

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA HEPATITE C EM IDOSOS NO ESTADO DA PARAÍBA-PB

Dara Rayanne da Silva Guedes ¹
Hirisleide Bezerra Alves ²
Hirisdiane Bezerra Alves ³
Layslla Caroline Araújo Almeida ⁴
Antonio Carlos Vital Júnior ⁵

RESUMO

A hepatite C é responsável pela maior parte de morbimortalidade por hepatites virais no Brasil, transmitida por via parenteral, e as principais complicações são a cirrose podendo evoluir para o Carcinoma Hepatocelular em cronicidade. O objetivo principal deste estudo é descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos notificados de Hepatite C em idosos no Estado da Paraíba no período de 2014-2018. A pesquisa é documental com dados secundários disponibilizados pelo DATASUS. No total de 1498 casos notificados de hepatites durante os anos de 2014-2018 no estado da PB, com a grande parte sendo através da classificação etiológica de 33.6 % (503) por hepatite C. Os casos notificados de infecção HCV segundo o sexo, masculino 56 % (280) e feminino 44% (223). A faixa etária de 40-59 anos, 53.90% (271) e a população idosa de 27 % (faixa etária 60-80 e acima de 80 anos). A forma clínica, a Hepatite C Crônica com 92 % (461) e vai crescendo com a velhice. As fontes de infecção que os idosos estão mais acometidos são a via sexual, transfusional, tratamento cirúrgico e hemodiálise, porém quase a metade dos casos não sabia a fonte. Apresentou satisfatoriamente à realização na população idosa do teste Anti-HCV e não teve nenhum caso não reagente. A microrregião João Pessoa, seguida Campina Grande apresentou o predomínio de notificação. Por consequência, ainda existem mudanças necessárias a serem incorporadas entre os idosos para melhor diminuir obstáculos com medidas preventivas no que diz respeito à transmissão do HCV e as complicações da cronicidade.

Palavras-chave: Transmissão, Cirrose hepática, Vírus da hepatite, Envelhecimento, Diagnóstico laboratorial.

INTRODUÇÃO

As hepatites virais têm grande importância pelo número de indivíduos atingidos e pela possibilidade de complicações das formas agudas e de médio e longo prazo quando chega a cronificação (BRASIL, 2008). A hepatite C é responsável pela maior parte dos óbitos por

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande-PB-Centro Universitário-UNIFACISA, dararaymedicina@gmail.com;

² Mestranda do Curso de Genética da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, hirisleidebezerra@gmail.com;

³ Graduanda do Curso de Enfermagem da Faculdade Maurício de Nassau-Centro Universitário- UNINASSAU, dianyalves06@gmail.com;

⁴ Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade Maurício de Nassau-Centro Universitário- UNINASSAU, laisllacaroline@msn.com;

⁵ Especialista e Orientador/ Mestrando do Curso de Biologia Parasitária da Universidade Federal do Rio Grande do Norte-UFRN, ac.vitaljunior@outlook.com.

hepatites virais em todo Brasil, e representa a terceira maior causa de transplantes hepáticos (BRASIL, 2018). O tratamento rápido de não apenas infecções crônicas, mas também agudas, são necessárias entre essa população para diminuir a prevalência do Vírus da Hepatite C (VHC), em combinação com intervenções comportamentais preventivas (TODESCO et al., 2019).

A transmissão da hepatite C ocorre pela via parenteral, principalmente pelo sangue, enquanto que a via sexual e a vertical são menos frequentes (BRASIL, 2009). Entre 60% e 80% dos indivíduos infectados pelo Vírus da Hepatite C (VHC) progredirão para hepatite crônica, 20% para cirrose hepática em médio e longo prazo, e a cada ano, entre 1% e 4% desses pacientes com cirrose se desenvolverão anualmente Carcinoma Hepatocelular (CHC) (DELTORO; OLMOS, 2019). A prevalência de infecção pelo HCV aumentará se não considerarmos meios de transmissão, comportamentos de vírus e respostas imunológicas (MOOSAVY et al., 2017).

