



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Avaliação metabólica em pacientes portadores de hepatite C
tratados com agentes antivirais de ação direta**

Sérgio Elias Estefan Junior

Rio de Janeiro - RJ

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

Avaliação metabólica em pacientes portadores de hepatite C
tratados com agentes antivirais de ação direta

Sérgio Elias Estefan Junior

Sob a Orientação do Professor

Prof^a. Marcia Helena Soares Costa

e Co-orientação do Professor

Prof. Carlos Eduardo Brandão

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Rio de Janeiro

2020

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

E79 Estefan Junior, Sérgio Elias
Avaliação metabólica em pacientes portadores de hepatite C tratados com agentes antivirais de ação direta / Sérgio Elias Estefan Junior. -- Rio de Janeiro, 2020.
77f

Orientadora: Márcia Helena Soares Costa.
Coorientador: Carlos Eduardo Brandão Mello.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2020.

1. Hepatite C. 2. Síndrome Metabólica. 3. Esteatose Hepática. I. Soares Costa, Márcia Helena, orient. II. Brandão Mello, Carlos Eduardo, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

Sérgio Elias Estefan Junior

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em **Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS.**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 25/05/2020.

Prof^a. Dr^a. Márcia Helena Costa Soares
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO.

Prof^a. Dr^a. Cíntia Marques dos Santos Silva
Universidade de Vassouras/UV.

Prof. Dr. Danilo Cosme Klein Gomes
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO. (Suplente).

Prof^a. Dr^a. Fabiana Barbosa Assumpção de Souza
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO. (Suplente).

DEDICÁTORIA

Dedico esta dissertação aos meus pais Sérgio e Marinete, que são dois exemplos que eu tento seguir. Os únicos que nunca mediram esforços para facilitar a realização dos meus sonhos e que sempre estiveram ao meu lado, me encorajando nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

Nada na vida é fácil, às vezes buscamos coisas que parecem impossíveis e fazer uma escolha é abrir mão de outra. Hoje, à custa de muito trabalho, percebo que tudo valeu a pena. Muitas vezes precisei abrir mão da companhia familiar, negar coisas a pessoas queridas por falta de tempo e da necessidade de cumprir os prazos. O estresse e a ansiedade foram enormes, sendo “descontados” nas pessoas mais próximas. De qualquer forma tenho certeza de que hoje todos estão felizes com mais um “dever” cumprido.

Agradeço a Deus, por ter iluminado sempre meu caminho, dando força para superar as adversidades e a vontade de desistir.

Aos meus amados pais, um agradecimento especial e carinhoso, por serem o alicerce da minha vida, por me fazerem forte todas as vezes que me senti fraco e por terem suportado meu estresse nesses dois anos de mestrado.

A minha querida esposa, Giselle, pelo carinho, incentivo e paciência. Por ter sofrido comigo e ao mesmo tempo me acalmado. Por estar sempre ao meu lado, me apoiando em todas as decisões. Por abrir mão de sua vida por alguns meses, para cuidar do nosso bem mais precioso, nossa filha, Sophia.

À minha orientadora, a querida professora Márcia, pela paciência, sabedoria, empenho, incentivo e pelas correções e sugestões que tornaram possível a finalização do trabalho. Além de ter sido, sem dúvida, uma das responsáveis por ter iniciado e concluído esta dissertação. Não foram poucas as vezes que pensei em desistir, mas essa nunca foi uma opção para ela, a admiração que sempre existiu, ganhou ainda mais razão para ser.

Às minhas irmãs Juliany e Lidiany agradeço pela paciência, e pelos conselhos, mesmo os que eu não segui.

Ao querido professor e incentivador, Carlos Eduardo Brandão, por ter me inspirado, pelo simples fato de ser quem é, e mesmo assim, estar sempre disponível para quaisquer eventualidades e sempre solícito para resolvê-las.

À Cintia Marques, que esteve “perto” desde o início do projeto, e agora, mesmo “longe” prontamente aceitou meu convite para fazer parte da banca avaliadora. Sua gentileza é tanta, que mesmo suas críticas, parecem elogios da forma com as expõem.

Agradeço também ao Danilo Klein, que aceitou o convite em curto prazo, e mesmo assim, foi fundamental para consistência epidemiológica do estudo, agregando valor e conhecimento ao mesmo.

À amiga Paula, residente, que ajudou na preciosa coleta de dados, fundamental para elaboração do trabalho, e prontamente me substituiu, em uma grande eventualidade da minha vida.

Às funcionárias da ambulatório da Gastroenterologia do Hospital do Gaffrée e Guinle, aqui representadas pela Cláudia, que estiveram sempre dispostas a cooperar com este trabalho, não mediram esforços na seleção de prontuários.

Aos pacientes, que prontamente aceitaram ao convite para participar do trabalho e sem eles nada disso teria sido possível.

À todos que, mesmo indiretamente, ou em pensamento tenham me ajudado de alguma forma neste projeto.

Senhor, dai-me força para mudar o que pode ser mudado...

Resignação para aceitar o que não pode ser mudado...

E sabedoria para distinguir uma coisa da outra.

São Francisco de Assis

RESUMO

O aumento do risco metabólico associado à presença de esteatose hepática é comumente encontrado em indivíduos com hepatite C crônica (CHC) e é apoiado por estudos transversais e longitudinais. Os dados epidemiológicos indicam claramente uma ligação entre o CHC e a homeostase da glicose diminuída. A presença de fatores de risco concomitantes específicos para o hospedeiro também contribui para a prevalência e o grau de distúrbios metabólicos apresentados. O objetivo final do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma resposta virológica sustentada (RVS). Se o HCV estiver diretamente envolvido no desenvolvimento de resistência à insulina (RI) e síndrome metabólica (SM) nesses pacientes, sua depuração deve resultar em uma diminuição paralela no risco de incidência de diabetes mellitus 2 (DM2). Apesar da RVS, alguns pacientes permanecem com esteatose e apresentam fibrose clinicamente significativa. O principal objetivo deste trabalho foi avaliar a resposta do tratamento com agentes antivirais de ação direta (AADs) sobre variáveis metabólicas de pacientes com hepatite C. Estudo observacional, transversal, em uma amostra de conveniência composta por pacientes com hepatite C do serviço de hepatologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) tratados com agentes antivirais de ação direta (AADs). Os dados foram coletados em duas etapas; antes do início da terapia e entre 12 a 52 semanas após a obtenção da RVS. Na avaliação inicial dos 97 pacientes selecionados, 19,3% eram obesos, 38,6% apresentavam sobrepeso, 50% eram hipertensos, 43,8% pré-diabéticos, 12,5% diabéticos, 31,2% dislipidêmicos e 21,8% tinham SM. As variáveis qualitativas foram representadas como frequências absolutas e relativas e as variáveis quantitativas como média \pm desvio padrão. A correlação entre variáveis quantitativas foi realizada pelo coeficiente de correlação de Spearman, com o respectivo teste de significância. Houve um aumento nos níveis de colesterol total e LDL ($p < 0,001$) e uma redução não significativa dos níveis de glicemia, HbA1c, insulina e HOMA-IR na comparação antes e após o tratamento. No pós-tratamento, houve redução da fibrose ($p = 0,016$), com redução dos níveis de GGT, AST, ALT (todos com $p < 0,001$), bem como nos escores FIB4 e APRI

(ambos com $p < 0,001$) e no grau de rigidez hepática avaliado na elastografia, pelo kPa ($p = 0,006$). Não houve alteração significativa na distribuição da esteatose antes e após o tratamento, mas o nível de glicose no sangue foi maior nos pacientes com esteatose ($p = 0,039$). Houve uma correlação positiva pré-tratamento entre o grau de fibrose (kPa) e FIB4 ($r = 0,319$, $p = 0,004$), APRI ($r = 0,287$, $p = 0,010$) e o escore do DHGNA ($r = 0,275$, $p = 0,016$).

Palavras-chave: Hepatite C. Síndrome metabólica. Esteatose hepática.

ABSTRACT

The increased metabolic risk associated with the presence of hepatic steatosis is commonly found in individuals with chronic hepatitis C (HCC) and is supported by cross-sectional and longitudinal studies. Epidemiological data clearly indicate a link between HCC and decreased glucose homeostasis. The presence of concomitant risk factors specific to the host also contributes to the prevalence and degree of metabolic disorders presented. The ultimate goal of treating hepatitis C virus (HCV) infection is a sustained virological response (SVR). If HCV is directly involved in the development of insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS) in these patients, its clearance should result in a parallel decrease in the risk of the incidence of diabetes mellitus 2 (DM2). Despite SVR, some patients remain with steatosis and have clinically significant fibrosis. The main objective of this work was to evaluate the response of treatment with direct antiviral agents (DAAs) on metabolic variables of patients with hepatitis C. Observational, cross-sectional study, in a convenience sample composed of patients with hepatitis C treated with direct acting antiviral agents followed on the hepatology division of Federal University of Rio de Janeiro State.

The data were collected in two stages; before the start of therapy and between 12 and 52 weeks after obtaining SVR. In the initial assessment of the 97 selected patients, 19.3% were obese, 38.6% were overweight, 50% were hypertensive, 43.8% pre-diabetic, 12.5% diabetic, 31.2% dyslipidemic and 21.8% had MS. Qualitative variables were represented as absolute and relative frequencies and quantitative variables as mean \pm standard deviation. The correlation between quantitative variables was performed using Spearman's correlation coefficient, with the respective significance test. There was an increase in total cholesterol and LDL levels ($p < 0.001$) and a non-significant reduction in blood glucose, HbA1c, insulin and HOMA-IR levels in the comparison before and after treatment. In the post-treatment, there was a reduction in fibrosis ($p = 0.016$), with a reduction in the levels of GGT, AST, ALT (all with $p < 0.001$), as well as in the FIB4 and APRI scores (both with $p < 0.001$) and in the degree of liver stiffness assessed on elastography, by kPa ($p =$

0.006). There was no significant change in the distribution of steatosis before and after treatment, but the blood glucose level was higher in patients with steatosis ($p = 0.039$). There was a positive pre-treatment correlation between the degree of fibrosis (kPa) and FIB4 ($r = 0.319$, $p = 0.004$), APRI ($r = 0.287$, $p = 0.010$) and the DHGNA score ($r = 0.275$, $p = 0.016$).

Keywords: Hepatitis C. Metabolic syndrome. Hepatic fatty.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Vírus RNA da Hepatite C: estrutura molecular

Figura 2 - Número global estimado de mortes por hepatite viral, HIV, malária e tuberculose, 2000-2015

Figura 3 - Um tratamento para duas doenças?

Figura 4 - Fisiopatologia da Esteatose

Figura 5 - Pacientes com HCV crônico e esteatose leve ou moderada e grave apresentam uma taxa significativamente maior de progressão de fibrose do que aqueles sem esteatose

Figura 6 - Metas para reduzir novos casos e mortes por infecção viral crônica de hepatite B e C

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Correlação entre FIB4 e grau de fibrose (kPa) (a) pré-tratamento e (b) pós-tratamento.

Gráfico 2. Correlação entre APRI e grau de fibrose (kPa) (a) pré-tratamento e (b) pós-tratamento.

Gráfico 3. Correlação entre o escore NAFLD e grau de fibrose (kPa) pré-tratamento.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra pré-tratamento.

Tabela 2. Comparação do perfil metabólico de pacientes com hepatite C antes e após o tratamento com agentes antivirais diretos.

Tabela 3. Comparação do grau de fibrose e esteatose de pacientes com hepatite C antes e após o tratamento com agentes antivirais diretos.

Tabela 4. Estratificação dos níveis de esteatose e fibrose de pacientes com hepatite C antes e após o tratamento com agentes antivirais diretos.

Tabela 5. Relação entre o grau de esteatose e as variáveis glicemia, insulina e HOMA-IR antes e após o tratamento com agentes antivirais diretos.

LISTA DE ABREVIações E SÍMBOLOS

- AADs - agentes antivirais de ação direta
- ALT - alanina aminotransferase
- AST - aspartato aminotransferase
- CAP - parâmetro de atenuação controlada
- CHC - carcinoma hepatocelular
- CT – colesterol total
- CV - carga viral
- DAC - daclastavir
- DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica
- DM2 - diabetes mellitus tipo 2
- EHNA - esteatohepatite não alcoólica
- GJ - glicemia de jejum
- HbA1c - hemoglobina glicada
- HBV - vírus da hepatite B
- HCC – hepatite C crônica
- HCV – vírus da hepatite C
- HSC - células estreladas hepáticas
- HIV - vírus da imunodeficiência humana
- IMC - índice de massa corporal
- INFs – interferon
- MEC - matriz extracelular
- NS3 - região 3 não estrutural
- NS5A - proteína não estrutural 5A
- NS5B - proteína não estrutural 5B
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- RBV - ribavirina
- RI - resistência à insulina
- RM - ressonância magnética
- RVS - resposta virológica sustentada
- SM - síndrome metabólica

- SOF – sofosbuvir
- TC - tomografía computadorizada
- TGD - triglicéridos
- USG - ultrasonografía
- VPN - valor predictivo negativo
- VPP - valor predictivo positivo

SUMÁRIO

1 Introdução	17
2 Revisão da literatura	19
2.1 Panorama atual da Hepatite C	19
2.2 Hepatite C e Síndrome Metabólica	20
2.2.1 Mecanismos relacionados: Hospedeiro x Vírus	23
2.3 Hepatite C e Doença Hepática Gordurosa	23
2.4 Doença Hepática Gordurosa e Síndrome metabólica	26
2.5 Métodos não invasivos para avaliar fibrose hepática	28
2.5.1 Marcadores séricos	28
2.5.1.1 Marcadores individuais de fibrose hepática	29
2.5.1.2 Índices de fibrose hepática	29
2.5.2 Métodos de imagem	31
2.6 Evolução da terapia para Hepatite C	33
2.6.1 Terapia baseada em interferon	33
2.6.2 Novos Agentes Antivirais de ação direta	35
2.6.3 Terapias futuras	36
2.7 Desfechos metabólicos após tratamento da Hepatite C	37
2.7.1 Seguimento após cura	38
3 Objetivos	41
3.1 Objetivo primário	41
3.2 Objetivos secundários	41
4 Justificativa	42
5 Método	43
5.1 Delineamento de pesquisa	43
5.1.1 Critério de inclusão	43
5.1.2 Critérios de exclusão	43
5.2 Descrição do estudo	43
5.3 Análise estatística	47
6 Resultado	48
7 Discussão	56
7.1 Limitações do estudo	62

8 Conclusão	63
9 Referências Bibliográficas	64
Apêndice A – Termo de consentimento	

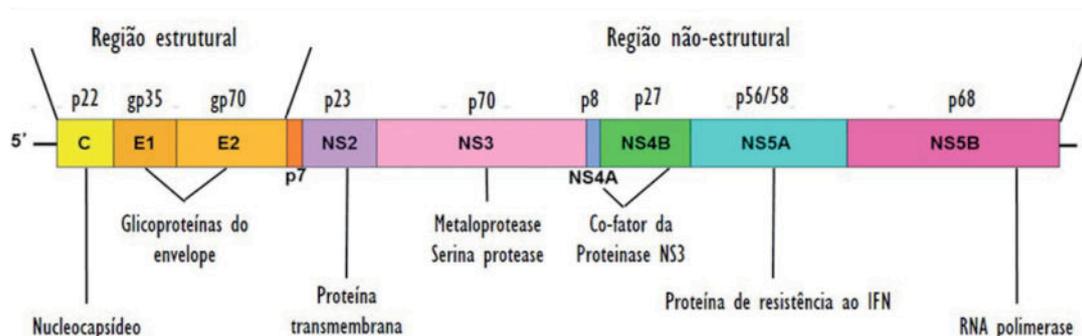
1 INTRODUÇÃO

A hepatite C é causada por um vírus hepatotrópico, pertencente à família Flaviviridae, gênero Hepacivirus. O vírus da hepatite C (HCV) foi descoberto em 1989 e seu genoma viral é um RNA de fita simples positiva de 9,6kb de comprimento. Ele codifica um único precursor de poliproteína de 3010 aminoácidos e possui um local interno de entrada de ribossomo na região 5' não traduzida. Este precursor de poliproteína é processado em conjunto com as proteases celulares e virais em três proteínas estruturais (núcleo, E1 e E2) e sete proteínas não estruturais (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (1).

