



INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C: REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E O TRATAMENTO DO QUADRO

 <https://doi.org/10.56238/levv16n44-024>

Data de submissão: 13/12/2024

Data de publicação: 13/01/2025

Sabrina Oliveira Borba

Graduando (a) em Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: sabrinaborbaoli@gmail.com

Bruna Cruvinel Vendramini Nunes

Graduando (a) em Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: bcvn1@hotmail.com

Isabelly Araújo Orneles

Graduando (a) em Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: isa123orneles@gmail.com

Larissa Campagnon da Silva

Graduando (a) em Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: lacampagnons@gmail.com

Mariana Pereira Cintra

Graduando(a) em Medicina Centro Universitário Municipal de Franca
E-mail : mariana.1234cintra@gmail.com

Talita Maira Marchezin

Graduando(a) em Medicina Centro Universitário Municipal de Franca
E-mail: talitamarchezin@gmail.com

Aloísio Eugênio Cavasini Filho

Orientador e Dr.

Médico pela Universidade José do Rosário Velano (Unifenas) Alfenas-MG, Especialista em em Medicina de Família e Comunidade.
E-mail: aloisioecfilho@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O objetivo geral do presente estudo consiste em analisar a produção científica acerca da infecção crônica pelo vírus da Hepatite C, buscando identificar os principais métodos utilizados no tratamento dessa patologia. **Metodologia:** É uma revisão sistemática focada em entender os principais aspectos que permeiam a infecção crônica pelo vírus da Hepatite C. A pesquisa foi guiada pela pergunta: “Quais são os principais aspectos que permeiam a infecção crônica pelo vírus da Hepatite C, bem como quais são os recursos diagnósticos e terapêuticos utilizados na prática clínica?”. Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed usando quatro descritores combinados com o termo booleano “AND”. Isso resultou em 542 artigos. Sendo selecionado 19 artigos para análise e utilizados 11 artigos para compor a coletânea. **Resultados:** A hepatite C é uma infecção



viral que afeta cerca de 200 milhões de pessoas globalmente, causando complicações graves como fibrose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Apesar dos avanços significativos com a introdução dos agentes antivirais de ação direta (AADs), que apresentam altas taxas de cura (>95%), barreiras como acesso limitado ao diagnóstico, altos custos dos medicamentos e estigmas associados ao transtorno por uso de substâncias dificultam a eliminação da doença. Conclusão: Soluções como o uso de medicamentos genéricos e estratégias descentralizadas de cuidado são essenciais para superar essas barreiras e reduzir a carga global da hepatite C.

Palavras-chave: Hepatite C Crônica. Tratamento. Diagnóstico.

1 INTRODUÇÃO

A prevalência mundial do vírus da hepatite C (VHC) é alta, com estimativas recentes variando de 57 milhões a 71 milhões de pessoas vivendo com VHC. Populações marginalizadas, incluindo pessoas em situação de rua ou instabilidade habitacional, pessoas em grupos raciais e étnicos marginalizados, pessoas com envolvimento atual ou anterior no sistema de justiça e, particularmente, pessoas que injetam drogas (PWID), são desproporcionalmente afetadas pelo VHC. Nos EUA, mais de 80% das infecções por VHC foram associadas ao uso de drogas injetáveis, e os aumentos na incidência de VHC corresponderam à epidemia de opioides nos últimos anos (MORRIS et al., 2023).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma meta de reduzir em 90% as novas infecções por VHC e as mortes em 65% até 2030. Embora a incidência global de CHC tenha reduzido de 71 milhões para 56,8 milhões, apenas 11 países estão atualmente no caminho certo para atingir a meta de eliminação da OMS para 2030. A cura virológica reduz significativamente as complicações relacionadas ao fígado e melhora a sobrevivência em pacientes com CHC (DEVAN et al., 2023).

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus de RNA de fita simples transmitido aos humanos principalmente por inoculação direta no sangue ou exposição percutânea traumática. Cerca de 25% a 30% dos indivíduos com infecção aguda eliminam o vírus espontaneamente dentro de 6 a 12 meses após a infecção, enquanto a maioria progride para desenvolver infecção crônica pelo VHC, após a qual a eliminação espontânea é extremamente rara. Ao contrário do VHC crônico que pode causar danos progressivos ao fígado, levando, em última análise, à cirrose, a infecção transitória pelo VHC não está associada a lesão hepática persistente ou fibrose. Em pacientes com infecção crônica que evoluem para cirrose, há um risco aumentado de carcinoma hepatocelular (CHC), que é reduzido, mas não eliminado com resposta virológica sustentada induzida pelo tratamento (RVS) (HSU et al., 2023).