Evidências sugerem que a maioria dos casos no Brasil esteja nos indivíduos com idade superior aos 50 anos (MARTINS; SCHIAVON; SCHIAVON, 2010). Entretanto, a pessoa mais velha, na maioria das vezes, é definida como idosa quando chega aos 60 anos, independentemente de seu estado biológico, psicológico e social (SCHNEIDER; IRIGARAY, 2008). Apesar de cada pessoa vivenciar o envelhecimento de maneira distinta e particular, a forma como percebem as modificações em seu corpo determina a atenção que vão dedicar a esse processo (MARI et al., 2016).

Diante dessa problemática, com intuito de esclarecer a importância da prevalência e incidência dos casos de Hepatite C na população de meia-idade em diante, o objetivo deste estudo é descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos notificados de Hepatite C em idosos no Estado da Paraíba no período de 2014-2018, além de incluir aqueles acima de 40 anos que estão em transição para esta fase do envelhecimento para melhor elucidação dos dados.

METODOLOGIA

Concerne-se a um estudo de caráter investigativo, documental, de abordagem descritiva qualiquantitativa, direcionado à análise do perfil clínico-epidemiológico de pacientes igual e acima de 40 anos infectados pelo HCV no Estado da Paraíba no período 2014-2018, dando ênfase e correlacionando com a significância destes casos com o

envelhecimento humano em pessoas em transição para o estado de senescência e idosos, tendo como finalidade gerar apreensão sobre os fatos verdadeiros e úteis, aqui dissertados.

Destarte, foram utilizados dados secundários obtidos através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponível na página do DATASUS (Departamento de Informática do SUS), do Ministério da Saúde, por meio do programa TabNet win32 3.0. O objetivo dessa ferramenta é coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica das três esferas de governo, por intermédio de uma rede informatizada, para apoiar o processo de investigação e dar subsídios à análise das informações de vigilância epidemiológica das doenças de notificação compulsória (BRASIL, 2007).

As variáveis analisadas foram: “Classificação Etiológica (Hepatite C)”, “Sexo”, “Classificação Final (confirmação laboratorial)”, “Forma Clínica (Hepatite Aguda, Hepatite Crônica/Portador, Hepatite Fulminante e Inconclusivo)”, “Fonte de Infecção (Sexual, Transfusional, Uso de drogas Injetáveis, Hemodiálise e Tratamento Cirúrgico)”, “Sorologia (Anti-HCV)” e “Microrregião”.

Após a pesquisa dos indicadores, os dados colhidos foram tabulados em planilhas e ponderados através de estatística descritiva e inferencial. Para este estudo, foi realizado o cálculo de inferência estatística, a porcentagem dos dados e posteriormente plotados em gráficos e tabelas, as análises quantitativamente foram realizadas utilizando o programa Microsoft excel® versão 2010.

DESENVOLVIMENTO

Os esforços para desenvolver uma vacina eficaz contra o HCV ainda não foram bem-sucedidos, parte, porque o HCV é altamente heterogêneo, compreendendo seis genótipos principais (1 a 6), com numerosos subtipos (VILARINHO; LIFTON, 2016). Estes autores, Bawazir et al (2017), mostram a prevalência em seus estudo do genótipo em pacientes com HCV, sendo o genótipo 4 foi o mais prevalente seguido do genótipo 1 porém os genótipos 1 e 3 foram mais encontrados no sexo masculino, enquanto os genótipos 2 e 4 foram mais entre as mulheres. Os doentes com HCV crônicos podem resultar de uma eliminação espontânea fraca da infecção aguda pelo VHC com genótipo 6 (NGOC et al., 2019). Dentro do genótipo 6, observaram um alto grau de diversidade e os subtipos mais comuns foram 6e (44%) e 6r (23%) (NOUHIN et al., 2019).