O genótipo 1 do HCV é o mais prevalente no mundo e tem uma distribuição geográfica generalizada, representando 46% de todas as infecções pelo HCV (2).

A infecção pelo HCV foi denominada epidemia silenciosa - a maioria dos portadores da infecção são assintomático, mas em até 80% dos casos o vírus persiste, diversas pessoas infectadas com HCV não sabem de sua infecção. Por esse motivo, os indivíduos infectados demoram a receber atendimento médico (3).

Figura 1 – Vírus RNA da Hepatite C: estrutura molecular



Fonte: Hepatite C nas Unidades de Hemodiálise: diagnóstico e abordagem terapêutica <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0177>

A doença inflige um imenso custo econômico e de saúde aos países devido aos efeitos hepáticos e extra-hepáticos da infecção. A infecção pelo HCV é motivo de crescente preocupação internacional devido ao seu efeito

substancial sobre a morbimortalidade, sendo uma das principais causas de cirrose, carcinoma hepatocelular (CHC) e transplante de fígado. Com relação à morte relacionada ao HCV em todo o mundo, a carga de doenças relacionadas à forma crônica da patologia continua a aumentar à medida que a população infectada avança para uma doença hepática tardia. (4).

Entre as pessoas que progridem para a hepatite C crônica (HCC), muitas desenvolverão fibrose hepática e, finalmente, cirrose. Em média em 6,5 anos, 57,4% progridem em pelo menos um estágio de fibrose, 16,1% progridem em pelo menos dois estágios e 5,82% dos pacientes passam a ter cirrose. Fatores específicos do hospedeiro e cofatores externos podem acelerar essa progressão, incluindo uso de álcool, co-infecção viral (vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou vírus da hepatite B (HBV)), idade superior a 40 anos após a infecção, esteatohepatite não alcoólica (EHNA), resistência à insulina (RI) e imunossupressão (5).

O aumento do risco metabólico associado à infecção pelo HCV é apoiado por estudos transversais e longitudinais: a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) na HCC varia entre 19% - 33% (6).

O objetivo final do tratamento da infecção pelo HCV é a resposta virológica sustentada (RVS), que ocorre quando o RNA viral se torna indetectável após 12 semanas de tratamento. A obtenção de uma RVS está associada à regressão da fibrose hepática e em pacientes com cirrose, redução da hipertensão portal e do risco atenuado de desenvolvimento de descompensação hepática e CHC (7). A introdução de agentes antivirais de ação direta (AADs) nos últimos anos revolucionou o cenário de tratamento da infecção pelo HCV. Atualmente, a RVS pode ser alcançada em quase todos os pacientes tratados com esquemas orais combinados, com efeitos colaterais mínimos (8).

Se o HCV estiver diretamente envolvido no desenvolvimento de RI e síndrome metabólica (SM), sua depuração deveria resultar em uma diminuição paralela no risco de incidência de DM2. Consequentemente, uma erradicação bem-sucedida do HCV poderia melhorar a RI, o controle glicêmico e os resultados clínicos em pacientes com DM2 estabelecida (5).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PANORAMA ATUAL DA HEPATITE C

A prevalência mundial de infecção pela hepatite C varia amplamente, e uma estimativa precisa é difícil pela alta taxa de subdiagnóstico da doença e pela falta de coleta de dados apropriada. As pesquisas anteriores colocaram uma estimativa de 2,8% (faixa de estimativas de 2,6% a 3,1%) da população mundial - mais de 184 milhões de pessoas - como infectadas pelo HCV. A epidemiologia mais recente estima que a prevalência da hepatite C seja de 1,0% da população mundial, correspondendo a um número menor de 71 milhões de casos ativos (4).

A infecção está desigualmente distribuída em diferentes países, com uma prevalência na população em geral variando de 0,5 a 6,5%. Nos países ocidentais e na Austrália, essa taxa varia de 0,5 a 1,5%; atinge 2,3% nos países do sudeste da Ásia e nas regiões do leste do Mediterrâneo [21], 3,2% na China, 0,9% na Índia, 2,2% na Indonésia e 6,5% no Paquistão (9).

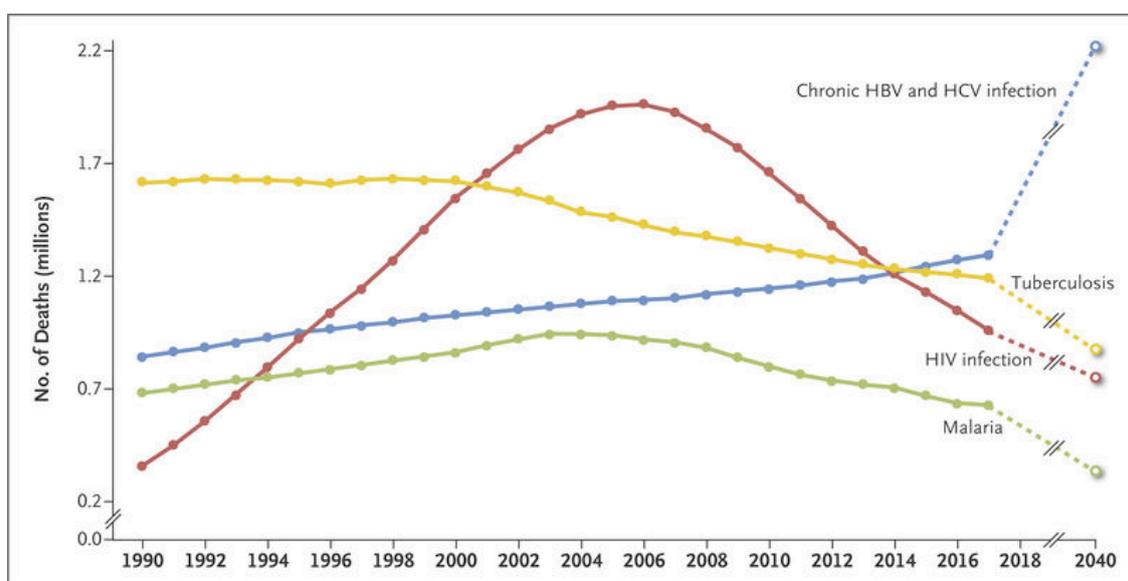
Até o momento, oito genótipos confirmados de HCV e 86 subtipos foram relatados, sendo 44% das infecções por HCV em todo o mundo e 60% das infecções por HCV nos países de média e alta renda são do genótipo 1 (10). Esses genótipos e subtipos diferem em suas sequências de nucleotídeos em 33% e 25%, respectivamente. Essa alta variabilidade genômica do HCV explica a baixa imunidade entre genótipos. A profilaxia pelo HCV encontrou um número limitado de sucesso e, até o momento, não há vacina à vista (3).

A distribuição global de cada genótipo do HCV varia em diferentes regiões geográficas. O genótipo 3 do HCV é o segundo genótipo mais prevalente e responde por 30% das infecções globais e é mais comum no sul da Ásia, na Austrália e em alguns países da Europa. Alguns genótipos representam distribuição geográfica mais limitada; A prevalência do genótipo 2 do HCV é de 9%, sendo mais alta na Ásia e na África Ocidental, enquanto uma alta incidência de infecção pelo genótipo 4 do HCV de 13%, ocorre na África Subsaariana Central e Oriental, Norte da África e Oriente Médio. Os genótipos 5, 6 e 7 do HCV são os mais restritos em distribuição geográfica, sendo o

genótipo 5 comum na África do Sul e o genótipo 6 prevalentes no leste e sudeste da Ásia, enquanto a infecção pelo genótipo 7 foi relatada em um pequeno número de indivíduos da região República Democrática do Congo (2).

A infecção persistente do HCV é a principal causa de doença hepática crônica, resultando em 475 000 mortes em 2015 (10). A mortalidade anual por hepatite viral é semelhante à de outras doenças infecciosas importantes, como HIV e tuberculose. Medidas e tratamentos de prevenção altamente eficazes tornaram a eliminação global da hepatite viral um objetivo realista, endossado por todos os estados membros da Organização Mundial de Saúde (OMS) (11).

Figura 2 - Número global estimado de mortes por hepatite viral, HIV, malária e tuberculose, 2000-2015



Fonte: Global Burden of Disease and WHO/UNAIDS estimates,

2.2 HEPATITE C E SÍNDROME METABÓLICA

Os pacientes com infecção crônica pelo HCV desenvolvem pelo menos uma manifestação extra-hepática, que consiste em desordens autoimunes, como crioglobulinemia mista, síndrome de Sjogren e doenças endocrinológicas, como distúrbios autoimunes da tireóide ou diabetes tipo 2 (12).

A SM, inicialmente conhecida como síndrome X, não é realmente uma doença única, mas uma constelação de fatores de risco de doenças

cardiovasculares e foi definida de maneira ligeiramente diferente por várias organizações. A incidência da SM costuma ser paralela à incidência de obesidade e incidência de DM 2 (13).

Globalmente, estima-se que 422 milhões de adultos viviam com diabetes em 2014, em comparação com 108 milhões em 1980. A prevalência global (padronizada por idade) de diabetes quase dobrou desde 1980, passando de 4,7% para 8,5% na população adulta. Isso reflete um aumento nos fatores de risco associados, como o sobrepeso ou obesidade. Na última década, a prevalência de diabetes aumentou mais rapidamente em países com renda per capita menor ou em desenvolvimento do que em países desenvolvidos (14).

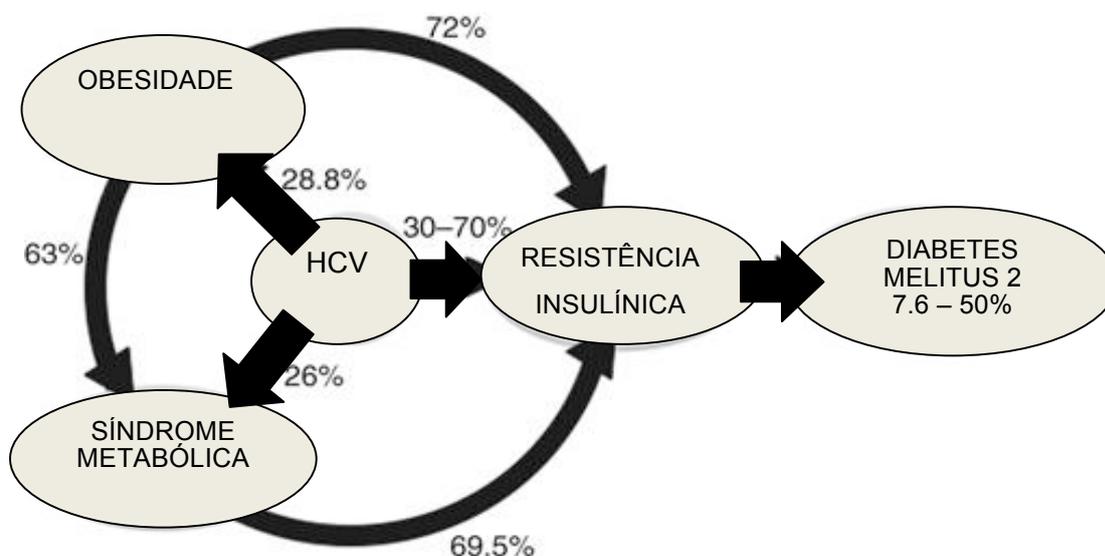
O aumento do risco metabólico associado à infecção pelo HCV é apoiado por estudos transversais e longitudinais, onde a presença de DM2 na HCC varia entre 19% - 33% (6). Os dados epidemiológicos indicam claramente uma ligação entre a HCC e a homeostase da glicose alterada. As prevalências de DM2 e RI são maiores entre as pessoas cronicamente infectadas com O HCV quando comparadas com a população geral e com outras causas de doença hepática crônica (15).

A própria cirrose, independente da etiologia subjacente, está associada a uma sensibilidade reduzida à insulina; é reconhecido que a RI está presente em 30-70% dos indivíduos com HCC e sua presença independe do índice de massa corporal (IMC), da carga viral (CV) e da gravidade de doença hepática (16). Em uma análise retrospectiva de pacientes cirróticos, aqueles com infecção pelo HCV apresentaram 10 vezes mais chances de apresentar DM2 do que aqueles sem infecção pelo HCV (17).

De fato, dados anteriores indicaram que em indivíduos com mais de 39 anos de idade, a infecção pelo HCV aumenta o risco de DM2 em quase 4 vezes. Além disso, em pacientes com fatores de risco para a SM, a presença de infecção crônica pelo HCV aumenta o risco de desenvolvimento de DM2 em 11 vezes (18).

Embora se saiba que os fatores virais e do hospedeiro contribuem para a RI (e, portanto, o risco de DM2), há uma escassez de evidências para apoiar intervenções direcionadas à RI com farmacoterapia ou intervenção no estilo de vida de forma profilática (15).

Figura 3: Um tratamento para duas doenças?



Fonte: Adaptado de Liver International, Volume: 30, : 3, Pages:3 Issue56-364, First published: 18 January 2010

Por outro lado, também foi observado uma alta prevalência de infecção pelo HCV em pacientes diabéticos, com uma taxa de anti-HCV positivo quase três vezes maior do que em indivíduos não diabéticos, a maioria desses pacientes apresentavam enzimas hepáticas anormais (19). A falta de qualquer fator epidemiológico específico para a infecção pelo HCV na população diabética sugere que o HCV pode ter um papel direto no desenvolvimento do diabetes (20). A presença de DM2 também aumentou a incidência de CHC e outras neoplasias em quase duas vezes em comparação com pacientes não diabéticos (21).

2.2.1 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA RELACIONADOS AOS FATORES VIRAIS E DO HOSPEDEIRO

Embora a associação do HCV com o DM tenha sido confirmada, seu mecanismo subjacente permanece desconhecido. Alguns desses mecanismos incluem a interação direta das proteínas do HCV com a cascata de sinalização da insulina dos hepatócitos (22).

O HCV causa RI hepática e extra-hepática. Embora o comprometimento hepático dos efeitos da insulina possa ser mediado por interações diretas nos hepatócitos infectados, o aumento da resistência periférica à insulina pode ser causado pelos efeitos endócrinos dos mediadores solúveis secretados pelos hepatócitos infectados (23).

Propõe-se que a proteína principal do HCV cause RI nos hepatócitos, reduzindo o nível ou a atividade das moléculas envolvidas na cascata de sinalização da insulina. Além disso, a proteína não estrutural 5A do HCV medeia o estresse oxidativo e a inflamação, contribuindo indiretamente para a RI na HCC (24).

No entanto, a evidência a favor do efeito da dose viral e a correlação entre o escore HOMA-IR é, em média, muito fraca ou ausente. Da mesma forma, não há especificidade genotípica consistentemente relatada associado aos escores do HOMA-IR (25).

Embora a infecção crônica pelo HCV esteja associada de forma independente à RI e ao DM2, a presença de fatores de risco concomitantes específicos do hospedeiro também contribui para a prevalência e o grau de distúrbio da homeostase da glicose. Claramente, a coexistência de obesidade ou SM é um risco adicional para o desenvolvimento de distúrbios da homeostase da glicose entre pacientes com hepatite crônica (15).