Apesar da alta carga de doenças causadas pelo VHC e da maior conscientização global sobre o problema, muitas pessoas que vivem com VHC permanecem sem diagnóstico e, portanto, sem tratamento. Esforços para oferecer testes de forma mais ampla e frequente são um primeiro passo crucial para aumentar o tratamento. Para esse fim, os departamentos de emergência (DEs) foram identificados como cenários-chave para oferecer testes de VHC a indivíduos que, de outra forma, não interagiriam com os sistemas de saúde ou não seriam oferecidos testes de VHC (ROWAN et al., 2023).

Os antivirais de ação direta (AADs) tornaram o tratamento generalizado da infecção por hepatite C uma estratégia viável. Com altas taxas de cura e eficácia comprovada em várias populações, os AADs são uma abordagem atraente para controlar esta epidemia global e sua crescente carga financeira nos sistemas de cuidados agudos (NG et al., 2024).

Esse artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e avaliar as evidências científicas existentes sobre a infecção crônica pelo vírus da hepatite C. A intenção é proporcionar uma visão abrangente e atualizada, que não apenas sintetize o conhecimento atual sobre a condição, mas

também identifique lacunas na pesquisa e direcione futuras investigações e práticas clínicas. Ao oferecer uma análise aprofundada das evidências, este trabalho pretende servir como um recurso para profissionais da saúde, pesquisadores e acadêmicos, auxiliando na otimização das abordagens diagnósticas e terapêuticas desse quadro.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os principais aspectos acerca da infecção crônica pelo vírus da hepatite C, bem como demonstrar os principais métodos farmacológicos utilizados no tratamento do quadro. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são os principais aspectos que permeiam a infecção crônica pelo vírus da Hepatite C, bem como quais são os recursos diagnósticos e terapêuticos utilizados na prática clínica?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados 4 descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Diagnosis, Hepatitis C, Treatment e Signs and Symptoms. A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: Diagnosis AND Hepatitis C, Hepatitis C AND Treatment e Hepatitis C AND Signs and Symptoms. Desta busca foram encontrados 542 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 408 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 19 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 11 estudos para compor a coletânea.

3 RESULTADOS

Autores Citados	Principais Contribuições para a Revisão Sistemática
Ahmed et al	200 milhões de pessoas infectadas globalmente com VHC; infecção induz fibrose hepática e cirrose, resistência à insulina, esteatose e carcinomas hepatocelulares; tratamento com AADs altamente eficaz.
Hernandez-Con et al.	2,4 a 3,9 milhões de pessoas infectadas com VHC nos EUA; incidência crescente entre jovens que injetam drogas; AADs revolucionaram o tratamento do VHC com alta eficácia terapêutica e eventos adversos limitados.
Burton; Voluse; Patel	Baixas taxas de tratamento do VHC entre pacientes com TUS; barreiras ao tratamento incluem acesso limitado a cuidados de subespecialidade, principalmente em áreas rurais.

Tang et al.	Em 2019, apenas 20% das pessoas com VHC no mundo estavam cientes de seu status e 13% foram tratadas; modelos simplificados de prestação de serviços são necessários para melhorar as taxas de diagnóstico e tratamento.
Hsu et al.	VHC associado a alterações epigenéticas no genoma do hospedeiro, aumentando a expressão de genes relacionados ao câncer; risco de CHC persistente mesmo após eliminação viral.
Alberts et al.	A prevalência de infecções virais na cirrose varia por região; HCV mais comum na Europa e Américas; HBV mais comum na África e Ásia.
Perazzo et al.	Estratégias da OMS para eliminar VHC até 2030; impacto econômico substancial dos agentes de ação direta; dificuldades em atingir as metas da OMS devido a novas infecções, falta de triagem e altos custos.
Devan et al.	Cura virológica reduz complicações relacionadas ao fígado e melhora a sobrevivência; até 5% dos pacientes com CHC não atingem RVS12 com AADs; potencial das versões genéricas dos medicamentos para erradicação do VHC.
Morris et al.	Populações marginalizadas desproporcionalmente afetadas pelo VHC; mais de 80% das infecções nos EUA associadas ao uso de drogas injetáveis; incidência de VHC corresponde à epidemia de opioides.
Rowan et al.	Muitos vivendo com VHC permanecem sem diagnóstico e tratamento; departamentos de emergência identificados como cenários-chave para oferecer testes de VHC.
Ng et al.	AADs tornaram o tratamento da infecção por hepatite C viável; altas taxas de cura e eficácia comprovada em várias populações; abordagem atraente para controlar a epidemia global e reduzir carga financeira nos sistemas de cuidados.