O dano hepático resultante da infecção pelo HCV é causado por uma cascata de reação desencadeada pela resposta imune do hospedeiro contra componentes relacionados ao HCV (IRSHAD; GUPTA; IRSHAD, 2019). As células NK fornecem imunidade celular inata através da secreção de IFN tipo II e TNF α que inibem o vírus replicação via mecanismos não citolíticos, bem como secretar perforina e granzima que destrói as células infectadas através de mecanismos dependentes de citolíticos (CHIGBU et al., 2019). As células T NK e CD8 + tornam-se sequencialmente exauridos logo após a sua infiltração hepática transitória e ativação na infecção aguda pelo HCV, podendo ter funções importantes no estabelecimento da persistência dessa infecção viral (ZHANG et al., 2019).

Os indivíduos infectados pelo VHC tiveram 17% mais chances de diagnóstico de CHC do que os indivíduos infectados pelo HBV e 3,2 vezes mais chances de co-infecção pelo HIV (MOORE et al., 2018). O potencial de restauração imunológica com tratamento precoce pode ter benefícios clínicos adicionais, incluindo um risco reduzido de desenvolvimento de Carcinoma Hepatocelular (HCC) (CASEY; FELD; MACPARLAND, 2019). Sendo a cura da infecção pelo HCV é o primeiro passo para parar a progressão da doença hepática (STRAUSS, 2018).

Anticoli et al. (2019), demonstraram que a fase aguda da infecção pelo VHC é caracterizada por um acentuado estresse oxidativo que é útil para a replicação viral. Os autores evidenciam que pelo contrário, a restauração da redução das condições redox, produção e aumento do conteúdo de GSH nas células infectadas, que caracterizam a fase crônica da infecção podem ter um papel fundamental na diminuição da replicação viral e morte apoptótica. A proteômica comparativa revelou os efeitos regulatórios diferenciais da infecção pelo HCV nas vias funcionais de transporte intracelular do hospedeiro, que podem contribuir aos mecanismos patogênicos do HCV nos hepatócitos que sustentam a infecção a longo prazo (TSAI et al., 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total de 1498 casos notificados de hepatites durante os anos de 2014-2018 no estado da Paraíba, segundo a classificação etiológica com 33,6 % (503) de hepatite C, seguida de 33 % de hepatite B e 27% de hepatite A. Todos os casos foram confirmados por exames laboratoriais. O sexo masculino 56 % (280) predominou em relação ao feminino 44% (223) em casos notificados de hepatite C. Diverge, Bawazir et al. (2017), da taxa de infecção foi

menor no sexo masculino que no feminino (47,6% vs. 52,4%). Converte, Mahajan et al. (2018), à infecção pelo HCV no norte da Índia é mais comum em homens (68,3%) e em idosos (52,2%), também o nível socioeconômico médio-baixo favoreceu para maior prevalência. Machado et al. (2019), neste estudo a descontinuação do tratamento com Antivirais de Ação Direta (DAA) foi mais comum em mulheres e ainda ressaltam que pesquisa enfocando sexo e gênero pode ajudar a otimizar mais o atendimento de pacientes com HCV.

A tabela 1 destaca-se que a faixa etária de 40-59 anos, 53,90% (271), teve maior número de casos, além de transparecer que a população adulta em transição para a fase do envelhecimento e os idosos é a mais acometida pela infecção pelo vírus da hepatite C. A porcentagem é de 27% da população idosa (faixa etária 60-80 e acima de 80 anos) em relação ao total neste período.