2.3 HEPATITE C E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) abrange desde a esteatose simples até a esteatose mais progressiva com hepatite associada, fibrose, cirrose e, em alguns casos, CHC. A DHGNA é uma epidemia crescente em todo o mundo, em parte devido à obesidade e RI, levando ao acúmulo de triglicerídeos (TGD) e ácidos graxos livres no fígado. Inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento da DHGNA foram investigados, sendo que a maioria apresenta alguma forma de desarranjo metabólico ou RI no centro de sua fisiopatologia (26).

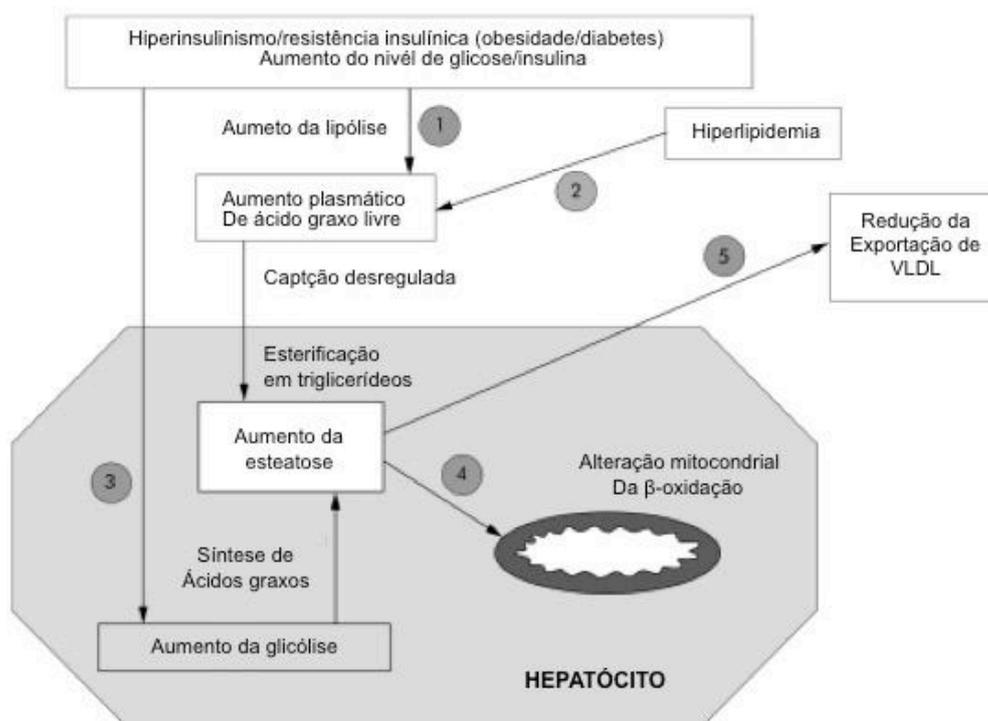
A DHGNA e a doença hepática relacionada ao HCV são comuns na população em geral, mas sua simultaneidade é 2 a 3 vezes maior do que seria esperado por acaso (27). Nos pacientes com HCC, a prevalência de esteatose varia de 40% a 86% (média de 55%). A maioria dos pacientes com esteatose apresenta esteatose leve, afetando menos de 30% dos hepatócitos. Assim, a esteatose ocorre com mais frequência em pacientes com HCC (55%) do que na população geral (20 a 30%) dos adultos no mundo ocidental (28). Os mecanismos que levam à esteatose na infecção crônica pelo HCV não foram totalmente elucidados, mas podem incluir fatores hospedeiros que levam à RI e interações entre as vias do metabolismo lipídico e a proteína central do HCV (29).

Na DHGNA, a esteatose ocorre como manifestação histológica hepática na fase inicial da doença e pode ser considerada como parte da SM estando associada a fatores de risco como obesidade, DM2 e dislipidemia. Na infecção crônica pelo HCV, especificamente nos genótipos 1 e 4, a esteatose hepática está associada à RI e parece associada à fatores mais relacionados ao hospedeiro (30).

Foi proposto que os efeitos do HCV no metabolismo lipídico hepático podem inibir as proteínas de exportação necessárias para a montagem e secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade, resultando no acúmulo de TGD no fígado. Portanto, a esteatose hepática em pacientes com HCV pode resultar de alguma combinação entre os fatores virais e metabólicos associados, e vale ressaltar que nos pacientes portadores do genótipo 3 a esteatose poderia ser causada por efeitos diretos das proteínas virais associadas a este genótipo (31).

Três tipos de esteatose foram definidos nos pacientes com HCV. O primeiro é um tipo metabólico, associado à SM. A segunda é uma esteatose viral sem cofatores esteatogênicos conhecidos e está diretamente ligada ao efeito viral citopático. O terceiro tipo pode ser considerado um “meio termo” entre o primeiro e o segundo. Essa entidade foi associada a uma interferência direta da proteína central do HCV nas vias intracelulares pós-receptoras da insulina (32).

Figura 4 - Pacientes com HCV crônico e esteatose leve ou moderada e grave apresentam uma taxa significativamente maior de progressão de fibrose do que aqueles sem esteatose

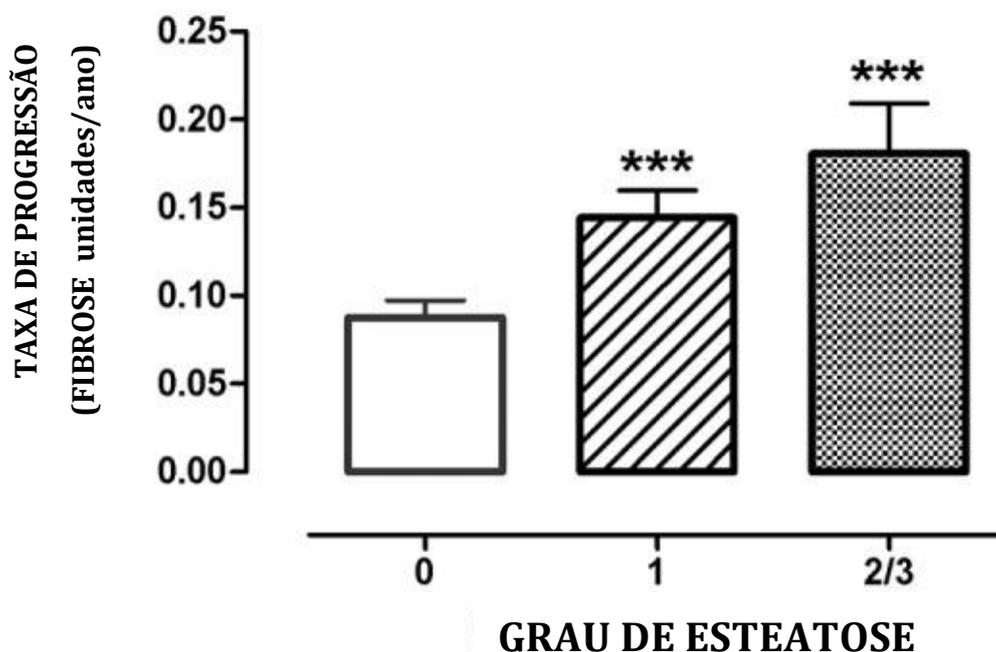


Adaptado: Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? Gut. 2006 Jan; 55(1):123–130.10.1136/gut.2005.069757

Os mecanismos pelos quais a obesidade e a esteatose promovem fibrose na HCC podem envolver várias vias, atualmente em investigação. Pelo menos algumas evidências implicam aumento do estresse oxidativo, ativação de células estreladas subsinusoidais, maior suscetibilidade à apoptose e uma resposta desregulada a essa lesão celular. Além disso, a fibrogênese pode ser aumentada por outros componentes da SM, como hiperinsulinemia e hiperglicemia (33).

Evidências acumuladas sugerem que a esteatose contribui para a progressão da fibrose na doença relacionada ao HCV em um padrão semelhante ao observado na DHGNA. Os mecanismos potenciais desse efeito incluem o aumento da sensibilidade dos fígados esteatóticos ao estresse oxidativo e à lesão mediada por citocinas (34).

Figura 5 - Pacientes com HCV crônico e esteatose leve ou moderada e grave apresentam uma taxa significativamente maior de progressão de fibrose do que aqueles sem esteatose (*) P <0,001 em comparação com nenhuma esteatose).**



Fonte: Adaptado de Hepatology, Volume: 42, Issue: 1, Pages: 5-13, First published: 16 June 2005, DOI: (10.1002/hep.20750).

2.4 SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A DHGNA é uma condição comum, frequentemente encontrada em indivíduos saudáveis, não afetados por nenhuma outra doença hepática e que não possuem consumo de álcool elevado (27). A prevalência de esteatose hepática foi estimada em estudos de ressonância magnética (RM) em 35% na população geral e em 75% em pessoas obesas, e esses números parecem estar aumentando com o tempo (35).

Quando comparados a pacientes não diabéticos (pareados por idade, sexo e peso corporal), pacientes com DM2 apresentam conteúdo de gordura hepática 80% maior (34). Com a crescente epidemia de obesidade e DM2, a DHGNA tem atualmente uma prevalência mundial de 25,24%,

aproximadamente 1,8 bilhão de pessoas, tornando-a a causa mais comum de doença hepática crônica, seguida pela hepatite B crônica (257 milhões de pessoas) e HCC (71 milhões de pessoas) (5).

O espectro de DHGNA varia de esteatose simples a esteatohepatite, que pode progredir para doença hepática terminal. A esteatose hepática se desenvolve por uma variedade de razões, mas é mais comumente associada à obesidade, RI e hiperlipidemia, componentes da SM. No entanto, nem todos os indivíduos com SM desenvolvem esteatose hepática e nem todos os indivíduos com esteatose hepática desenvolvem EHNA ou cirrose (36).

A DHGNA é a causa mais comum de testes de função hepática anormais em adultos (37), o que pode levar a crer que a prevalência de DHGNA em pacientes com DM2 é muito maior do que o relatado nessa população em geral. Além disso, os pacientes com DM2 apresentam um risco muito alto de desenvolver EHNA, forma mais grave e progressiva da doença, associada ao estresse oxidativo, bem como um risco duas a quatro vezes maior de complicações associadas ao fígado esteatóticos (26).

O termo NASH, cunhado por Ludwig et al. em 1980, descreve os achados de inflamação na biópsia hepática em pacientes com esteatose na ausência de consumo significativo de álcool (38). A taxa de progressão da fibrose é caracteristicamente lenta, uma progressão média de um estágio pode levar em média 7,7 anos. No entanto, a taxa de progressão é duas vezes maior em indivíduos com EHNA, esse subgrupo de pacientes podem progredir rapidamente de nenhuma fibrose para fibrose avançada durante um período médio de 6 anos (32).

Em contraste com a progressão da fibrose, ao longo do tempo, as características de esteatose, inflamação e baloneamento tendem a reduzir, o que é paralelo à redução nos níveis de aminotransaminase (38).

No entanto, a história natural da DHGNA permanece incompleta, com lacunas de conhecimento importantes, incluindo a falta de entendimento por trás da substancial variação interindividual na progressão e nos resultados da doença, assim como a compreensão dos vínculos entre a DHGNA e o CHC (39).

2.5 MÉTODOS NÃO INVASIVOS PARA AVALIAR FIBROSE HEPÁTICA

Na ausência de cirrose descompensada, a biópsia hepática continua sendo o único meio confiável para determinar o prognóstico com base na gravidade da fibrose. No entanto, a biópsia hepática é um procedimento caro e invasivo associado a uma série de complicações e propenso a erros de amostragem. Por tudo isso, foram feitos esforços para identificar indicadores não invasivos de fibrose hepática em pacientes com DHGNA (40).

Assim, identificar a presença e gravidade da fibrose hepática em pacientes com DHGNA é de grande importância para orientar o tratamento subsequente de pacientes com essa condição hepática (39).

2.5.1 MARCADORES SÉRICOS

O desenvolvimento de marcadores séricos está em constante evolução, oferecendo uma alternativa atraente à biópsia hepática para pacientes e médicos. Esses marcadores são classificados como diretos (ou classe I), que representam componentes da matriz extracelular (refletindo a fisiopatologia da fibrogênese hepática); e indiretos (ou classe II) que usam dados laboratoriais de rotina (refletindo as consequências dos danos no fígado). Marcadores diretos e indiretos podem ser usados sozinhos ou, mais comumente, em combinação para produzir pontuações compostas (40).

2.5.1.1 MARCADORES INDIVIDUAIS DE FIBROSE HEPÁTICA

As células estreladas hepáticas representam o tipo de célula hepática profibrogênica dominante. A ativação e subsequente transformação em miofibroblastos fibrogênicos e contrateis é o principal evento que leva à deposição da matriz extracelular (MEC) e ao aumento da resistência intra-hepática ao fluxo sanguíneo. Uma variedade de marcadores séricos "diretos"

que refletem a renovação da MEC (fibrogênese e fibrinólise) e / ou alterações celulares fibrogênicas foram desenvolvidos e utilizados clinicamente. Entre eles, o ácido hialurônico é o marcador único mais bem validado que prediz com mais precisão fibrose avançada, tanto na HCC quanto em outras doenças hepáticas (41).

Marcadores séricos "indiretos" individuais incluem simples exames de sangue de rotina. O índice de proporção de aspartato aminotransferase (AST) para alanina aminotransferase (ALT) ≥ 1 demonstrou boa especificidade para detectar cirrose em pacientes com HCC com valores preditivos positivos (VPP) e valores preditivos negativos (VPN) avaliados entre 73,7-100% e 46,7-53,2%, respectivamente. Marcadores simples de fibrose baseados em exames de sangue de rotina também incluem índice de protrombina e contagem de plaquetas (42).

2.5.1.2 ÍNDICES DE FIBROSE HEPÁTICA

Devido à baixa precisão de marcadores individuais na avaliação da fibrose hepática, algoritmos ou índices combinando painéis de marcadores foram desenvolvidos e amplamente validados, com precisão diagnóstica suficiente. Embora não invasivos, fáceis de repetir e altamente aplicáveis, os marcadores séricos têm limitações óbvias. Sua principal desvantagem é representada por sua baixa precisão na detecção de estágios intermediários de fibrose em comparação à cirrose (43).

APRI

O índice de razão entre AST e plaquetas (APRI), uma ferramenta com despesas limitadas e ampla disponibilidade, é uma alternativa não invasiva promissora à biópsia hepática na detecção de fibrose hepática. É calculado da seguinte maneira: $APRI = [\text{nível AST (/ ALN) / contagem de plaquetas (109 / L)}] \times 100$ e é um dos painéis de marcadores mais simples que podem diagnosticar fibrose e cirrose significativas com precisão aceitável. Foi extensivamente avaliado em HCV. Uma meta-análise incluindo 40 estudos e um total de 8739 pacientes com HCV mostrou que o APRI possuía uma área sob a característica

de operação do receptor (AUROC) de 0,77 para o diagnóstico de fibrose significativa (\geq F2), 0,80 para fibrose grave (\geq F3), e 0,83 para cirrose (44).

Usando valores de corte otimizados, fibrose significativa pode ser prevista com precisão em 51% e cirrose em 81% dos pacientes. A AUC do APRI para prever fibrose e cirrose significativas no conjunto de validação foi de 0,88 e 0,94, respectivamente (46).

FIB4

É uma combinação de quatro variáveis simples: AST, ALT, idade e contagem de plaquetas. É calculado com a seguinte fórmula: O índice FIB-4 = $[\text{idade (anos)} \times \text{AST (UI / L)}] / [\text{contagem de plaquetas (109 / L)} \times \text{ALT (UI / L)}]^{1/2}$. Foi inicialmente avaliado em pacientes co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) / HCV (46).

