Sofosbuvir e Daclatasvir, com ou sem Ribavirina. Esse esquema correspondeu a 72% da amostra. A maioria dos pacientes foi tratada por 12 semanas (88%).

Os desfechos clínicos estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Avaliação dos desfechos clínicos dos pacientes com hepatite C crônica tratados com DAA no HUAP

Indicadores	HUAP N = 507 (100%)
RVS	476 (98,5%)
CHC	23 (4,54%)
ORH	15 (3%)

HUAP: Hospital Universitário Antônio Pedro; RVS: Resposta Viroológica Sustentada; CHC: Carcinoma Hepatocelular; ORH: Óbito relacionado à hepatopatia

Em relação aos desfechos estudados nessa coorte de pacientes: 476 (98%) obtiveram RVS, 23 (4,5%) desenvolveram CHC e 15 (3%) evoluíram para óbito relacionado a hepatopatia.

A tabela 5 descreve a presença de RVS e hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) e sua relação com a presença ou não de CHC.

Tabela 5 – Avaliação da relação entre RVS e HPCS nos pacientes que desenvolveram ou não CHC na coorte estudada

Indicadores	Com CHC	Sem CHC
	23 (4,5%)	484 (95,5%)
RVS	20 (86,9%)	456 (94,2%)
HPCS	14 (60,9%)	158 (32,6%)

HUAP: Hospital Universitário Antônio Pedro; CHC: Carcinoma Hepatocelular; RVS: Resposta Viroológica Sustentada; HPCS: Hipertensão Portal Clinicamente Significativa

No presente estudo, 4,5% dos pacientes evoluíram com CHC após o tratamento da hepatite C. Este grupo obteve menor taxa de resposta virológica sustentada e apresentou maior número de pacientes com hipertensão porta clinicamente significativa, comparado ao grupo sem CHC: 87% *versus* 94% e 61% *versus* 33%.

DISCUSSÃO

Nesse estudo, 507 pacientes com hepatite C crônica tratados com DAA no ambulatório de hepatologia do HUAP foram acompanhados de modo prospectivo. Nessa população, houve um predomínio do gênero feminino e da cor branca, com a média de idade de 59 anos. Estudo semelhante realizado no Brasil (São Paulo) incluiu 651 pacientes com hepatite C crônica e

demonstrou discreta prevalência de pacientes do sexo feminino tratados com DAA, enquanto outro estudo feito em Goiânia relatou predomínio do sexo masculino. (CRUZ; SHIRASSU; MARTINS, 2009; OLIVEIRA et al., 2018) Apesar da predominância feminina demonstrada no presente estudo, o último boletim epidemiológico de hepatites do Ministério da Saúde afirma que a proporção média entre os gêneros foi de 13:10 em 2021, com predominância masculina, dado que se mostrou estável desde 2010 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). A diferença na maioria dos portadores do vírus C serem homens e a maioria dos indivíduos que receberam tratamento no HUAP serem mulheres, pode estar relacionado ao fato de os homens procurarem menos os serviços associados à Estratégia Saúde da Família (COELHO et al., 2018). Em relação à cor, Cruz, Shirassu e Martins (2009) encontraram prevalência semelhante ao presente estudo, porém com maior porcentagem (84%) (CRUZ; SHIRASSU; MARTINS, 2009). Resultado semelhante à faixa etária foi obtido em outros estudos brasileiros (OLIVEIRA *et al*, 2015; MELLO; MOTTA; SANTOS, 2011; OLIVEIRA et al., 2018).

Seguindo o objetivo da OMS de erradicar o vírus da hepatite C do território mundial, foram realizados diversos tratamentos para hepatite C, inicialmente com o uso de INF e, atualmente, com os DAA. Um grande avanço no tratamento da hepatite C a partir do uso dos DAA foi o tempo de tratamento reduzido (12 ou 24 semanas), a administração oral desses novos medicamentos e a quase inexistência de efeitos colaterais com uso das novas medicações. No presente estudo, o tempo de tratamento prevalente foi de 12 semanas, sendo compatível com o perfil da amostra composta principalmente por pacientes com cirrose hepática compensada.