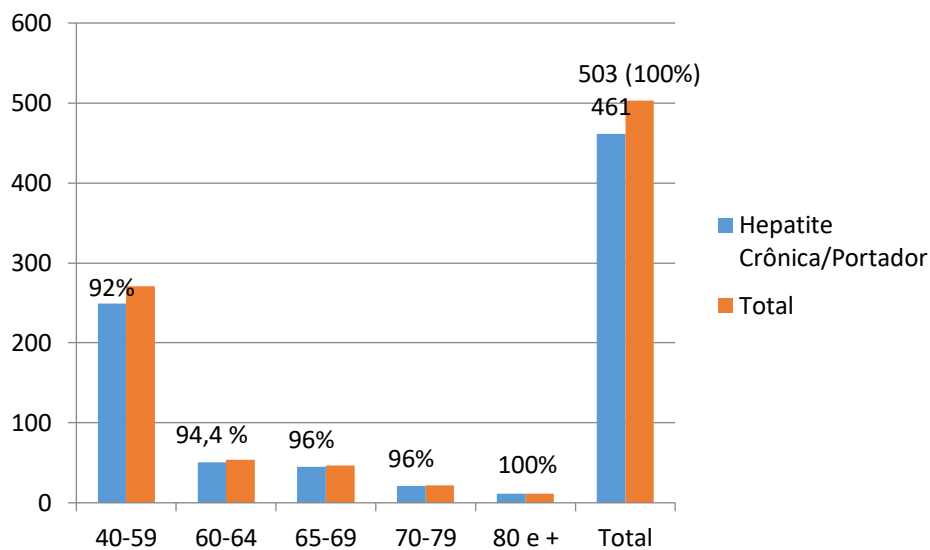
Tabela 1. Inferência estatística de casos notificados e confirmados de Hepatite C por Ano 1º Sintoma(s) e Faixa Etária (2014-2018)

Faixa-etária	F_i	f_i %	F_{ai}	f_{ai} %
<1 Ano	6	1,20%	6	1,2%
1-14	3	0,60%	9	1.8%
15-19	1	0,20%	10	2%
20-39	88	17,50%	98	19,5%
40-59	271	53,90%	369	73,4%
60-64	54	11%	423	84,4%
65-69	47	9,30%	470	93.7%
70-79	22	4,40%	492	98,1%
≥80	11	2,20%	503	100%
Total	503	100%	-	-

Os Casos confirmados de Hepatite C em relação às formas Clínicas, 1,6 % com Hepatite Aguda, 92 % (461) com Hepatite Crônica, 0,5% Hepatite Fulminante e 4,6% Inconclusivo. Assim observa o número maior de casos de Hepatite C crônica, a figura 1, mostra de acordo com total por Faixa Etária que os casos vão aumentando, começa com 92 % em faixa etária 40-59 até 100 % ≥ 80 anos. Houve predomínio de Hepatite C Crônica no sexo masculino e a média de idade foi de 59 anos em perfil dos pacientes do sul do Brasil

(MINME, et al., 2018). Neste estudo, Zayratyants et al. (2019), sobre a elucidação da prevalência de infecção viral por hepatite B e C, mostrou que houve uma prevalência múltipla (7,4 a 24 vezes) do vírus da hepatite C na etiologia do dano hepático crônico.

Figura 1. Casos confirmados de Hepatite C por Faixa Etária e Forma Clínica Crônica (2014-2018)



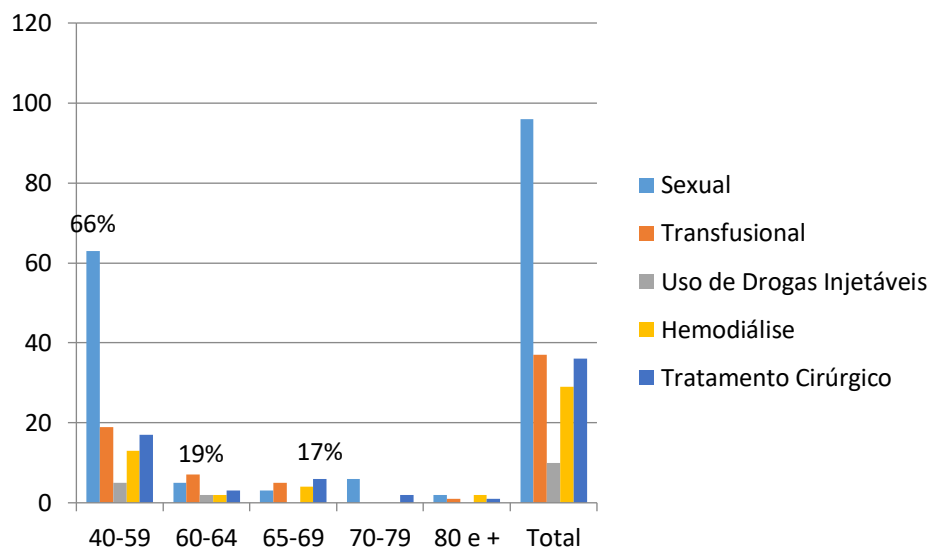
Fonte: Pesquisa direta, SINAN-TABNET. 2019.