O índice FIB-4 permitiu a correta identificação de pacientes com fibrose grave (F3-F4) e cirrose com área sob a curva característica operacional do receptor de 0,85 (IC95% 0,82-0,89) e 0,91 (IC95% 0,86-0,93), respectivamente. Um índice de FIB-4 $< 1,45$ teve um valor preditivo negativo (VPN) de 94,7% para excluir fibrose grave com uma sensibilidade de 74,3%. Um índice de FIB-4 maior que 3,25 teve um valor preditivo positivo (VPP) para confirmar a existência de uma fibrose significativa (F3-F4) de 82,1% com uma especificidade de 98,2%. (47).

NAFLD FIBROSIS SCORE

O escore de fibrose NAFLD é um escore calculado a partir da idade, hiperglicemia, IMC, contagem de plaquetas, albumina e AST / ALT [9] e identificou independentemente pacientes com DHGNA com e sem fibrose avançada no diagnóstico inicial de DHGNA (48).

A fórmula de regressão para predição da gravidade da fibrose com base nessas 6 variáveis é: $\text{Escore de fibrose NAFLD} = -1,675 + 0,037 \times \text{idade (anos)} + 0,094 \times \text{IMC (kg / m}^2) + 1,13 \times \text{IFG / diabetes (sim} = 1, \text{no} = 0) + 0,99 \times \text{razão AST / ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas (} \times 109 / \text{l)} - 0,66 \times \text{albumina (g / dl)}$ (46).

Aplicando o baixo ponto de corte (-1,455), a fibrose avançada pode ser excluída com alta precisão (VPN de 93% e 88% nos grupos de estimativa e validação, respectivamente). Aplicando o alto escore de corte (0,676), a

presença de fibrose avançada pode ser diagnosticada com alta precisão (VPP de 90% e 82% nos grupos de estimativa e validação, respectivamente). (40).

2.5.2 MÉTODOS DE IMAGEM

Técnicas de imagem clássicas, incluindo ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC) e RM são usadas na prática clínica para a detecção de doença hepática avançada, principalmente cirrose, diretamente, através da detecção de alterações morfológicas evidentes do fígado cirrótico, ou indiretamente, detectando sinais de hipertensão portal (baço aumentado, circulação venosa colateral, etc.). Há espaço para um maior desenvolvimento nesta área. No entanto, a necessidade de identificar com precisão graus menores de fibrose hepática levou ao desenvolvimento de novas modalidades de imagem que visam principalmente avaliar fibrose hepática (49).

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A RM é usada rotineiramente para avaliar a cirrose e suas complicações. No entanto, a detecção de estágios menos avançados da fibrose é mais desafiadora e várias novas técnicas de imagem por RM foram usadas para esse fim (50). A aplicação da elastografia à RM utiliza um método de contraste de fase modificado para avaliar a propagação das ondas de cisalhamento dentro do fígado. As vantagens incluem o potencial de analisar todo o parênquima, bem como a aplicabilidade em pacientes com obesidade ou ascite. Em um estudo que incluiu 96 pacientes com HCC, o desempenho discriminativo da MR-elastografia foi significativamente melhor que a elastografia para a detecção de fibrose $\geq F2$ (51).

ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA HEPÁTICA

A elastografia transitória hepática (ETH) é provavelmente o método não invasivo mais amplamente utilizado na Europa, tanto para HCC quanto para outras doenças hepáticas. Resumidamente, vibrações de amplitude leve e baixa frequência são transmitidas pelo transdutor, induzindo uma onda de cisalhamento elástico que se propaga no fígado. As aquisições ultrassônicas

de pulso-eco são realizadas para acompanhar a onda de cisalhamento e medir sua velocidade, que está diretamente relacionada à rigidez do tecido (quanto mais duro o tecido, mais rápido o cisalhamento se propaga). O volume de tecido hepático avaliado por ETH aproxima-se de um cilindro 4×1 cm que é pelo menos 100 vezes maior que uma biópsia hepática. A precisão diagnóstica do ETH para cirrose é boa, com sensibilidade e especificidade estimadas aproximadas de 90%, enquanto que para a detecção de fibrose significativa, o valor diagnóstico da ETH é substancialmente menor com estimativas combinadas de sensibilidade e especificidade que variam de 70 a 80% (52).

Os valores da elastografia variaram de 2,4 a 75,4 kPa. Os valores de corte foram 7,1 kPa para $F > \text{ou} = 2$; 9,5 kPa para $F > \text{ou} = 3$ e 12,5 kPa para $F = 4$. (53).

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Alterações morfológicas do fígado, sinais de cirrose e sinais de hipertensão portal podem ser detectados por TC (esplenomegalia, circulação venosa colateral e veia porta aumentada), mas a TC é menos sensível na cirrose menos avançada. A TC de perfusão pode ajudar a diferenciar fibrose mínima de fibrose intermediária em pacientes com doença hepática crônica. O Fibro TC é um método de processamento experimental de imagens convencionais de TC, que são analisadas por software adicional. A análise óptica das imagens tomográficas do fígado utilizando esta técnica detectou o estágio e a distribuição da fibrose hepática em pacientes com HCC (54).

2.6 EVOLUÇÃO DA TERAPIA PARA HEPATITE C

O objetivo final do tratamento da infecção pelo HCV é a resposta virológica sustentada (RVS). A obtenção de uma RVS está associada à regressão da fibrose hepática e em pacientes com cirrose, redução da hipertensão portal e risco atenuado de desenvolvimento de descompensação hepática e CHC (7). Historicamente, há mais de uma década, a terapia medicamentosa do HCV depende de interferon (INF) e ribavirina (RBV) por

muitos meses. No entanto, esses regimes apresentaram baixas taxas de RVS e foram pouco tolerados, associados a efeitos colaterais importantes (55).

O tratamento em pacientes com cirrose tem sido difícil devido a baixas taxas de RVS e a riscos mais altos de eventos adversos graves em comparação com aqueles sem cirrose. O papel da RBV em regimes sem INF ainda está para ser estabelecido, mas pode ser útil para encurtar a duração do tratamento naqueles com cirrose compensada (56).

A era dos AADs chegou em 2011 e resultou no surgimento de opções de tratamento de HCV bem toleradas e altamente eficazes em pacientes com cirrose compensada e descompensada. As mudanças rápidas e revolucionárias que ocorreram até agora no tratamento do HCV como resultado dos AADs sugerem que o futuro é otimista para o tratamento de pacientes com doença hepática avançada e, finalmente, a erradicação global desse vírus (7).

Dentro de alguns anos, o tratamento do HCV sofreu uma mudança dramática de paradigma. O tratamento para a infecção pelo HCV, tem mudado de uma doença que tem sido difícil de curar com terapia parenteral prolongada, para uma que é facilmente curável com uma curta duração de terapia antiviral oral com efeitos colaterais mínimos (8).

2.6.1 TERAPIA BASEADA EM INTERFERON

A atividade antiviral dos IFNs, descrita pela primeira vez em 1957. O vírus inativado induziu uma proteína que tinha um amplo espectro de atividade antiviral, o que imediatamente atraiu grande interesse, de modo que havia expectativa de que os IFNs rapidamente se desenvolvessem clinicamente como agentes para tratar uma variedade de infecções virais. Além de sua atividade antiviral, os IFNs foram descobertos mais tarde como importantes reguladores do crescimento celular e da resposta imune (57).

O aparente sucesso do IFN para a hepatite B, incentivou um estudo piloto no National Institutes of Health em 1986: o IFN- α recombinante foi usado para tratar pacientes com hepatite não A não B antes mesmo HCV fosse identificado como a causa da doença (58).

O IFN- α isolado, administrado 3 vezes por semana por 24 semanas, induziu uma resposta ao final do tratamento em aproximadamente um terço dos pacientes; a maioria, no entanto, recidivou e isso deixou uma taxa RVS de aproximadamente 6% (59).

Vários estudos se seguiram na década de 1990, com o objetivo de estabelecer a dose apropriada e a duração necessária do tratamento. Enquanto isso, a RBV, quando avaliada em monoterapia, mostrou níveis mais baixos de ALT, mas não os níveis de RNA do HCV. No entanto, quando foi adicionado ao IFN- α , a RBV elevou as taxas de RVS para aproximadamente 34% após 24 semanas de tratamento e para aproximadamente 42% após 48 semanas (58).

Ensaio usando injeções semanais de IFN peguado de ação prolongada (PEG) isoladamente por 48 semanas induziram uma taxa de RVS positiva de aproximadamente 39%, e essa taxa aumentou para aproximadamente 54% a 56% quando o IFN-PEG foi acoplado à RBV por 48 semanas (60).

Apesar dos efeitos colaterais significativos, a taxa modesta de RVS, a necessidade de injeções parenterais e a duração prolongada da terapia, Peg-IFN e RBV permaneceram como padrão de atendimento por mais de uma década a partir da virada do novo milênio (8).

Os fatores do hospedeiro associados a uma boa resposta foram idade jovem, sexo feminino, herança não afro-americana e baixos níveis de fibrose (59). Durante a era da terapia com IFN- α , vários estudos mostraram que a presença de obesidade e / ou esteatose levou a uma redução da taxa de RVS em pacientes com HCV (61).

Esta terapia combinada é bastante bem-sucedida em pacientes com infecção pelo genótipo 2 ou 3 do HCV, levando a RVS em cerca de 80% a 90% dos pacientes tratados. No entanto, em pacientes infectados pelo genótipo 1 ou 4 do HCV, apenas cerca de metade dos indivíduos tratados atingem a RVS (62).

A resistência do HCV ao IFN reside em uma proteína viral não estrutural NS3 / 4A, uma serina protease que inativa o sinal que leva à produção de INF, facilitando aparentemente o desenvolvimento de infecções crônicas (57).

2.6.2 NOVOS AGENTES ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA

O manejo terapêutico do HCV mudou recentemente de terapias baseadas em INF para regimes de combinação AADs livres de INF oral. Os AADs são uma nova classe de medicamentos direcionados a proteínas não estruturais responsáveis pela replicação e infecção do HCV (63). As classes de fármacos incluem inibidores da protease NS3 / 4A, inibidores da polimerase não nucleosídica, inibidores da polimerase dos nucleosídeos/ nucleotídeos NS5B, inibidores da NS5A e inibidores da ciclofilina (8).

Em maio de 2011, o boceprevir e o telaprevir, dois inibidores de protease NS3 / 4A de primeira geração, foram autorizados para uso em combinação com PEG-IFN e RBV para um curso de tratamento de 24 a 48 semanas em infecções pelo genótipo 1 do HCV (64). No entanto, quando são usadas como monoterapia, as mutações de resistência se desenvolvem rapidamente; essas mutações diminuem significativamente quando os inibidores de protease são combinados com PEG e RBV (58).

Dois anos depois (dezembro de 2013), o Simeprevir (um inibidor da protease NS3 / 4A de segunda geração) foi aprovado para uso com PEG-IFN e RBV para um curso de tratamento de 12 semanas no HCV-genótipo 1, enquanto o sofosbuvir (SOF) (nucleotídeo NS5B inibidor da polimerase) foi aprovado para uso com PEG-IFN e / ou RBV para um curso de tratamento de 12 a 24 semanas nos genótipos de HCV 1 a 4 (65).

Em 2014, novos regimes de combinação oral foram aprovados, incluindo SOF + simeprevir, SOF + ledipasvir e ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir. Todos os três regimes demonstraram ser altamente eficazes, com taxas de RVS aproximando-se de 100% (65).

2.6.3 TERAPIAS FUTURAS

A introdução de AADs nos últimos anos revolucionou o cenário de tratamento da infecção pelo HCV. Atualmente, a RVS pode ser alcançada em

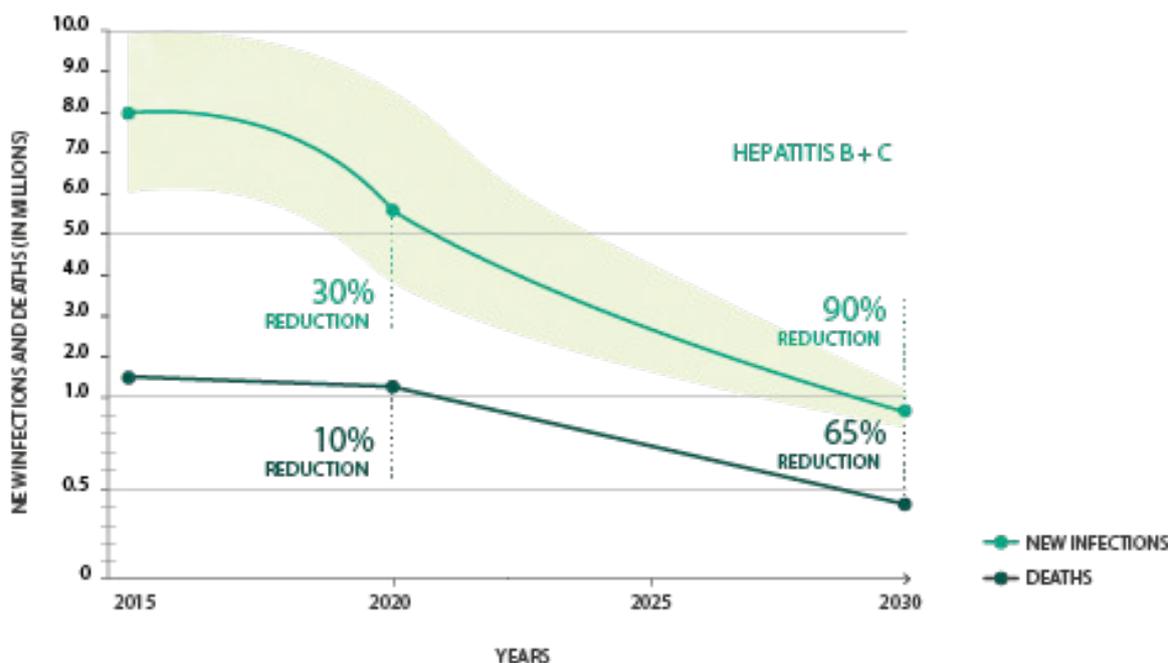
quase todos os pacientes tratados com esquemas orais combinados com efeitos colaterais mínimos (8). Como mencionado anteriormente, os fatores virais não são os únicos alvos potenciais para inibição, mas também os alvos do hospedeiro, incluindo micro RNAs, receptores celulares, moléculas de adesão e ciclofilinas (66).

A terapia antiviral é uma disciplina bem estabelecida, com um futuro promissor. Novos alvos contra o HCV, como inibidores do receptor sequestrador tipo B1 (SR-B1) e CD81, anticorpos neutralizantes contra as glicoproteínas virais e a polimerase NS5B, bem como a auto-protease NS2 / 3, a helicase NS3 e não alvos enzimáticos, como as proteínas NS4B e NS5A, estão em desenvolvimento. Outros fármacos potenciais direcionados à replicação do HCV incluem compostos ativos contra o elemento local de entrada do ribossomo interno e inibição antisense (63).

A possibilidade de o tratamento estar disponível para todos os indivíduos com HCC com erradicação completa do HCV permanece uma perspectiva distante, e só pode ser alcançada com a triagem universal de indivíduos em risco e com a disponibilização de tratamento amplamente disponível e acessível a todos. Na era dos AADs altamente eficazes, onde a eficácia do tratamento não é mais um problema, o foco agora deve estar no aumento do acesso e na remoção de barreiras à terapia (8).

Em 2016, a 69ª Assembléia Mundial da Saúde aprovou a Estratégia Global do Setor da Saúde para eliminar a infecção por hepatite até 2030, e a OMS introduziu metas globais para o cuidado e gerenciamento do HCV, incluindo uma redução de 90% em novos casos de hepatites crônicas, 65 % de redução nas mortes por hepatites e tratamento de 80% das pessoas elegíveis com infecções crônicas por hepatite C (4).