4 DISCUSSÃO

A hepatite C é um problema de saúde grave com um enorme fardo de cuidados de saúde em todo o mundo. Globalmente, 200 milhões de indivíduos estão atualmente infectados com o vírus da hepatite C (VHC), representa cerca de 2–3% da população total do mundo. Anualmente, estima-se que 3–4 milhões de pessoas são diagnosticadas com VHC. A infecção pelo VHC induz fibrose hepática e cirrose. Também leva a diversas alterações metabólicas como a insulina e resistência ao interferon, excesso de ferro, esteatose e desenvolvimento de carcinomas hepatocelulares com alta taxa de mortalidade (AHMED et al., 2020).

Somente nos EUA, entre 2,4 e 3,9 milhões de pessoas estão infectadas com VHC, com incidência crescente (cerca de 40 por 100 pessoas-ano) entre jovens que injetam drogas (PWIDs) e com aproximadamente 50% dos indivíduos desconhecendo seu estado de infecção. A incidência de VHC também é maior entre PWIDs em outros países desenvolvidos: na Austrália, a incidência varia de 7,6 a 12,8 por 100 pessoas-ano, enquanto a incidência na Inglaterra é de 8,7 por 100 pessoas-ano. Em 2013, o advento dos agentes antivirais orais de ação direta (AAD) revolucionou o tratamento da infecção por VHC. Esses novos agentes têm como alvo diferentes estruturas envolvidas no processo de replicação do VHC (por exemplo, eles inibem unidades do complexo replicase ou da polimerase da cadeia de ácido ribonucleico (RNA); eles têm 95% ou mais de eficácia terapêutica e eventos adversos limitados, o que transformou a infecção pelo VHC em uma doença curável (HERNANDEZ-CON et al., 2023).

Esta epidemia de infecção por hepatite C é alimentada por uma epidemia simultânea de transtornos por uso de substâncias (TUS), em particular transtorno por uso de opioides em ambientes

predominantemente rurais. Embora o VHC seja facilmente curado com um curso breve e bem tolerado de antivirais de ação direta (AAD), as taxas de tratamento do VHC permanecem baixas entre pacientes com TUS. As barreiras ao tratamento do VHC entre pacientes com TUS incluem acesso limitado a cuidados de subespecialidade, que é amplificado pela escassez de cuidados de saúde em áreas rurais e percepções errôneas dos provedores sobre a eficácia reduzida do tratamento neste subgrupo (BURTON; VOLUSE; PATEL, 2024).

Em 2019, apenas 20% das pessoas que vivem com VHC em todo o mundo estavam cientes de seu status de VHC, e 13% haviam sido tratadas. As taxas de diagnóstico são ainda mais baixas em países de baixa renda com apenas 8% das pessoas vivendo com VHC diagnosticadas em 2016, em comparação com 43% em países de alta renda. Abordar essa lacuna significativa em testes e tratamento para atingir as metas da OMS requer um aumento substancial de testes e tratamento com modelos simplificados de prestação de serviços descentralizados e transferência de tarefa (TANG et al., 2022).