Fatores hospedeiros e virais desempenham um papel nas interações entre hospedeiros e vírus que podem resultar em uma resolução espontânea da infecção aguda ou progressão para uma infecção crônica por HCV (CHIGBU et al., 2019). Apesar da diminuição da prevalência do VHC em pacientes transplantados renais portadores de Hepatite C Crônica, novos desafios clínicos surgiram, como idade mais avançada e maior prevalência de cirrose (EMORI et al., 2019). No entanto, as opções de tratamento disponíveis para cirrose hepática avançada e carcinoma hepatocelular em pacientes idosos que sobrevivem são limitados (KEMP et al., 2018). Além disso, o vírus da hepatite C impõe um ônus econômico para o sistema de saúde brasileiro e que a maior parte desse custo se deve ao tratamento medicamentoso (CASTELLO et al., 2018).

A principal fonte de infecção por VHC no total de casos confirmados é a sexual 19% (96), sendo as principais frequentes nas faixas etárias; 40-59 (66%), 70-79 (6,3%) e 80 ≥ (2,1%) em relação às outras fontes conforme a figura 2. Enquanto a transfusional, tratamento cirúrgico e a hemodiálise foram predominantes nas faixas etárias no total por fonte de infecção; 60-64 (19%), 65-69 (17%) e 80 ≥ (7%), respectivamente. O IGN/Branco

correspondeu a 48% (241), isso significa que quase metade dos casos notificados não sabia a fonte de infecção para o vírus da Hepatite C, principalmente na população idosa, possivelmente devido à dificuldade de identificação.

Figura 2. Casos confirmados de Hepatite C por Faixa Etária e Fonte Mecan Infecção (2014-2018)



Fonte: Pesquisa direta, SINAN-TABNET. 2019.

Os resultados do atual estudo tendem a fonte principal de infecção via sexual, esta via foi prevalente em idosos ≥ 70 anos, por isso há uma preocupação da população Idosa Ativa frente a esta Infecção. Os riscos de infecção pelo HCV foram associados, principalmente à experiência de um procedimento médico invasivo (64,7%), ter parceiro com o HCV (19,5%) e transfusão de sangue (9,9%) (NOUHIN et al., 2019). Nesta pesquisa, Vieira; Coutinho; Saraiva, (2016), os resultados apontaram que a sexualidade é um elemento essencial para uma boa qualidade de vida durante a velhice, sendo de fundamental importância a compreensão da forma como os idosos a percebem e vivenciam.

Os fatores de risco importantes apontados para soroconversão do HCV em pacientes crônicos em hemodiálise pelos autores, Hussain et al. (2019), são: Acesso arteriovenoso, número de diálise, reutilização do dialisador e transfusões sanguíneas; e a frequência de pacientes com soroconversão apresentou de 53,37% neste estudo. Portanto, fontes potenciais de infecção devem ser investigadas para determinar se a transmissão pode ocorrer dentro da

unidade de diálise, incluindo revisão de história clínica recente de pacientes recém-infectados, história de comportamento de alto risco, práticas e procedimentos unitários (SOI et al., 2019).

A sorologia anti-HCV demonstra-se ainda como padrão ouro e importante para a confirmação laboratorial de HCV, a maioria dos adultos a partir dos 40 até 59 anos foram reativos (96%). Neste estudo, Kileng et al. (2019) o teste anti-HCV foi confirmado positivo em 134 indivíduos com a maior prevalência na faixa etária de 50 a 59 anos. Nos idosos, observar tabela 2, apresentou satisfatoriamente à realização do teste, não teve nenhum caso não reagente e praticamente todos realizaram esse exame.