Figura 6 - Metas para reduzir novos casos e mortes por infecção viral crônica de hepatite B e C



Fonte: GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON VIRAL HEPATITIS, 2016–202

2.7 DESFECHOS METABÓLICOS APÓS TRATAMENTO DA HEPATITE C

Se o HCV estiver diretamente envolvido no desenvolvimento de RI e SM, sua depuração deve resultar em uma diminuição paralela no risco de incidência de DM2. Conseqüentemente, uma erradicação bem-sucedida do HCV poderia melhorar a RI, o controle glicêmico e os resultados clínicos em pacientes com DM2 estabelecida (6)

Além disso, a eliminação do vírus poderia impedir o desenvolvimento de RI no futuro, como mostrado em um estudo em que a obtenção de RVS causou uma redução de dois terços no risco de desenvolvimento de DM2 em pacientes positivos para o VHC tratados com INF (67). No entanto, esses estudos com uso de INF foram confundidos pela perda de peso induzida pelo tratamento, um efeito colateral comum do INF, que era um componente de todos os regimes antivirais do HCV antes de 2014 (68).

Em estudos prévios, os valores de redução de glicemia de jejum (GJ) e hemoglobina glicada (HbA1c) foram independentes dos AADs presentes no regime, genótipo do HCV, IMC. Para evitar eventos hipoglicêmicos, os pacientes diabéticos que recebem AADs devem ser monitorados de perto quanto à redução de medicamentos hipoglicêmicos (69).

O tratamento antiviral de ação direta foi confirmado como sendo altamente eficaz e exibiu efeitos benéficos além da eliminação viral especialmente no metabolismo da glicose. No entanto, os AADs não tiveram impacto sobre o metabolismo da glicose em pacientes que sofrem de cirrose hepática (70). Além disso, a presença de DM2 ou SM não afeta adversamente as taxas de RVS12 em pacientes tratados com AADs (71).

Estudos futuros são necessários para determinar o quanto durável é a melhora induzida por RVS no controle glicêmico ao longo do tempo e avaliar o efeito a longo prazo das complicações do diabetes, como nefropatia, neuropatia e doença cardiovascular (68)

Uma melhora significativa do controle glicêmico foi observada em diabéticos pacientes com HCC que obtiveram RVS com uma diminuição clinicamente significativa da terapia anti-hiperglicêmica; esses achados levantam a questão de saber se a erradicação do HCV também pode afetar a futura morbimortalidade devido ao DM2 (6).

2.7.1 SEGUIMENTO APÓS CURA

A erradicação do HCV demonstrou reduzir o risco de CHC, melhorar a fibrose hepática e diminuir o risco de outras complicações da doença hepática crônica (68). Com a rápida expansão de pacientes com infecção crônica pelo HCV que obtêm resposta RVS com os AADs, acredita-se que a EHNA possa se tornar em breve a indicação principal para transplante hepático (71).

Na avaliação da gravidade da fibrose e da esteatose hepática é importante ao avaliar o estágio da infecção crônica pelo HCV. A ETH é uma técnica útil que permite a medição rápida e não invasiva da rigidez do tecido (73).

Considerando todos os dados publicados, parece haver uma associação entre esteatose e fibrose (72). Além disso, o interesse recente mudou para o parâmetro de atenuação controlada (CAP), que pode avaliar a esteatose hepática de forma não invasiva em pacientes com doença hepática crônica. A esteatose pode ser um marcador de necroinflamação e, portanto, um marcador de progressão da fibrose (71). A esteatose também pode ser um marcador da RI. Em pacientes com infecção pelo HCV, a RI pode ser um fator responsável pela esteatose de uma maneira e pelo aumento da fibrose de outra (27).

A esteatose hepática é comumente encontrada em indivíduos com HCV crônico, ocorrendo em aproximadamente 50% das amostras de biópsia hepática, com um intervalo relatado de 30% a 70%, sugerindo que o HCV tem um papel direto no desenvolvimento da esteatose (33). Recentemente foi relatado que rigidez hepática diminui, em uma avaliação realizada 24 semanas após o final da terapia com AADs em pacientes com infecção HCC que alcançaram RVS (74).

Em um estudo, 47,5% dos pacientes com HCV apresentaram esteatose após RVS e alguns destes pacientes com esteatose apresentaram fibrose clinicamente significativa, apesar das enzimas hepáticas normais, destacando a importância da avaliação pós-RVS da esteatose e fibrose nesses pacientes (31).

Pacientes com fibrose mínima a moderada (F0 – F2) na linha de base antes da RVS geralmente recebem alta dos cuidados de um especialista em fígado, no entanto, uma grande percentagem desses indivíduos podem ter ALT elevado, sugerindo outros fatores de risco para doença hepática (75).

Um outro ponto interessante, é que apesar da RVS os pacientes com HCV crônico esteatóticos são excluídos da maioria dos ensaios clínicos de DHGNA, principalmente devido à definição atual das diretrizes de DHGNA como diagnóstico de exclusão (76). O risco de lesão hepática induzida por álcool, doença hepática gordurosa, lesão hepática relacionada a medicamentos e condições autoimunes precisa ser considerado antes da alta do paciente dos cuidados de acompanhamento (75).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a resposta do tratamento com agentes antivirais diretos sobre variáveis metabólicas (Glicemia; Hemoglobina Glicada; Insulina; HOMA-IR; Colesterol Total; LDL-colesterol; HDL colesterol; Triglicerídeos) nos pacientes com hepatite C

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Descrever o perfil metabólico dos pacientes antes e após terapia para hepatite C

Descrever a prevalência da doença hepática gordurosa e grau de fibrose após resposta virológica sustentada.

Descrever a influência da doença hepática gordurosa sobre variáveis metabólicas após tratamento com agentes antivirais diretos.

4 JUSTIFICATIVA

No cenário atual onde a Hepatite C e Diabetes Mellitus 2 / Síndrome metabólica vivem momentos de transição históricos distintos em relação à suas perspectivas de incidência futuras, aumento da taxa de cura do HCV inversamente relacionada a expansão do diabetes mellitus, que está associada à progressão de obesidade de forma epidémica, a Doença Hepática Gordurosa tornou-se o fator intercessor dessas duas patologias, com alta prevalência e possível fator de piora e aceleração da progressão da doença hepática, independente da sua causa base.

Desta forma, conhecer melhor o perfil metabólico dos pacientes em início de terapia com os AADs e o impacto do tratamento sobre as variáveis metabólicas, passa a ser de suma importância para o controle indireto de alterações hepáticas futuras, haja visto, sua associação sabidamente conhecida com a gênese da doença hepática gordurosa não alcoólica.

Estudos clínicos demonstram, que apesar do aumento da taxa de cura do HCV com os AADs, chegando à mais de 95%, uma parcela da população tratada persiste com a doença hepática gordurosa associada ou não à alterações metabólicas, sendo observadas diferentes formas em sua apresentação laboratorial e estrutural. Assim sendo, sinalizamos que a implementação de estratégias eficazes no seguimento e rastreamento desses pacientes é de fundamental importância, visto que de alguma forma, os mesmos permanecem com um fator intrínseco de risco de evoluir para fibrose/cirrose hepática.

5 MÉTODO

5.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA

Estudo observacional, de delineamento transversal em uma amostra de conveniência, de pacientes portadores de hepatite C acompanhados no serviço de hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) com avaliação em dois tempos : antes e após de terapia com agentes antivirais de ação direta.

O estudo foi realizado após sua aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG parecer de número 1.764.178 e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente.

5.1.1 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Indivíduos portadores de hepatite C, homens e mulheres entre 18 e 85 anos.

5.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Portadores de outras hepatites virais e co-infectados pelo HCV/HIV, doença neoplásica, insuficiência renal crônica, HBA1c > 9,5%, gestantes, pacientes sem resposta virológica sustentada, pacientes ingesta alcóolica maior que 40g/dia para homens e 20g/dia para mulheres.

5.2 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Os dados para análise foram coletados em dois tempos, antes do início da terapia e entre, 12 à 52 semanas, após obterem a resposta virológica sustentada, definida como um nível sérico indetectável de RNA do HCV 12 semanas após o término da terapia. Os pacientes elegíveis foram tratados com AADs, de acordo com o esquema preconizado pelo Ministério da Saúde através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, por um período de doze semanas. Durante o intervalo de

avaliação, não houve intervenção específica no esquema terapêutico das doenças de base dos pacientes, assim como, nenhuma classe medicamentosa foi fator limitante para ingresso no estudo. Entre os pacientes inicialmente selecionados, dois foram excluídos devido à descompensação glicêmica (HbA1c > 9,5%) e um paciente devido à coinfeção (HBV/HCV).

Foram coletados dados referentes ao exame físico (peso, altura, IMC, pressão arterial) e testes laboratoriais (Carga viral do HCV/RNA (Método: PCR em tempo Real), perfil lipídico (CT, TGD, HDL-c, LDL-c, não HDL-c e VLDL - Método: Enzimático Colorimétrico), insulina (Método: Eletroquimioluminescencia), transaminases hepáticas oxalacética e pirúvica (TGO e TGP - Método: Cinético UV), glicemia de jejum (Método: Enzimático), hemograma completo (Métodos: Automatizado e microscopia optica), bilirrubinas totais e frações (Método: Colorimétrico), tempo de protrombina, proteínas totais e albumina (Método: Colorimétrico), gama glutil transferase (GGT - Método: Enzimático Colorimétrico), fosfatase alcalina (FA - Método: Enzimático Colorimétrico), genotipagem do HCV (Método: PCR em tempo Real), hemoglobina glicada (Método: HPLC (Cromatografia líquida de alta performance) em coluna de troca iônica).

A caracterização das variáveis metabólicas foi proposta de acordo com as definições descritas abaixo:

Disglicemia: Definição adotada para definir estado de pré-diabetes ou diabetes:

Pré-diabetes: Essa condição clínica encaixa-se, modernamente, sob o título de categorias de risco aumentado de diabetes e engloba as condições anteriormente denominadas “glicemia de jejum alterada” e “tolerância diminuída à glicose”, baseado ultimo Posicionamento Oficial Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (77) no 01/2019 como: GJ entre 100mg/dl e 125mg/dl ou HaA1c entre 5,7% e 6,4%.

Diabetes: Foram definidos os pacientes com diagnóstico prévio estabelecido, e utilizados critérios definidores para diabetes propostos pela American Diabetes Association (78) : GJ maior ou igual à 126mg/dl ou HbA1c maior ou igual a 6,5%.

Resistência à insulina: Foi calculado utilizando o índice HOMA, descrito por Matthews et. (79), para a estimativa da resistência à insulina, na qual $HOMA-IR = \text{insulina de jejum (mU/L)} \times GJ \text{ (mmol/L)} / 22,5$.

Hipertensão Arterial: Conforme a última diretriz do American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) (80) de 2019 sobre a prevenção primária de doenças cardiovasculares foi utilizado como critério definidor, paciente em tratamento ou pressão arterial maior que 130x80 mmHg.

Síndrome Metabólica: Devido à limitação em dados antropométricos, foram utilizados os critérios adotados pela OMS publicados em 1998 (81), presença de intolerância à glicose ou DM, associado a pelo menos mais duas alterações entre hipertensão arterial, dislipidemia (TGD maior que 150 mg/dl e /ou HDL menor que 35 mg/d para homens e menor que 39 mg/dl para mulheres) e obesidade central, definida por IMC maior que $30,0 \text{ kg/m}^2$.

Dislipidemia: Como para o LDL-c e o não HDL-c, os valores referenciais variam de acordo com o risco cardiovascular estimado, utilizamos os níveis de CT maior que 190mg/dl, HDL menor que 40mg/dl e TGD maior que 150mg/dl, baseados nos critérios da Atualização Da Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose 2017 (82).

A avaliação de fibrose hepática foi realizada por métodos indiretos: NAFLD Score, APRI, FIB-4, Elastografia Hepática Transitória, baseado em estudos de validação descritos abaixo:

Elastografia Hepática Transitória:

Os valores de corte utilizados foram de 7,1 kPa para $F > \text{ ou } = 2$; 9,5 kPa para $F > \text{ ou } = 3$; e 12,5 kPa para $F = 4$, descritos por Castéra et al (53).

Para uma sensibilidade $\geq 90\%$, os pontos de corte de CAP foram 215 dB/m⁻¹ para $S \geq 1$; 252 dB/m⁻¹ para $S \geq 2$; e 296 dB/m⁻¹ para $S \geq 3$, descritos por de Lédinghen et al. (83).

Escores de fibrose:

NAFLD Score: Formula de regressão descrito por Angulo et al. (40) em 2007, para predição da gravidade da fibrose com base nessas em 6 variáveis :
Escore de fibrose NAFLD = $-1,675 + 0,037 \times \text{idade (anos)} + 0,094 \times \text{IMC (kg / m}^2) + 1,13 \times \text{IFG / diabetes (sim = 1, no = 0)} + 0,99 \times \text{razão AST / ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas (} \times 10^9 / \text{l)} - 0,66 \times \text{albumina (g / dl)}$. Aplicando o baixo ponto de corte (-1,455) para excluir fibrose avançada e o ponto de corte alto (0,676) para confirmar a presença de fibrose avançada.

APRI: Formula de regressão descrito por Wai et al. (84), é calculado da seguinte maneira: $\text{APRI} = [\text{nível AST (/ ULN)} / \text{contagem de plaquetas (} 10^9 / \text{L)}] \times 100$. Aplicando o baixo ponto de corte (<0,5) para excluir fibrose avançada e ponto de corte alto (>1,5) para confirmar fibrose avançada.

FIB-4 Formula de regressão descrito por Sterling et al. (85), é uma combinação de quatro variáveis simples, sendo calculado com a seguinte fórmula: O índice FIB-4 = $[\text{idade (anos)} \times \text{AST (UI / L)}] / [\text{contagem de plaquetas (} 10^9 / \text{L)} \times \text{ALT (UI / L)}]^{1/2}$. Aplicando o baixo ponto de corte (<1,45) para excluir fibrose avançada e ponto de corte alto (>3,25) para confirmar fibrose avançada.

5.3 ANÁLISE ESTÁTISTICA

As variáveis qualitativas foram representadas como frequências absolutas e relativas, e as quantitativas como média \pm desvio-padrão (mediana). As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para comparações de variáveis quantitativas pré e pós tratamento foram utilizados os testes de Wilcoxon ou t-Student para amostras pareadas. Nas comparações de variáveis quantitativas entre indivíduos com esteatose presente e ausente foi adotado o teste de Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes. Para avaliação da esteatose e fibrose pré e pós tratamento foi utilizado o modelo logístico binário. A correlação entre variáveis quantitativas foi realizada via coeficiente de correlação de Spearman, com respectivo teste de significância. As análises foram realizadas no programa gratuito R versão 3.5.2 e foi considerado significativo $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

A amostra foi composta por 97 pacientes, sendo 51,5% do sexo masculino. A idade média foi $57,9 \pm 13,31$ anos, e o IMC médio $26,7 \pm 4,9$ kg/m². O genótipo mais comum foi o tipo 1 (87,6%) sendo o subtipo 1B (43,3%) o mais prevalente. O valor médio de HCV-RNA foi $2.192.797 \pm 4.280.313$ UI/ml. Na avaliação da amostra basal, de acordo com os dados disponíveis, a prevalência de obesidade foi de 19,3% (17; n=88) e sobrepeso 38,6% (34; n=88), hipertensão arterial foi observada em 50% dos pacientes (42; n=84), pré-diabetes em 43,8% (42; n=96), diabetes em 12,5% (12; n=96), dislipidemia em 36,8% (36; n=97) e síndrome metabólica em 21,8% (17; n=78). O valor médio do escore NAFLD foi $-1,28 \pm 1,68$ (n=75)(Tabela 1).