Já está bem documentado na literatura a maior prevalência mundial do genótipo 1, seguido do genótipo 3. Esse achado foi concordante aos achados na nossa população estudada. O mesmo também foi descrito por Campioto *et al* (2005) no Brasil (MESSINA *et al*, 2015; POCKROS, 2018; WHO, 2016b).

Com o intuito de ressaltar a efetividade do tratamento realizado com as DAAs, o presente estudo destaca que a maioria dos pacientes evoluiu para cura (98,5%). Dado semelhante foi encontrado em um estudo publicado em 2020, onde 96,6% dos pacientes analisados obtiveram RVS (MENDIZABAL *et al*, 2020). De forma semelhante a este estudo anteriormente citado, observou-se que o esquema antiviral mais frequente foi sofosbuvir e daclatasvir (72%) e que mais da metade da população estudada, antes do tratamento, era composta de portadores do VHC com grau de fibrose avançado ou cirróticos.

A maioria dos estudos atualmente desencoraja o acompanhamento e a vigilância do CHC após a obtenção da RVS nos pacientes que, previamente ao tratamento, não apresentavam doença hepática avançada, pois a incidência de descompensações futuras após a obtenção da RVS é muito

baixa, não sendo o seguimento custo-efetivo (MENDIZABAL *et al*, 2020; WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). No entanto, Mendizabal *et al* (2020) consideram a manutenção do acompanhamento desse grupo de pacientes sem fibrose avançada, apesar do *clearance* virológico, devido à possibilidade de progressão da doença hepática em pacientes com outros fatores de risco, como DM e etilismo. No presente estudo, 26% dos pacientes são portadores de DM e 24% relataram história de etilismo, apresentando um risco potencial de evoluir desfavoravelmente apesar do tratamento bem-sucedido da hepatite C. Com isso o seguimento clínico desse grupo específico de pacientes sem fibrose avançada ou cirrose hepática, mas com fatores de risco conhecidos pode ser considerado.

Já se encontra bem estabelecida na literatura a necessidade do acompanhamento e da vigilância semestral dos pacientes que apresentavam fibrose avançada ou cirrose hepática antes do tratamento com DAA, mesmo na ausência de descompensações hepáticas prévias, devido ao risco de complicações e surgimento de CHC (INNES *et al*, 2017; MENDIZABAL *et al*, 2020). Nesse estudo, 61% dos pacientes apresentavam cirrose hepática e 20% fibrose avançada (F3 de Metavir). Assim, o acompanhamento clínico foi realizado nesse grupo de pacientes do presente estudo, em concordância com o estudo de Mendizebal *et al* (2020).

Estando o surgimento do CHC dentro dos prováveis desfechos encontrados nesta população, foi possível avaliar que na coorte estudada, 4,5% dos pacientes evoluíram com CHC após o tratamento da hepatite C. Dado semelhante foi encontrado no estudo de Calvaruso *et al* (2018) onde 3% de sua população, que obteve RVS, apresentaram CHC e dos que não obtiveram a RVS, 12,8% desenvolveram o tumor. Interessante ressaltar que a RVS obtida no grupo que não evoluiu com a neoplasia foi superior ao grupo que evoluiu (94% e 86%, respectivamente) e que do grupo que apresentou CHC, 61% dos hepatopatas, apresentava hipertensão portal clinicamente significativa, contrapondo ao grupo sem CHC, com apenas 33% apresentando hipertensão portal. Essa pesquisa reafirma que a presença da hipertensão portal clinicamente significativa se mantém como fator de risco persistente para descompensação hepática mesmo após a obtenção da RVS como no estudo de Calvaruso *et al* (2018).