Tabela 2. Casos confirmados por Faixa Etária e Anti-HCV-Sorologia (2014-2018).

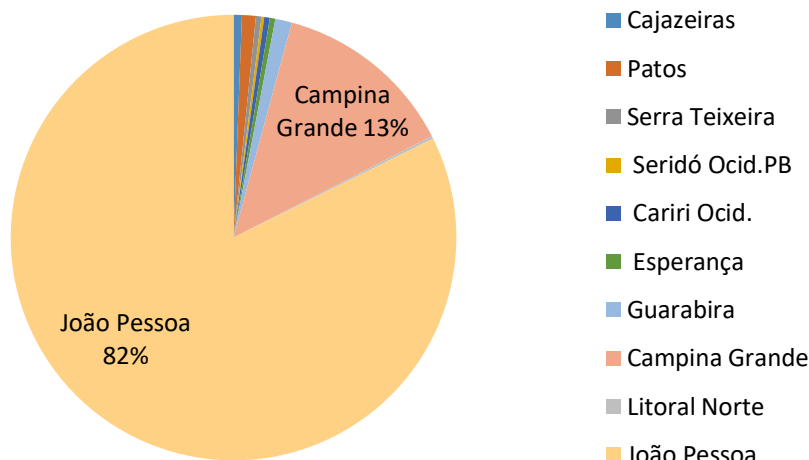
Faixa Etária	REAGENTE	NÃO REAGENTE	NÃO REALIZADO	Total
40-59	260 (96%)	3 (1%)	8 (3%)	271
60-64	53 (98%)	-	1 (2%)	54
65-69	44 (94%)	-	3 (6%)	47
70-79	22 (100%)	-	-	22
80 e +	11 (100%)	-	-	11

Fonte: Pesquisa direta, SINAN-TABNET. 2019.

Os pacientes brasileiros cronicamente infectados pelo VHC exibiram Resistência a Insulina significativa, soro elevado níveis de fator de diferenciação do crescimento 15 GDF-15 e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (SANTOS et al., 2019). Em uma análise bivariada, Villar et al. (2019), a positividade anti-HCV foi associado à idade, tempo de diagnóstico de diabetes, bilirrubina total, bilirrubina indireta e fosfatase alcalina, ainda neste estudo a baixa prevalência de VHB e alta prevalência de HCV foi encontrada em pacientes com Diabetes Melitus Tipo 2 (DM2). A magnitude da redução de risco observada em pacientes com HCV com DM2 suporta a importância da terapia antiviral entre pacientes diabéticos para reduzir os riscos de complicações extra-hepáticos (LI et al., 2019).

As microrregiões que sobressaem com a grande quantidade de casos notificados de HCV são João Pessoa- PB (82%) seguida de Campina Grande-PB (13%). A capital da Paraíba e Campina Grande sendo atualmente acompanhado por crescimento populacional enorme, isso possivelmente auxilia que não haja praticas cautelosas que impeça a disseminação do vírus entre os residentes deste Estado, além disso, os fatores sociodemográficos explicam em grande parte a quantidade de notificação do HCV.

Figura 3. Casos confirmados de Hepatite C por Microrregião-IBGE no estado da PB (2014-2018)



Fonte: Pesquisa direta, SINAN-TABNET. 2019.

Os fatores culturais, sociais e pessoais de cada região podem interferir com a transmissão desse vírus, sabe-se que dependendo da via parentérica contribui para o aumento da infectividade pelo vírus e assim favorece a coinfeção por outros tipos, portanto os resultados deste estudo demonstraram que a via sexual ainda é a forma mais comum, ressaltam que essa respalda é capaz de ser atribuída especialmente a população idosa ativa podendo discutir através de programas educativos as maneiras de prevenir as ISTs.