A avaliação da homeostase glicêmica do pacientes foi realizada através dos dados pré tratamento de glicemia, HbA1C, insulina e HOMA-IR, com médias (\pm DP) de ($99,0 \pm 21,9$; $5,5 \pm 0,6$; $15,2 \pm 12,6$; $3,7 \pm 3,3$) respectivamente, e na avaliação pós tratamento ($96,39 \pm 18,95$; $5,32 \pm 0,98$; $14,46 \pm 8,52$; $3,56 \pm 2,18$). A RVS foi associada a uma redução não significativa de todos os dados (Tabela 2).

Na avaliação do perfil lipídico a média (\pm DP) do colesterol total, HDL, LDL e TGD foi ($162 \pm 30,8$; $50,8 \pm 15,9$; $92,6 \pm 26,7$; $94,4 \pm 46,8$). Observou-se aumento dos níveis de colesterol total ($188,3 \pm 49,6$; $p < 0,001$), LDL ($114,9 \pm 41,5$; $p < 0,001$), TGD ($111,9 \pm 62,7$; $p = 0,047$) e uma redução não significativa do HDL ($50,5 \pm 13,8$) (Tabela 2).

Em relação aos marcadores hepáticos, na comparação pré e pós tratamento, houve uma redução dos níveis de GGT, AST, ALT ($72,3 \pm 69,5$ vs $30,4 \pm 26,5$; $56,3 \pm 37,1$ vs $23,3 \pm 7,9$; $69,9 \pm 50,5$ vs $22,0 \pm 10,3$; todos com $p < 0,001$) (Tabela 2).

Na avaliação fibrose hepática por métodos não invasivos antes e após tratamento, houve redução dos valores absolutos nos escores FIB4 ($2,78 \pm 3,33$ vs $1,66 \pm 1,38$) e APRI ($1,05 \pm 1,25$ vs $0,37 \pm 0,30$), ambos com $p < 0,001$. Foi observada, uma redução da rigidez hepática avaliada pela elastografia (kPa) ($10,93 \pm 11,70$ vs $8,94 \pm 5,36$; $p = 0,006$) (Tabela 3).

Em uma análise incluindo somente pacientes (n=26) com avaliação por ETH nos dois momentos - pré e pós-tratamento - houve redução significativa do número de indivíduos com fibrose (n=22 vs n=13; p=0,011), mais especificamente, houve redução de fibrose avançada F3 (23,1% vs 3,8%; p=0,015) e F4 (46,2% vs 23,1%; p=0,014) no pós-tratamento. Neste subgrupo, aqueles que possuíam avaliação de esteatose por CAP (n=21), não tiveram alteração significativa na distribuição do grau esteatose (pré vs pós: S0: 52,4% vs 33,3%/ S1: 33,3% vs 28,6%/ S2 4,8% vs 23,8%/ S3 9,5% vs 14,3). (Tabela 4). Neste mesmo subgrupo, a presença ou ausência de esteatose não se relacionou aos níveis de glicemia, insulina, HbA1C e HOMA-IR no pré-tratamento ($88,4 \pm 12,0$ vs $94,3 \pm 12,1$; $19,5 \pm 12,8$ vs $12,4 \pm 6,7$; $5,48 \pm 0,31$ vs $5,59 \pm 0,38$; $4,07 \pm 2,43$ vs $2,90 \pm 1,65$). Os níveis de glicemia, insulina, HbA1C e HOMA-IR não se alteraram com o tratamento. No pós-tratamento, o nível de glicemia foi maior nos pacientes com esteatose ($101,8 \pm 28,6$ vs $87,6 \pm 8,1$; p=0,039) (Tabela 5).

Houve correlação positiva pré-tratamento entre o grau de fibrose avaliado pela elastografia representados em kPa e o FIB4 (r=0,319, p=0,004) (Figura 1a), o APRI (r=0,287, p=0,010) (Figura 2a) e o escore NAFLD (r=0,275, p=0,016) (Figura 3). No pós-tratamento, não foi significativo a correlação do FIB4 e do APRI com avaliação por elastografia (Figura 1b e 2b).

Tabela 1. Caracterização da amostra pré-tratamento.

Características	N válido	Estatísticas
Sexo	97	
Masculino		50 (51,5%)
Idade (anos)	97	57,9 ± 13,3
IMC (kg/m ²)	88	26,7 ± 4,9
Genótipo	97	
1		15 (15,5%)
1A		22 (22,7%)
1B		42 (43,3%)
1A/1B		5 (5,2%)
2B		1 (1%)
3		4 (4,1%)
3A		6 (6,2%)
4		2 (2,1%)
HCV-RNA (UI/ml)	96	2.192.797 ± 4.280.313
Obesidade	88	17 (19,3%)
Sobrepeso	88	34 (38,6%)
Hipertensão arterial	84	42 (50%)
Pré-diabetes	96	42 (43,8%)
Diabetes	96	12 (12,5%)
Dislipidemia	93	36 (38,7%)
Síndrome metabólica	78	17 (21,8%)
NAFLD Score	75	-1,28 ± 1,68

IMC - índice de massa corporal; NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Tabela 2. Comparação do perfil metabólico de pacientes com hepatite C antes e após o tratamento.

Variáveis	Pré-tratamento	Pós-tratamento	P-valor
Glicemia	99,0 ± 21,9	96,4 ± 18,9	0,082 ^W
HBA1C	5,50 ± 0,62	5,32 ± 0,98	0,365 ^W
Insulina	15,18 ± 12,62	14,46 ± 8,52	0,765 ^W
HOMA-IR	3,69 ± 3,28	3,56 ± 2,18	0,331 ^W
Colesterol total	162 ± 30,8	188,3 ± 49,6	<0,001 ^W
HDL	50,8 ± 15,9	50,5 ± 13,8	0,601 ^W
LDL	92,6 ± 26,7	114,9 ± 41,5	<0,001 ^W
TGD	94,4 ± 46,8	111,9 ± 62,7	0,047 ^W
GGT	72,3 ± 69,5	30,4 ± 26,5	<0,001 ^W
AST	56,3 ± 37,1	23,3 ± 7,9	<0,001 ^W
ALT	69,9 ± 50,5	22,0 ± 10,3	<0,001 ^W

^W Teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

HBA1C – hemoglobina glicada; ; HDL – high density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein; TGD – triglicéride GGT – gama glutamil transferase; AST - aspartato aminotransferase; ALT - alanina aminotransferase

Tabela 3. Comparação do grau de fibrose e esteatose de pacientes com hepatite C antes e após o tratamento.

Variáveis	Pré-tratamento	Pós-tratamento	P-valor
FIBROSE (kPa)	10,93 ± 11,70	8,94 ± 5,36	0,006 ^W
FIB4	2,78 ± 3,33	1,66 ± 1,38	<0,001 ^W
APRI	1,05 ± 1,25	0,37 ± 0,30	<0,001 ^W
CAP	207 ± 44,47	234,7 ± 51,01	0,098 ^T

^W Teste de Wilcoxon para amostras pareadas; ^T teste t-Student para amostras pareadas.

kPa -kiloPascals; FIB4 - The Fibrosis-4 (FIB-4) Index; APRI - AST to Platelet Ratio Index; CAP – coeficiente de atenuação

Tabela 4. Estratificação dos níveis de esteatose e fibrose de pacientes com hepatite C antes e após o tratamento.

Variáveis	Pré-tratamento	Pós-tratamento	P-valor
Esteatose (n=21)	N=10	N=14	0,215
S0	11 (52,4%)	7 (33,3%)	-
S1	7 (33,3%)	6 (28,6%)	0,686
S2	1 (4,8%)	5 (23,8%)	0,085
S3	2 (9,5%)	3 (14,3%)	0,407
Fibrose (n=26)	N=22	N=13	0,011
F0-F1	4 (15,4%)	13 (50%)	-
F2	4 (15,4%)	6 (23,1%)	0,370
F3	6 (23,1%)	1 (3,8%)	0,015
F4	12 (46,2%)	6 (23,1%)	0,014

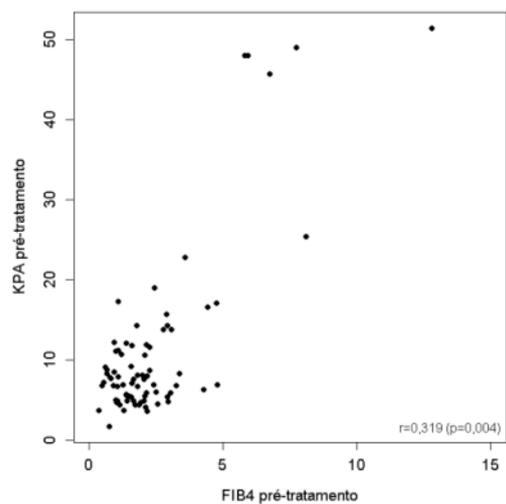
Os p-valores referem-se ao modelo logístico binário. Somente pacientes com respostas nos dois momentos

Tabela 5. Relação entre o grau de esteatose e as variáveis glicemia, insulina e HOMA-IR antes e após o tratamento com agentes antivirais diretos.

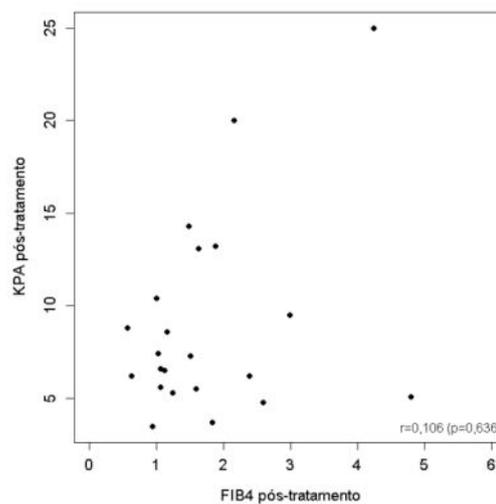
Variáveis	Pré-tratamento	Pós-tratamento	P-valor ²
Glicemia			
Com esteatose	88,4 ± 12,0	101,8 ± 28,7	0,587
Sem esteatose	94,4 ± 12,1	87,57 ± 8,1	-
<i>P-valor</i> ¹	0,323	0,039	
Insulina			
Com esteatose	19,5 ± 12,8	16,6 ± 9,1	0,906
Sem esteatose	12,4 ± 6,7	11,0 ± 6,1	-
<i>P-valor</i> ¹	0,351	0,154	
HBA1C			
Com esteatose	5,48 ± 0,31	5,34 ± 1,57	0,755
Sem esteatose	5,59 ± 0,38	5,4 ± 0,23	-
<i>P-valor</i> ¹	0,476	0,415	
HOMA-IR			
Com esteatose	4,07 ± 2,43	4,16 ± 2,08	0,946
Sem esteatose	2,90 ± 1,65	2,35 ± 1,35	-
<i>P-valor</i> ¹	0,424	0,058	

Somente pacientes que com respostas nos dois momentos.

Os p-valores¹ referem-se a comparação com e sem esteatose (teste de Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes), e os p-valores² à comparação pré e pós tratamento (teste de Wilcoxon para amostras pareadas).

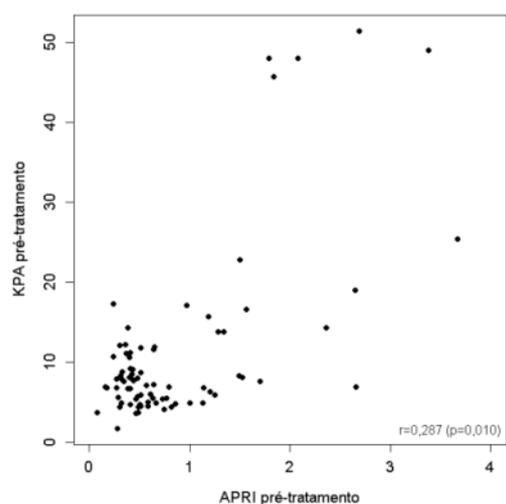


(a)

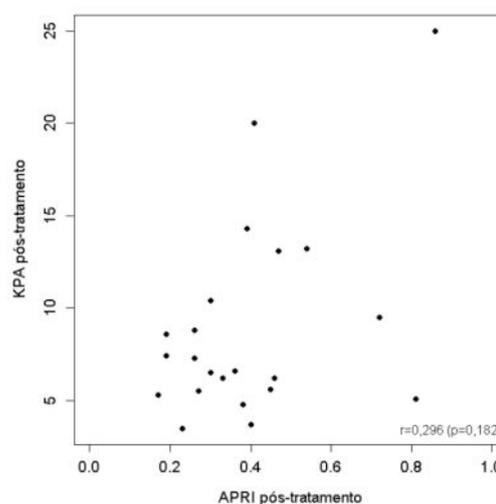


(b)

Figura 1. Correlação entre FIB4 e KPA (a) pré-tratamento e (b) pós-tratamento. O r indica o coeficiente de correlação de Spearman.



(a)



(b)

Figura 2. Correlação entre APRI e KPA (a) pré-tratamento e (b) pós-tratamento. O r indica o coeficiente de correlação de Spearman.

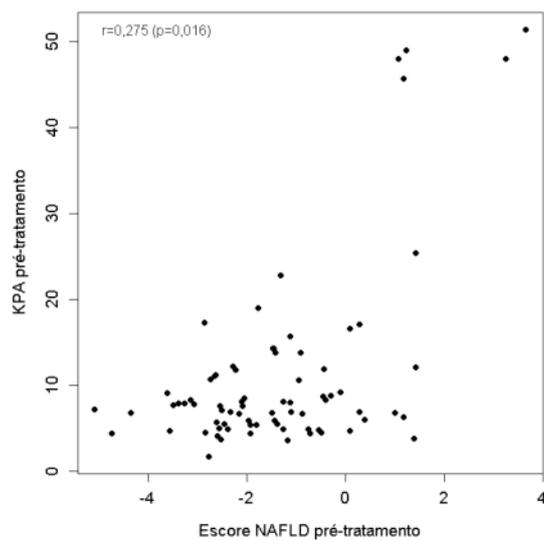


Figura 3. Correlação entre o escore NAFLD e KPA pré-tratamento. O r indica o coeficiente de correlação de Spearman.

7 DISCUSSÃO

A distribuição dos dados demográficos basais do nosso estudo, como idade, sexo e genótipo, demonstram uma seleção de amostra ao acaso, que se assemelha aos padrões de população descritos na literatura, como no estudo de Benzaken et al. (86) realizado para estimar a atual população brasileira infectada por HCV, ou em estudos europeus, como a revisão de Messina et al. (55) (6) e a coorte de Weidner et al. (69), apresentando pacientes com uma média de idade de $58,4 \pm 13,7$ e a maior prevalência do genótipo 1, 85,4% de todos os casos, e do subtipo 1B, porém com distribuição diferente nos outros genótipos, possivelmente pelo número amostral reduzido de nossa pesquisa.

Hedenstierna et al. (87) descreveu que os entre principais fatores de risco para persistência de fibrose avançada após RVS estava no IMC elevado, estar acima do peso serve como fator de risco independente para esteatose hepática em pacientes com HCC, assim como para aumento de progressão para fibrose (91). Em nossa coorte o IMC médio foi de $26,6 \pm 4,9$ kg/m², estando em consonância com dados disponível na literatura (6, 69, 88, 89), sendo que, 57,9% dos pacientes apresentavam peso acima do ideal (19,3% obesidade e 38,6% sobrepeso); número reduzido frente aos dados de outros estudos como de Albert et al. (90), onde dos mais de 11.000 pacientes (96,2% homens) em início de terapia, 78,0% dos pacientes apresentavam excesso de peso (36,8% obesidade e 41,3% sobrepeso), e no estudo de Hu et al. (91), com 39,7% dos pacientes com sobrepeso e 37,8% com obesidade.