CONCLUSÃO

Devido a grande variabilidade populacional, estudos brasileiros devem ser desenvolvidos a fim de registrarem os efeitos das DAAs sobre a população brasileira. No presente estudo pode ser concluído que a maioria dos pacientes evoluiu para a cura após a DAA. Foi possível concluir também que os esforços idealizados pela OMS para que o vírus da hepatite C seja erradicado estão ocorrendo de forma positiva e que com as novas DAAs é possível ter um número satisfatoriamente alto de RVS, evitando, assim, desfechos desfavoráveis, como por exemplo, o surgimento de CHC.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. Edição especial. Brasília jul, 2021
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância, prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis, do hiv/aids e das hepatites virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções. Brasília, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde .Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções. [S. l.], 2015.
- BRASIL. Inibidores de protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da hepatite crônica C. Ministério da Saúde, [S. l.], 2012.
- BRASIL. Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfeções. Ministerio da Saúde, [S. l.], p. 144, 2010.
- CALVARUSO, V. et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*, [S. l.], v. 155, n. 2, p. 411- 421.e4, 2018. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.008.
- CRUZ , CRB; SHIRASSU, MM; MARTINS, WP. Comparação Do Perfil Epidemiológico das Hepatites B e C em um Serviço Público de São Paulo. *Arquivos de Gastroenterologia*, [S. l.], v. 46, p. 225–229, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032009000300016>.
- CAMPIOTTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 41–49, 2005. DOI: 10.1590/S0100-879X2005000100007.
- CASTÉRA, L et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, [S. l.], v. 128, n. 2, p. 343–350, 2005. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.018.
- CHILD CG; TURCOTTE JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.*, [S. l.], v. 1, p. 1–85, 1964.
- COELHO, E et al.. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina. Disponível em: www.unasus.ufsc.br.
- DE OLIVEIRA, JM et al.. Perfil epidemiológico de portadores de hepatite c: estudo descritivo em unidade de referência regional. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 3454–3466, 2015. DOI: 10.9789/2175-5361.2015.v7i4.3454-3466.
- INNES, H et al. Mortality in hepatitis C patients who achieve a sustained viral response compared to the general population. *Journal of Hepatology*, [S. l.], v. 66, n. 1, p. 19–27, 2017. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.004>.
- MELLO, JC; MOTTA, TP; SANTOS, MC. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PORTADORES DE HEPATITE C DO NÚCLEO HOSPITALAR EPIDEMIOLÓGICO DO SUL DO BRASIL. *Ensaio e Ciência Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, [S. l.], v. 15, 2011.
- MENDIZABAL, M et al. Disease Progression in Patients With Hepatitis C Virus Infection Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, [S. l.], v. 18, n. 11, p. 2554- 2563.e3, 2020. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.044. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.044>.
- MESSINA, JP et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, [S. l.], v. 61, n. 1, p. 77–87, 2015. DOI: 10.1002/hep.27259.
- OLIVEIRA, TJB et al. Perfil epidemiológico dos casos de hepatite C em um hospital de referência em doenças infectocontagiosas no estado de Goiás, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 51–57, 2018. DOI: 10.5123/s2176-62232018000100007.
- POCKROS, PJ. Management of Patients Who Have Achieved Sustained Virologic. *Advances in Hepatology*, [S. l.], v. 14, n. 5, p. 305–307, 2018.
- TEEPLE, E et al.. National Institutes of Health: NATURAL HISTORY OF HEPATITIS C. *Physiology & behavior*, [S. l.], v. 176, n. 1, p. 139–148, 2018. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.003.NATURAL.
- WESTBROOK, RH.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, [S. l.], v. 61, n. 1, p. S58–S68, 2014. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.
- WHO. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. *World Health Organization*, [S. l.], n. May, p. 1–16, 2016. a. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206453/1/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf?ua=1.
- WHO. GUIDELINES FOR THE SCREENING , CARE AND TREATMENT OF PERSONS Updated version. [s.l.: s.n.].
- WHO. Global hepatitis report 2017. Geneva.