Por conseguinte, a resposta imune do hospedeiro contra o HCV e sua interação é crucial no desenvolvimento das complicações da hepatite C. Nota-se, com o envelhecimento humano, a imunidade fica comprometida por inúmeras alterações dos processos bioquímicos e fisiológicos. Assim os idosos com HCV ficam susceptíveis ao surgimento de novas doenças crônicas, principalmente relatadas na literatura, associadas a doenças metabólicas, como por exemplo, pode está envolvido na contribuição da fisiopatologia da resistência insulínica e o DM2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O maior número de casos notificados por classificação etiológica no Estado foi a Hepatite C, é considerada uma questão relevante de saúde pública. Vale salientar que a hepatite C crônica é a forma clínica que se expande com o aumento da idade. Apesar dos

esforços para desenvolver uma vacina contra o HCV, ainda é ineficaz, por causa da diversidade do seu genótipo. Por consequência, ainda existem mudanças necessárias a serem incorporadas nesta população para melhor diminuir obscuridade quanto às formas de prevenir a transmissão deste vírus, pois os resultados mostraram que os idosos são ativos em relação à sexualidade, estes assuntos podem ser discutidos por eles por meio de programas educativos, e as complicações da cronicidade para o surgimento de outras Doenças Crônicas Não Transmissíveis podem ser investigadas. A análise de sangue e hemoderivados, ademais a limpeza e esterilização de materiais cirúrgicos são medidas protetoras para diminuir a propagação da infecção em idosos que fazem hemodiálise ou procedimento cirúrgico.

REFERÊNCIAS

ANTICOLI, S et al. Counteraction of HCV-Induced Oxidative Stress Concurr to Establish Chronic Infection in Liver Cell Cultures. *Oxid Med Cell Longev*. v. 2019, p. 1-14. 2019.

BAWAZIR, A. et al. Hepatitis C virus genotypes in Saudi Arabia: a future prediction and laboratory profile. *Virol J*. v. 14, n. 1, p. 208-16. 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan: normas e rotinas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 68 p. 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, p. 60. 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. A B C D E das hepatites virais para agentes comunitários de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, p. 60. 2009.

Brasil. Ministério da Saúde . Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Hepatites Virais 2018. Brasília : Ministério da Saúde, vol. 49, nº 31, p. 69 . 2018.

CASTELO, A. et al. HEPATITIS C IN THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTH CARE SYSTEM: BURDEN OF DISEASE. *Arq. Gastroenterol*. [online]. vol.55, n.4, pp.329-337. 2018.

CASEY, J. L.; FELD, J. J.; MACPARLAND, S. A. Restoration of HCV-Specific Immune Responses with Antiviral Therapy: A Case for DAA Treatment in Acute HCV Infection. *Cells*, v. 8, n.4, p. 1-17. 2019.

CHIGBU, D. I. et al., 2019. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells*. V. 8, n. 4, pp. 1-27.2019.

DELTORO, M. G.; OLMOS, C. R. Hepatitis C virus infection and new treatment strategies. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. V. 37, Suppl. 1, pp.15-19. 2019.

EMORI, C. et al. Changing pattern of chronic hepatitis C in renal transplant patients over 20 years. Disponível em: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00042737-900000000-97842#>. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019. Acesso em: 07/06/2019, 9:55.

HUSSAIN, Y. et al. Hepatitis-C and it's seroconversion in end stage kidney disease patients on maintenance hemodialysis and factors affecting it. *Pak J Med Sci*. V. 35, N. 1, pp. 66-70. 2019.

IRSHAD, M.; GUPTA, P.; IRSHAD, K. Immunopathogenesis of Liver Injury During Hepatitis C Virus Infection. *Viral Immunol*. V. 32, N. 3, pp. 112-120, 2019.

KEMP, L. et al. New horizons in hepatitis B and C in the older adult. *Age Ageing*. V. 48, n. 1, p. 32-37. 2018.

KILENG, H. et al. Screening for hepatitis C in a general adult population in a low-prevalence area: the Tromsø study. *BMC Infect Dis*. 19:189. p. 1-10. 2019.

LI, J. et al. Sustained virological response to hepatitis C treatment decreases the incidence of complications associated with type 2 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*. v. 49, n. 5, p. 599-608. 2019.