O número aparentemente elevado hipertensos em nosso estudo, 50% da amostra, é corroborado por um trabalho publicado por Awadallah et al. (92) no Egito, que revelou prevalência de hipertensão arterial significativamente maior entre os pacientes com infecção crônica pelo HCV-4 (38,8%) do que entre os controles (21,8%), especialmente entre os pacientes diabéticos, assim como Younossi et al. (22), que em sua revisão encontrou 40,0% dos pacientes com HCC eram hipertensos frente à 28,9% do grupo controle,

Os hepatócitos são cruciais para a manutenção da homeostase da glicose plasmática, o objetivo principal do nosso estudo foi investigar o impacto do tratamento com AADs e a depuração viral no perfil metabólico nos pacientes tratados. Foi observado um aumento de três vezes na prevalência de

anormalidades da glicose em pacientes com HCV em comparação com indivíduos sem HCV (93). Nossos achados em relação à prevalência de disglucemia nos pacientes em início de terapia foram elevados, quando comparados com a maior parte da literatura, sendo 43,8% pré diabéticos, frente aos 12,5% diabéticos, principalmente devido aos critérios de inclusão, como em uma das maiores revisões publicadas sobre esse assunto, com 62.354 pacientes, Iannou et al. (89) encontraram 22,0% dos pacientes com diagnóstico de diabetes, da mesma forma, em uma metanálise realizada em 2018 por Ambachew et al (94), envolvendo 14.765 pacientes, a prevalência de DM2 entre os pacientes infectados pelo HCV foi de 19,6%. Com uma maior abrangência na classificação dos pacientes, entre pré diabetes e diabetes, Yuan et al. (95) tiveram achados de 25,5%, para pré diabetes e 8,16% para DM2, da mesma forma, na revisão de Weidner et al. (69), 27,0% dos pacientes apresentavam alteração da homeostase glicêmica. Seguindo a mesma linha, o estudo com estratificação dos pacientes baseada no teste de tolerância oral à glicose realizada por Huang et al. (96), com 683 pacientes, a prevalência de normoglicemia, glicemia de jejum alterada e DM2 foi de 27,7%, 34,6% e 37,8%. A prevalência de DM também foi maior, quando comparados pacientes portadores de hepatites, em indivíduos com HCV (23,6%), do que nos portadores de HBV (9,6%), no trabalho realizado por Caronia et al. (97)

A infecção pelo HCV tem um impacto negativo no metabolismo da glicose e aumenta a RI, embora o mecanismo não seja claro, Matsui et al. (98) demonstrou in vitro que a replicação viral da hepatite C regula negativamente o fator nuclear 1α dos hepatócitos, suprimindo a expressão de GLUT2 e, portanto, reduzindo a captação celular de glicose.

Nossos dados basais relacionados à homeostase glicêmica (glicemia; HbA1c; HOMA-IR; insulina), estão comparados à literatura disponível sobre o tema (96; 99), exemplificados pelos estudos de Ikeda et al. (100), com pacientes com um HbA1c basal de 5,85% e Salomone et al. (101) onde os pacientes apresentavam uma glicemia basal $103,5 \pm 7,1$ mg/dl. Em relação aos índices de resistência insulínica, Gitto et al. (102), encontraram em uma seleção ao acaso de 100 pacientes, o HOMA-IR de 3,0, semelhante à um grupo de pacientes egípcios sem DM2, avaliados por Shehab-Eldin et al. (103), com insulina basal de $14,02 \pm 19,63$ e HOMA-IR $2,99 \pm 3,99$.

Apesar da redução não significativa nos parâmetros relacionadas dos dados metabólicos (pré vs pós: $99,0 \pm 21,9$ vs $96,39 \pm 18,95$; $5,5\% \pm 0,6$ vs $5,32 \pm 0,98$; $3,7 \pm 3,3$ vs $3,56 \pm 2,18$; $15,2 \pm 12,6$ vs $14,46 \pm 8,52$), nosso estudo vai ao encontro da maioria dos trabalhos disponíveis, que evidenciaram uma melhora do perfil glicêmico nos pacientes após tratamento do HCV (89; 90; 104). Entre 2.435 pacientes, Hum et al. (68) observaram que redução na HbA1c foi maior significativamente no grupo que obteve RVS, assim como Ciancio et al. (6) que observaram, que apesar do aumento de peso, houve uma redução significativa dos valores médios de GJ e HbA1c, sendo que 20,7% dos pacientes, poderiam reduzir ou suspender sua terapia antidiabética, em comparação com o grupo controle; da mesma forma Dowood et al. (105), em um coorte de 378 pacientes, desses 77,2% obtiveram melhora do controle glicêmico após RVS. Alguns autores no entanto, não observaram melhora na avaliação glicêmica (106; 107), como Salomone et al. (101), que no seguimento de paciente italianos, não observaram variações na GJ, mas apesar disso, relatou melhora no perfil de RI. No estudo de Stine et al. (108) a presença de cirrose não foi um fator significativo para a melhora glicêmica afetada pela erradicação do HCV crônico em pacientes diabéticos, porém, na maioria dos estudos, como o trabalho de Weidner et al (68), o subgrupo de pacientes que possuíam cirrose, tiveram uma redução na melhora glicêmica. Estudo de longo prazo são necessários, pois um ponto importante levantado por Li et al. (109) seria a duração do benefício à longo prazo, já que em seu estudo, em menos de 3 anos houve uma recuperação do nível de Hba1c prévios à RVS.

Nossa única diferença significativa encontrada em relação à avaliação glicêmica, foi em um subgrupo de pacientes que possuíam avaliação de esteatose pela elastografia nos dois tempo do estudo, onde nível de glicemia foi menor nos pacientes sem esteatose no pós tratamento ($101,8 \pm 28,66$ vs $87,57 \pm 8,14$; $p=0,039$). Um importante questão relacionada ao controle glicêmico, já que em seu trabalho Bedossa et al. (110) concluíram que nos pacientes com infecção pelo HCV, aqueles que apresentavam esteatose com um padrão histológico de EHNA associado com fatores metabólicos, diferem significativamente daqueles com esteatose e HCC isoladamente, possuindo lesões histopatológicas mais avançadas.

A ligação direta entre o HCV e as lipoproteínas do hospedeiro explica a inter-relação significativa entre o HCV e o metabolismo lipídico do hospedeiro. Em nossa avaliação o aumento significativo dos níveis de CT, principalmente às custas do LDL, está de acordo com estudos clínicos como o de Meissner et al. (111), onde foi relatado uma diminuição concomitante nos TGD e no tamanho das partículas de VLDL e um aumento acentuado no LDL sérico após 24 semanas de tratamento de pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV com SOF / RBV, independentemente do resultado do tratamento.

Na avaliação do perfil lipídico pré e pós tratamento com IFN-PEG e RBV realizada por Batsaikhan et al. (112), houve diferença entre o grupo de pacientes com e sem RVS. Pacientes que atingiram a RVS apresentaram um aumento médio de $12,3 \pm 51,6$ mg/dl do nível de TGD, mas o grupo sem RVS experimentou um aumento médio de $1,2 \pm 43,0$ mg / dl. Isso pode explicar um efeito direto da depuração do HCV no metabolismo lipídico.

Apesar de termos excluídos pacientes com co-infecção (HIV/HBV), Townsend et al. (113) relataram um aumento semelhante nos níveis séricos de CT e LDL em pacientes co-infectados com HIV/HCV e HBV/HCV assim como em mono-infectados por HCV em terapia combinada de ledipasvir (LDV)/SOF.

O tempo de avaliação após o início de terapia parece ser um fator importante, já que Mauss et al. (114) relataram que o uso de regimes de AADs sem IFN aumentou os níveis de CT sem efeito sobre os TGD, seguido de um aumento nos níveis de TGD após atingir a RVS.

Um outro fator relevante a ser investigado, são alterações no perfil lipídico diferentes produzidas de acordo com o tipo de AADs, ao tratar pacientes com HCV genótipo 1, Hashimoto et al. (115) observaram um rápido aumento de LDL e CT durante os primeiros 28 dias de tratamento, que foi mais forte em pacientes que receberam LDV / SOF do que naqueles que receberam DAC / sunaprevir.

Outro achado significativamente estatístico em nossos resultado foi a redução, esperada, da enzimas hepáticas associada à RVS, semelhante à maioria dos trabalhos, como de Huynh et al. (116) onde normalização sustentada de ALT e AST foi observada em 90,8% dos pacientes nas semana 12 pós-tratamento. Porém em um estudo com 834 pacientes, Welsch et al. (117) descreveram que 35% dos pacientes apresentavam inflamação hepática

contínua, determinada por níveis elevados de aminotransferase, apesar da erradicação do HCV.

Na avaliação do grau de fibrose pela elastografia, apesar de um grau de rigidez hepática elevada ($10,93 \pm 11,70$ kPa), a redução encontrada em nosso trabalho no pós tratamento ($8,94 \pm 5,36$ kPa com $p=0,006$), está de acordo com outros estudos (118;119). Apesar de haver resposta à curto prazo, na avaliação realizada por Kobayashi et al. (120) o grau de fibrose esteve diretamente relacionado ao tempo de seguimento, com uma resposta progressiva com 12, 24 e 48 semanas após o tratamento (8.3, 7.4 e 5.3 kPa, respectivamente).

Tanto o índice FIB-4 quanto o APRI exibiram uma forte correlação com o estágio de fibrose hepática antes da terapia antiviral FIB4 ($r=0,319, p=0,004$; $r=0,287, p=0,010$; respectivamente), sem manter a mesma correlação após terapia. Estudos como de Hsu et al. (121) sugerem que as reduções rápidas observadas nos valores de APRI e FIB-4, podem resultar principalmente da melhora da necroinflamação hepática em vez de regressão de fibrose. Os resultados de estudos (122; 123) sugerem que os valores do índice não invasivo obtidos após a terapia com AADs podem não ser preditivos do estágio concomitante da fibrose, e um estudo correlativo adicional baseado em histologia é necessário para estabelecer pontos de corte ideais para prever os estágios da fibrose.

A distribuição do grau de fibrose entre os pacientes avaliados antes do início do tratamento (F0-F1 15,4%, F2 15,4%, F3 23,1% e F4 46,2%) em nosso estudo, foi semelhante à um estudo brasileiro de Castelo et al. (124), envolvendo 313 acompanhados no sistema público de saúde, onde 42,8% dos pacientes que realizaram a ETH tinham cirrose. Assim com no estudo conduzido por Loo et al. (74) dos 411 pacientes avaliados no início do tratamento, 47,6% apresentaram fibrose basal de F3 a F4.

Na avaliação basal da esteatose hepática, 47,6% dos nossos pacientes apresentavam algum grau de esteatose; em comparação a revisão realizada por Hu et al (91), onde 66% dos pacientes de uma amostra selecionada possuíam algum grau de esteatose, e que esta, especialmente no estágio S2 e S3, estava independentemente associada à fibrose F3/F4.

A melhor forma de segmento desses pacientes que obtêm a RVS ainda é tema que deixa lacuna, devido à variabilidade na apresentação da doença hepática residual, seja no aspecto laboratorial como nos métodos de imagem.

Na avaliação após obtenção da RVS por elastografia transitória com CAP, a presença de esteatose significativa foi um achado em 66,7% dos pacientes, 23,1% possuíam fibrose avançada (F4), apesar de nossos dados estarem elevados quando comparados com a publicação de Nouredin et al. (31), que relataram que 47,5% dos 101 pacientes pós-RVS tinham algum grau de esteatose, destes, 6,25% apresentaram fibrose avançada. O intervalo curto entre a obtenção na RSV e avaliação pela EHT, poderia justificar essa alta prevalência, já que no estudo Hedenstierna et al. (87), com seguimento médio de 7,7 anos, a diferença de fibrose avançada entre o grupo avaliado com menos de 5 anos após a RVS e subgrupo com mais de 15 anos foi de 48% vs 9%.

Em uma metanálise realizada por Patel et al. (125) com 3659 pacientes, concluiu que a presença de RI é um fator de risco significativo para fibrose hepática em pacientes com HCV, principalmente relacionadas com genótipo 1 (RR = 1,63), da mesma forma, Pais et al. (126) em seu estudo, concluiu que HOMA-IR é um preditor independente tanto para esteatose, assim como, para fibrose no paciente com HCC.

As diretrizes atuais da Europa e dos Estados Unidos recomendam apenas acompanhamento a longo prazo em pacientes com a presença de fibrose avançada no pré-tratamento e manutenção de enzimas elevadas após tratamento.

Nos grandes centros, os pacientes tratados com esquemas de AADs podem atingir taxas de RVS que se aproximam de 99%, sendo comparável aos resultados demonstrados em ensaios clínicos controlados. No entanto, segundo Loo et al. (74) aproximadamente dois terços dos pacientes continuam a precisar de acompanhamento a longo prazo devido a doença hepática avançada, apesar da erradicação viral. Esses achados indicam a possibilidade de manutenção de outra doença hepática crônica adicional subjacente, como por exemplo, DHGNA ou doença hepática alcoólica, que podem levar a uma progressão adicional da fibrose e a um risco aumentado de CHC.

Portanto, na maioria dos casos, os pacientes não devem receber alta do atendimento de um especialista em fígado apenas porque a cura virológica foi alcançada. Até onde sabemos, faltam dados publicados de mundo real sobre esse tópico, enfatizando a necessidade de identificação de fatores de risco adicionais para seguimento da doença hepática crônica e atendimento especializado continuado pós-RVS.

A alta prevalência de alterações metabólicas como hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica em início de tratamento para hepatite C, reforça a necessidade de acompanhamento multidisciplinar deste pacientes mesmo antes do início da terapia com os AADs.

O tratamento antiviral de ação direta foi confirmado como sendo altamente eficaz em uma coorte “real” de pacientes com HCV , porém não exibiu efeitos benéficos além da eliminação viral, especialmente no metabolismo da glicose (127).

Pesquisas em andamento e estudos de acompanhamento a longo prazo são essenciais para determinar o prognóstico e estratégias de manejo e controle dos pacientes com infecção crônica pelo HCV após atingir a erradicação viral induzida pelo tratamento.

7.1 - LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações mais importantes neste estudo são o tamanho da amostra, que pode não ser capaz de refletir a incidência real das alterações metabólicas em pacientes portadores de HCV, a ausência de medidas de elastografia em todos os pacientes nos dois momentos de avaliação;

A presença de possíveis fatores de confusão, como diferenciação das análises pelo genótipo e o regime de tratamento de doenças basais utilizado pelos pacientes.

A presença de um intervalo variável (12 – 52 semanas) para a avaliação após RVS, é fator limitante importante, pois a diferença de tempo entre determinadas avaliações pode não detectar alterações metabólicas e precoces, assim como o curto período de avaliação, no máximo 52 semanas, pode não ser capaz de traduzir os possíveis benefícios hepáticos relacionados à RVS.

8 CONCLUSÃO

Neste estudo observamos que os pacientes com hepatite C já apresentavam alterações metabólicas significativas na fase pré-tratamento da doença, condição esta caracterizada principalmente pela presença de alterações do metabolismo da glicose e lipídico presente em cerca de 50% da amostra. Entretanto quando se avalia o impacto que estas alterações poderiam exercer na fase pós tratamento com antivirais diretos, os nossos dados apontam para a importância sobretudo daquelas relacionadas ao perfil lipídico.

Os nossos resultados, embora preliminares, reforçam a necessidade tanto de triagem do perfil metabólico destes pacientes na fase pré-tratamento quanto de seguimento a longo prazo, pois apesar da obtenção da resposta virológica sustentada, na maioria dos casos, com redução de enzimas hepáticas e dos escores e grau de fibrose, a permanência de alterações metabólicas glicídicas e da esteatose avaliada pelo CAP na fase pós tratamento, poderia impactar negativamente na progressão da doença hepática relacionada a fibrose na evolução destes pacientes.