A infecção crônica pelo VHC é diagnosticada em duas etapas, com uma etapa inicial de triagem usando testes sorológicos de anticorpos do VHC para verificar a exposição prévia ao VHC e uma etapa confirmatória usando testes de RNA do ácido nucleico do VHC baseados em laboratório ou testes de antígeno central (HCVcAg) para determinar a presença de infecção virêmica ativa pelo VHC e a necessidade de tratam. No entanto, o acesso a esses ensaios laboratoriais é limitado em muitos cenários com recursos limitados. A falta de confirmação da carga viral significa que muitas pessoas com infecções crônicas por VHC nunca são encaminhadas para cuidados e tratamento. No geral, os ensaios de carga viral de RNA do VHC no local de atendimento são mais fáceis de usar do que os ensaios NAT laboratoriais e podem melhorar o acesso ao diagnóstico de infecções virêmicas por VHC, seguido pelo tratamento e monitoramento da resposta ao tratamento. Em geral, esses dispositivos no local de atendimento (PoC) são operados por bateria e não dependem de eletricidade contínua para funcionar; além disso, eles usam reagentes que não requerem refrigeração e são armazenados em temperatura ambiente (TANG et al., 2022).

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus de RNA de fita simples transmitido aos humanos principalmente por inoculação direta no sangue ou exposição percutânea traumática. Cerca de 25% a 30% dos indivíduos com infecção aguda eliminam o vírus espontaneamente dentro de 6 a 12 meses após a infecção, enquanto a maioria progride para desenvolver infecção crônica pelo VHC, após a qual a eliminação espontânea é extremamente rara. Ao contrário do VHC crônico que pode causar danos progressivos ao fígado, levando, em última análise, à cirrose, a infecção transitória pelo VHC não está associada a lesão hepática persistente ou fibrose. Em pacientes com infecção crônica que evoluem para cirrose, há um risco aumentado de carcinoma hepatocelular (CHC), que é reduzido, mas não eliminado com resposta virológica sustentada induzida pelo tratamento (RVS). Não há risco conhecido de CHC após resolução espontânea de HCV agudo; no entanto, os dados são limitados. Estudos recentes

mostraram que a infecção por HCV está associada a alterações epigenéticas no genoma do hospedeiro, levando ao aumento da expressão de genes relacionados ao câncer que persistem mesmo após a eliminação viral. Essas alterações epigenéticas estavam presentes em infecções agudas e crônicas; foram demonstradas em pacientes com infecções crônicas por VHC (a maioria com fibrose significativa ou fibrose F2-F4), mas também em estudos de cultura de células *in vitro* após linhas de células de hepatoma terem sido brevemente infectadas por 1–2 semanas e em hepatócitos humanos primários após durações mais curtas de infecções (HSU et al., 2023).

Alterações epigenéticas semelhantes às observadas em cultura de células estavam presentes em um conjunto de risco de 8 genes associado ao CHC em 7 amostras de biópsia hepática de pacientes com infecção crônica ativa por HCV e também estavam presentes em 4 amostras de biópsia hepática de pacientes curados de HCV com antivirais de ação direta (AADs), levantando preocupações de que a infecção por HCV pode levar a uma mudança persistente nas células que pode predispor ao câncer. No entanto, é notável que o CHC relacionado ao HCV ocorre quase exclusivamente em pacientes com cirrose. É possível que as alterações epigenéticas possam levar a vias envolvidas na hepatocarcinogênese. Vários fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de CHC em pacientes com HCV crônico que persistem mesmo após atingir a RVS. Fibrose hepática avançada ou cirrose é de longe o fator de risco mais forte para CHC, mas outros fatores também foram identificados, incluindo exposição anterior ao vírus da hepatite B (HBV), sobrecarga de ferro, doença hepática gordurosa, doença hepática autoimune, diabetes tipo 2, obesidade, hipertensão e uso de tabaco e álcool (HSU et al., 2023).

Embora a prevalência de infecções virais na cirrose tenha variado de um país para outro, a contribuição de O HCV foi geralmente mais alto em países das regiões europeia e americana, e a contribuição combinada dos dois vírus em pacientes com cirrose foi geralmente menor que 50%. Em contraste, em países das regiões africana e asiática, o HBV foi mais comum (embora com algumas exceções), e a prevalência combinada de ambos os vírus entre pacientes com cirrose geralmente excedeu 50% (ALBERTS et al., 2022).

Nas últimas décadas, o tratamento recomendado para a infecção por hepatite C foi uma terapia combinada de interferon PEGy-lado (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) por 48 semanas. Esta combinação não foi eficaz o suficiente para a erradicação da infecção pelo VHC e foi relatado que suprimia a infecção em apenas 45-50% com efeitos colaterais vigorosos. Atualmente, o tratamento do VHC evoluiu rapidamente, o que levou ao desenvolvimento de agentes antivirais de ação direta (DAAs) para regimes antivirais sem PEG-IFN. Isso levou a um aumento notável na virologia sustentada taxas de resposta (RVS) (<90%) abrindo opções terapêuticas para pacientes com contraindicações ou baixas taxas de RVS usando Regimes de terapia antiviral baseados em PEG-IFN (AHMED et al., 2020).