MACHADO, M. A. A. et al. Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C: Predictors of Early Discontinuation in the Real World. *J Manag Care Spec Pharm*. V. 25, n. 6, p. 697-704. 2019.

MAHAJAN R. et al. Clinical profile of hepatitis C virus infection in a developing country: India. *J Gastroenterol Hepatol*. V. 33, n. 4, p. 926-933. 2018.

MARI F. R. et al. O processo de envelhecimento e a saúde: o que pensam as pessoas de meia-idade sobre o tema (The aging process and health: what middle-aged people think of the issue). *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, Rio de Janeiro, v.19, n. 1, p. 35-44. 2016.

MARTINS, T.; SCHIAVON, J. L.N.; SCHIAVON, L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras*. V. 57, n. 1, p. 107-112. 2011.

MOORE, M. S. et al. Effect of Hepatocellular Carcinoma on Mortality Among Individuals With Hepatitis B or Hepatitis C Infection in New York City, 2001-2012. *Open Forum Infect Dis*. v. 5, n. 7, p. 1-9. 2018.

MOOSAVY, S. H. et al., Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of Hepatitis C virus infection. *Electron Physician*. v. 9, n. 10, p. 5646-5656. 2017.

MINME, R. et al. PROFILE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN A PUBLIC HEALTH PROGRAM IN SOUTHERN BRAZIL. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo , v. 55, n. 4, p. 403-406, Dec. 2018.

NGOC, C. L. et al. Differential prevalence and geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in acute and chronic hepatitis C patients in Vietnam. *PLoS ONE*, v. 14, n. 3, p. 1-20. 2019.

NOUHIN, J. et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus in Cambodia during 2016-2017. *Sci Rep*. V. 9, n. 1, p. 7314-23. 2019.

SCHNEIDER, Rodolfo Herberto; IRIGARAY, Tatiana Quarti. O envelhecimento na atualidade: aspectos cronológicos, biológicos, psicológicos e sociais. *Estud. psicol. (Campinas)*, Campinas, v. 25, n. 4, p. 585-593, Dez. 2008.

SANTOS, T. P. S. et al. Atherogenic cytokines and chemokines in chronic hepatitis C are not associated with the presence of cardiovascular diseases. *Cytokine*. v. 115, p. 24–31. 2019.

SOI, V. et al. Pathophysiology and Treatment of Hepatitis B and C Infections in Patients With End-Stage Renal Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. V. 26, n. 1, pp. 41-50. 2019.

STRAUSS E. Chronic hepatitis C is still a problem for the public health care system in Brazil. *Arq Gastroenterol*. V. 55, n. 4, p. 321-3. 2018.

TODESCO, E. et al. High Clustering of Acute HCV Infections and High Rate of Associated STIs Among Parisian HIV-Positive Male Patients. *Int J Antimicrob Agents*. V. 53, n. 5, p. 678-681. 2019.

TSAI, P. et al. Differential dynamics of hepatic protein expressions with long-term cultivated hepatitis C virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*. S1684-1182(18)30270-6. 2019.

VILARINHO, S.; LIFTON, R. P. Pioneering a Global Cure for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Cell*; v. 167, n. 1, p. 12-15, 2016.

VILLAR, L. M. et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C among diabetes mellitus type 2 individuals. *PLoS ONE*, v. 14, n. 2, p. 1-10. 2019.

VIEIRA, K. F. L.; COUTINHO, M. P. L.; SARAIVA, E. R. A. A Sexualidade Na Velhice: Representações Sociais De Idosos Freqüentadores de Um Grupo de Convivência. *Psicol. Ciênc. Prof*. Vol.36, Nº 1, p. 196-209. 2016.

ZAYRATYANTS, O. V., et al. Prevalence of hepatitis B and C viral infection according to the data on fetal outcomes in Moscow in 2015-2017. *Arkh Patol*. V. 81, n. 2, pp. 29-35. 2019.

ZHANG, C. et al. NKG2A is a NK cell exhaustion checkpoint for HCV persistence. *Nat Commun*. V. 10, n. 1, p. 1507-18. 2019.