Sofosbuvir (SOF) é um agente antiviral de ação direta desenvolvido como um tratamento oral para infecção por hepatite C. É um análogo de nucleotídeo que inibe a enzima polimerase que desempenha um papel fundamental na replicação do RNA. Devido à sua estrutura semelhante com um nucleotídeo, compete com características nucleotídeos e, portanto, ao bloquear o local alvo, ele acaba terminando a replicação viral dentro da célula hospedeira. RBV é também um análogo de guanosina-nucleosídeo e ostenta propriedades antivirais atividade contra vírus de RNA e DNA. É o principal parte dos regimes de HCV para infecção por hepatite C ao longo dos últimos duas décadas. No período livre de IFN do tratamento da hepatite C, a ribavirina ainda exibe uma posição significativa no tratamento mais favorável de vários subgrupos de doenças difíceis de curar. Pacientes infectados pelo VHC. Ele aumenta a taxa de RVS e aumenta a eficácia do PEG-IFN quando usado em combinação com outros DAAs (AHMED et al., 2020).

Os medicamentos SVR, SOF e RBV apresentam efeitos colaterais adversos, incluindo estresse oxidativo, que estimulam para explorarmos novas terapêuticas e/ou terapias adjuvantes com um perfil mais seguro e eficaz. Várias opções estão disponíveis para controlar os efeitos adversos dos medicamentos antivirais e para manter a proteção do fígado, que pode incluir agentes naturais e ou agentes sintéticos orgânicos. Uma combinação de ASC e BLC foram usados como terapia adjuvante neste estudo. O ASC (análogo da vitamina C) é abundante em vários produtos. Ele estipula notável antiviral, anticancerígeno, anti-inflamatório, antioxidante importante e imunorregulador efeito. Foi relatado que o ASC aumenta os constituintes do sistema imunológico humano, como proliferação de linfócitos, atividade de células assassinas naturais, quimiotaxia e hipersensibilidade. Desempenha um papel importante na manutenção do equilíbrio entre os sistemas oxidante e antioxidante do corpo humano. O ASC tem um potencial antioxidante direto e está envolvido na proteção de espécies reativas de nitrogênio e radicais de oxigênio antioxidantes durante a ativação imunológica (AHMED et al., 2020).

Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) delineou estratégias para eliminar a infecção pelo VHC e reduzir o número de mortes relacionadas à hepatite viral em 65% até 2030. No entanto, o uso de agentes de ação direta teve um impacto econômico substancial em vários países devido aos altos custos dos medicamentos. No entanto, a adoção de uma estratégia de testar e tratar tudo é econômica e demonstrou ser essencial para atingir as metas globais de tratamento. O acesso a agentes de ação direta varia amplamente em todo o mundo.¹⁰ Vários países forneceram acesso com copagamentos mínimos ou negociaram grandes descontos com a indústria farmacêutica para fornecer tratamento universal para todos que vivem com VHC. Apesar da disponibilidade de regimes terapêuticos altamente eficazes, no entanto, a meta da OMS de eliminar a infecção pelo VHC até 2030 provavelmente será difícil de atingir por vários motivos, incluindo a alta taxa de novas infecções; indivíduos infectados pelo VHC que permanecem sem tratamento devido à falta de triagem; restrições

de patentes que afetam medicamentos genéricos; e o alto preço dos agentes de ação direta em países de renda média com grandes epidemias de VHC (PERAZZO et al., 2020).

Embora a incidência global de CHC tenha reduzido de 71 milhões para 56,8 milhões, apenas 11 países estão atualmente no caminho certo para atingir a meta de eliminação da OMS para 2030. A cura virológica reduz significativamente as complicações relacionadas ao fígado e melhora a sobrevivência em pacientes com CHC. O antiviral de ação direta (DAA) baseado em sofosbuvir demonstrou atingir alta RVS12 em cenários do mundo real, mesmo entre pacientes com HCV com genótipo 3. Apesar de a introdução de medicamentos AAD altamente eficazes ter revolucionado o tratamento de CHC, até 5% dos pacientes com CHC ainda não conseguiram atingir uma resposta virológica sustentada na semana 12 (RVS12) usando AAD (DEVAN et al., 2023). Versões genéricas de agentes de ação direta podem ser fornecidas a um custo muito menor do que os medicamentos de marca e podem contribuir para erradicar a infecção pelo VHC nos próximos anos. Idealmente, os agentes genéricos de ação direta do VHC devem ser pré-qualificados pela OMS (PERAZZO et al., 2020).

5 CONCLUSÃO

A hepatite C continua sendo um problema de saúde pública significativo, com altos índices de morbimortalidade, especialmente em populações vulneráveis. A introdução de agentes antivirais de ação direta (AADs) revolucionou o tratamento, oferecendo taxas de cura superiores a 95% e menos efeitos adversos em comparação às terapias baseadas em interferon. No entanto, desafios como acesso limitado ao diagnóstico e tratamento, especialmente em países de baixa e média renda, continuam a dificultar os esforços globais de eliminação do vírus.

Apesar de avanços importantes, como a disponibilização de medicamentos genéricos e estratégias de testagem e tratamento universal, a meta da OMS de eliminar a hepatite C até 2030 enfrenta barreiras consideráveis, incluindo altas taxas de reinfecção, lacunas no diagnóstico precoce e no manejo de pacientes com condições coexistentes, como transtornos por uso de substâncias.

Ademais, as complicações de longo prazo, como a hepatocarcinogênese associada ao VHC crônico, ressaltam a necessidade de monitoramento contínuo mesmo após a resposta virológica sustentada. É essencial fortalecer modelos descentralizados de cuidado, ampliar a testagem e reduzir os custos dos medicamentos para alcançar maior equidade no tratamento e, finalmente, eliminar a carga global dessa infecção.



REFERÊNCIAS

AHMED, Sarfraz et al. Enhanced Efficacy of Direct-Acting Antivirals in Hepatitis C Patients by Coadministration of Black Cumin and Ascorbate as Antioxidant Adjuvants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, v. 2020, n. 1, p. 7087921, 2020.

ALBERTS, Catharina J. et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 7, n. 8, p. 724-735, 2022.

BURTON, Mary Jane; VOLUSE, Andrew C.; PATEL, Ameer B. Supporting direct acting antiviral medication adherence and treatment completion in a sample of predominantly rural veterans with hepatitis c and substance use disorders. *Addiction Science & Clinical Practice*, v. 19, n. 1, p. 51, 2024.

DEVAN, Pooja et al. Treatment outcomes of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in direct-acting antiviral-experienced hepatitis C virus patients: a systematic review and meta-analysis. *Viruses*, v. 15, n. 7, p. 1489, 2023.

HERNANDEZ-CON, Pilar et al. Hepatitis C cascade of care in the direct-acting antivirals era: a meta-analysis. *American journal of preventive medicine*, 2023.

HSU, Christine C. et al. Risk of hepatocellular carcinoma after spontaneous clearance of hepatitis C virus and in noncirrhosis chronic hepatitis C patients with sustained virological response: a systematic review. *Clinical Infectious Diseases*, v. 77, n. Supplement_3, p. S245-S256, 2023.

MORRIS, Meghan D. et al. Community-based point-of-diagnosis hepatitis c treatment for marginalized populations: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Network Open*, v. 6, n. 10, p. e2338792-e2338792, 2023.

NG, Michelle et al. Hepatitis C Virus Infection and Hospital-Related Outcomes: A Systematic Review. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 2024, n. 1, p. 3325609, 2024.

PERAZZO, Hugo et al. Effectiveness of generic direct-acting agents for the treatment of hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 98, n. 3, p. 188, 2020.

ROWAN, Sarah E. et al. The Determining Effective Testing in Emergency Departments and Care Coordination on Treatment Outcomes (DETECT) for Hepatitis C (Hep C) Linkage-to-Care Trial: rationale and design of an emergency department-based randomized clinical trial of linkage-to-care strategies for hepatitis C. *Trials*, v. 24, n. 1, p. 63, 2023.

TANG, Weiming et al. Diagnostic accuracy of point-of-care HCV viral load assays for HCV diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics*, v. 12, n. 5, p. 1255, 2022.