9 BIBLIOGRAFIA

- 1 - Bartenschlager, R., et al. (1993). "Nonstructural protein 3 of the hepatitis C virus encodes a serine-type proteinase required for cleavage at the NS3/4 and NS4/5 junctions." Journal of virology **67**(7): 3835-3844.
- 2 - Gower E., et al. (2014) " Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection." J Hepatol. **61**:S45–57.
- 3 - Bartenschlager, R., et al. (2013). "The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection." Nature Reviews Microbiology **11**(7): 482-496.
- 4 - Blach, S., et al. (2017). "Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study." The Lancet Gastroenterology & Hepatology **2**(3): 161-176.
- 5 - Jafri, S. M. and S. C. Gordon (2018). "epidemiology of Hepatitis C." Clinical liver disease **12**(5): 140.
- 6 - Ciancio, A., et al. (2018). "Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents." Journal of medical virology **90**(2): 320-327.
- 7 - Majumdar, A., et al. (2016). "Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis." Alimentary pharmacology & therapeutics **43**(12): 1276-1292.
- 8 - Fung, J. (2015). "Era of direct acting antivirals in chronic hepatitis C: Who will benefit?." World journal of hepatology **7**(24): 2543.
- 9 - World Health Organization. (2017). "Global Hepatitis Report. ". ISBN: 978–92-4-156545-5
- 10 - Spearman, C. W., et al. (2019). "Hepatitis C." The Lancet **394**(10207): 1451-1466.
- 11- Cooke, G. S., et al. (2019). "Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission." The Lancet Gastroenterology & Hepatology **4**(2): 135-184.
- 12 - Alexander, G. J. (2000). "An association between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: What is the connection?" Annals of internal medicine **133**(8): 650-652.
- 13 - Saklayen, M., (2018). "The global epidemic of the metabolic syndrome." Current hypertension reports **20**(2) :12
- 14 - World Health Organization. (2016). "Global report on diabetes: World Health Organization."

- 15 - Pattullo, V. and J. Heathcote (2010). "Hepatitis C and diabetes: one treatment for two diseases?" Liver International **30**(3): 356-364.
- 16 - Hui, J. M., et al. (2003). "Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression." Gastroenterology **125**(6): 1695-1704.
- 17 - Allison, Michael ED, et al. (1994). "Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population." Journal of hepatology **21**.6: 1135-1139.
- 18 - Mehta, S. H., et al. (2003). "Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes." Hepatology **38**(1): 50-56.
- 19 - Chen, H., et al. (2006). "Seroprevalence of hepatitis B and C in type 2 diabetic patients." Journal of the Chinese Medical Association **69**(4): 146-152.
- 20 - Simó, R., et al. (1996). "High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients." Diabetes care **19**(9): 998-1000.
- 21 - Arase, Y., et al. (2013). "Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C." Hepatology **57**(3): 964-973.
- 22 - Younossi, Z., et al. (2013). "Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes." Alimentary pharmacology & therapeutics **37**(6): 647-652.
- 23 - Petta, S., et al. (2011). "TyG index, HOMA score and viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1." Journal of viral hepatitis **18**(7): e372-e380.
- 24 - Paziienza, V., et al. (2007). "The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms." Hepatology **45**(5): 1164-1171.
- 25- Negro, F., et al. (2015). "Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C." Gastroenterology **149**(6): 1345-1360.
- 26 - Benedict, M., & Zhang, X. (2017). "Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review." World journal of hepatology, **9**(16): 715.
- 27 - Lonardo, A, et al. (2015). "Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups." Digestive and Liver Disease **47**(12): 997-1006.
Lonardo, A., et al. (2004). "Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease." Gastroenterology **126**(2): 586-597.
- 28 - Asselah, T., et al. (2006). "Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter?." Gut **55**(1): 123-130.
- 29 - Adinolfi, L. E., et al. (2001). "Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity." Hepatology **33**(6): 1358-1364.

- 30 - Chan, A., Patel, K., & Naggie, S. (2017). "Genotype 3 infection: the last stand of hepatitis C virus." Drugs, **77**(2): 131-144.
- 31 - Nouredin, M., et al. (2018). "Fatty liver in hepatitis C patients post-sustained virological response with direct-acting antivirals." World journal of gastroenterology **24**(11): 1269.
- 32 - Abenavoli, Ludovico, et al. (2014). "Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3." World journal of gastroenterology: WJG **20**(41): 15233.
- 33 - Powell, E. E., et al. (2005). "Steatosis: co-factor in other liver diseases." Hepatology **42**(1): 5-13.
- 34 - Lonardo, A., et al. (2004). "Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease." Gastroenterology **126**(2): 586-597.
- 35 - Persico, Marcello, and Achille Iolascon. (2010). "Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases." World Journal of Gastroenterology: WJG **16**(10): 1171.
- Poordad, F., Dieterich, D. (2012). Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. Journal of viral hepatitis, **19**(7), 449-464.
- 36 - Younossi, Z. M., et al. (2016). "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes." Hepatology **64**(1): 73-84.
- 37 - Browning, Jeffrey D., et al. (2004). "Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity." Hepatology **40**(6): 1387-1395.
- 38 - Sanyal, J., et al. (2006): "Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C." Hepatology **43**(4): 682-689
- 39 - Calzadilla, L., et al. (2016). "The natural course of non-alcoholic fatty liver disease." International journal of molecular sciences **17**(5): 774.
- 40 - Angulo, P., et al. (2007). "The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD." Hepatology **45**(4): 846-854.
- 41 - Gressner, O.A., et al. (2007) "Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests." Clinica Chimica Acta **381**(2): 107-113.
- 42 - Park, G., et al. (2000). "Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis?." Journal of gastroenterology and hepatology **15**(4): 386-390.
- 43 - Papastergiou, V., et al. (2012). "Non-invasive assessment of liver fibrosis." Annals of Gastroenterology **25**(3): 218.

- 44 - Lin, Z., et al. (2011). "Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis." Hepatology **53**(3): 726-736.
- 45 - Shaheen, M., and Robert P. Myers. (2007): "Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: A systematic review." Hepatology **46**(3): 912-921.
- 46 - Lurie, Y., et al. (2015). "Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis." World journal of gastroenterology **21**(41): 11567.
- 47 - Vallet-Pichard, A., et al. (2007). "FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest." Hepatology **46**(1): 32-36
- 48 - Treeprasertsuk, S., et al. (2013). "NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients." World journal of gastroenterology **19**(8): 1219.
- 49 - Ziol, M., et al. (2005) "Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C." Hepatology **41**(1): 48-54.
- 50 - Hussain, S. M. et al. (2009). "Cirrhosis and lesion characterization at MR imaging." Radiographics **29**(6):1637-1652.
- 51 - Huwart, Laurent, et al. (2008). "Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis." Gastroenterology **135**(1): 32-40.
agnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. Gut **57**(9): 1288-1293.
- 52 - Arena, Umberto, et al. (2008). "Reliability of transient elastography for the d
- 53 - Castéra, L., et al.(2005). "Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C." Gastroenterology **128**(2): 343-350
- 54 - Ronot, M., et al. (2010). "Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT." Radiology **256**(1): 135-142.
- 55 - Messina, J. P., et al. (2015). "Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes." Hepatology **61**(1): 77-87.
- 56 - Gramenzi, A., et al. (2001). "Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis." Gut **48**(6): 843-848.
- 57 - Friedman, M., Contente, S. (2010). "Treatment of hepatitis C infections with interferon: a historical perspective." Hepatitis research and treatment, 2010.
- 58 - Strader, D., and Seeff, L., (2012). "A brief history of the treatment of viral hepatitis C." Clinical liver disease, **1**(1): 6-11.

- 59 - Di Bisceglie, M., et al. (1989). "Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C." New England Journal of Medicine **321**(22): 1506-1510.
- 60 - Reddy, K., et al. (2001). "Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon α -2a compared with interferon α -2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C." Hepatology **33**(2): 433-438.
- 61 - Poynard, Thierry, et al. (2003). "Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C." Hepatology **38**(1): 75-85.
- 62 - Rong, L., and Alan, S. (2010). "Treatment of hepatitis C virus infection with interferon and small molecule direct antivirals: viral kinetics and modeling." Critical Reviews in Immunology **30**(2)
- 63 - Poordad F. and Dieterich D. (2012). "Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents." J Viral Hepat.; **19**(7):449-464.
- 64 - Feeney, E., and Chung, T. (2014). "Antiviral treatment of hepatitis C." Bmj, **349**, g3308.
- 65 - Afdhal, N., et al. (2014). "Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection." New England Journal of Medicine **370**(16): 1483-1493.
- 66 - Bryan-Marrugo, O., et al. (2015). "History and progress of antiviral drugs: from acyclovir to direct-acting antiviral agents (DAAs) for Hepatitis C." Medicina universitaria **17**(68): 165-174
- 67 - Arase, Y., et al. (2009). "Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C." Hepatology **49**(3): 739-744.
- 68 - Hum, J., et al. (2017). "Improvement in glycemic control of type 2 diabetes after successful treatment of hepatitis C virus." Diabetes care **40**(9): 1173-1180.
- 69 - Weidner, P., et al. (2018). "Impact of direct acting antiviral (DAA) treatment on glucose metabolism and reduction of pre-diabetes in patients with chronic hepatitis C." Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases **27**(3).
- 70 - Pavone, P., et al. (2016). "Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents." Clinical Microbiology and Infection **22**(5): 462. e461-462. e463.
- 71 - Dong, Tien S., et al. (2018). "Metabolic syndrome does not affect sustained virologic response of direct-acting antivirals while hepatitis C clearance improves hemoglobin A1c." World journal of hepatology **10**(9): 612.
- 72 - Wong, R. J., et al. (2015). "Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States." Gastroenterology **148**(3): 547-555.

73 - Kobayashi, N., et al. (2018). "Changes in liver stiffness and steatosis among patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response." European journal of gastroenterology & hepatology, **30**(5), 546-551.

74 - Tada, Toshifumi, et al. (2017) "Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response." Journal of gastroenterology and hepatology **32.12**: 1982-1988.

75 - Loo, Nicole, et al. (2019). "Real-world observational experience with direct-acting antivirals for hepatitis C: baseline resistance, efficacy, and need for long-term surveillance." Medicine **98**(26)

76 - Sberna, A., et al. (2018). "European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes." Diabetic Medicine **35**(3): 368-375.

77 - Sociedade Brasileira de Diabetes (2019) "Conduta Terapêutica no diabetes tipo 2: Algoritmo SBD 2019"

78- Cefalu, T., et al. (2019). "Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019." Diabetes Care **42**:S13-S28

79 - Matthews, D. ., et al. (1985). "Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man." Diabetologia **28**(7): 412-419.

80 - Arnett, K., et al. (2019). "2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines." Journal of the American College of Cardiology **74**(10): e177-e232.

81 - Alberti, K., and Paul Z., (1998). "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation." Diabetic medicine **15**(7): 539-553.

82 - Faludi, A., et al. (2017). "Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose-(2017)." Arquivos brasileiros de cardiologia **109**(2): 1-76

83 - de Lédighen, Victor, et al.(2012). "Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography." Liver International **32**(6): 911-918.

84 - Wai, C., et al. (2003)"A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C." Hepatology **38**(2): 518-526.

- 85 - Sterling, R., et al. (2006). "Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection." Hepatology 43(6): 1317-1325.
- 86 - Benzaken, A. et al. (2019). "Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach." The Brazilian Journal of Infectious Diseases
- 87 - Hedenstierna, M., et al. (2018). "Cirrhosis, high age and high body mass index are risk factors for persisting advanced fibrosis after sustained virological response in chronic hepatitis C." Journal of viral hepatitis 25.(7):
- 88 - El Kassas, Mohamed, et al. (2019). "A significant upsurge of body mass index in patients with chronic hepatitis C successfully treated with direct-acting antiviral regimens." The Turkish Journal of Gastroenterology 30(8): 708.
- 89- Ioannou, G., et al. (2018). "HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma." Journal of hepatology 68(1):25-32.
- 90- Do, Albert, et al. (2020). "Excess Weight Gain After Cure of Hepatitis C Infection with Direct-Acting Antivirals." Journal of General Internal Medicine
- 91 - Hu, K., et al. (2004). "Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States." Journal of hepatology 40(1):147-154.
- 92 - Awadallah, H., et al. (2017) "The Association Between Systemic Hypertension and Chronic HCV-4 Infection." Cardiology and Cardiovascular Research 1(2): 32
- 93 - Lecube, A., et al. (2004). "High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury." Diabetes Care 27(5):1171-1175
- 94 - Ambachew, S., et al. (2018): "Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus among Hepatitis C Virus-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis." International Journal of Diabetes and Metabolism 21(1-4): 29-37.
- 95 - Yuan, M., et al. (2020). "Hepatitis c Virus clearance with Glucose improvement and factors Affecting the Glucose Control in chronic Hepatitis c patients." Scientific reports 10(1): 1-10
- 96 - Huang, J., et al. (2008). "Reappraisal of the characteristics of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection." American Journal of Gastroenterology 103(8): 1933-1940
- 97 - Caronia, S., et al.(1999). "Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection." Hepatology 30(4): 1059-1063

- 98 - Matsui, C., et al. (2012). "Hepatitis C virus infection suppresses GLUT2 gene expression via downregulation of hepatocyte nuclear factor 1 α ." Journal of virology **86**(23): 12903-12911.
- 99 - Qing, S, et al. (2015). "Improvement of glucose and lipid metabolism with pegylated interferon- α plus ribavirin therapy in Chinese patients chronically infected with genotype 1b hepatitis C virus." Annals of Saudi medicine **35**(4): 293-297
- 100 - Ikeda, A. et al. (2017). "Hepatitis C treatment with sofosbuvir and ledipasvir accompanied by immediate improvement in hemoglobin A1C." Digestion **96**(4):228-230.
- 101 - Salomone, F., et al. (2018). "Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents improves glucose tolerance and reduces post-load insulin resistance in nondiabetic patients with genotype 1." Liver International **38**(7): 1206-1211.
- 102 - Gitto, S., et al. (2018). "Worsening of serum lipid profile after direct acting antiviral treatment." Annals of hepatology **17**(1): 64-75
- 103 - Shehab-Eldin, W., et al. (2017). " The Effect of Hepatitis C Virus Eradication with New Direct Acting Antivirals on Glucose Homeostasis in Non-Diabetic Egyptian Patients ." Journal of Diabetes and Metabolism **27**(71): 53-56
- 104 - Mada, K., et al. (2020). "Impact of Treatment with Direct Acting Antiviral Drugs on Glycemic Control in Patients with Hepatitis C and Diabetes Mellitus." International Journal of Hepatology 2020
- 105- Dawood, A., et al., (2017). "Factors associated with improved glycemic control by direct-acting antiviral agent treatment in Egyptian type 2 diabetes mellitus patients with chronic hepatitis C genotype 4." Diabetes & metabolism journal **41**(4): 316-321.
- 106 - Huang, J., et al. (2017). "The outcomes of glucose abnormalities in chronic hepatitis C patients receiving interferon-free direct antiviral agents." The Kaohsiung journal of medical sciences **33**(11): 567-571.
- 107 - Chaudhury, C., et al. (2018). "No improvement in hemoglobin A1c following hepatitis C viral clearance in patients with and without HIV." The Journal of infectious diseases **217**(1): 47-50.
- 108 - Stine, G., et al. (2017). "Effect of treatment with direct acting antiviral on glycemic control in patients with diabetes mellitus and chronic hepatitis C." Annals of hepatology **16**(2): 215-220
- 109 - Li, J., et al. "Sustained virological response does not improve long-term glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic hepatitis C." Liver international **39**.6 (2019): 1027-1032.
- 110 - Bedossa, P., et al. (2007). "Evidence for a role of nonalcoholic steatohepatitis in hepatitis C: a prospective study." Hepatology **46**(2): 380-387.

- 111 - Meissner, G., et al. (2015) "Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1–infected patients." Hepatology **61**(3): 790-801.
- 112 - Batsaikhan, B., et al. (2018) "The effect of antiviral therapy on serum lipid profiles in chronic hepatitis C." Oncotarget **9**(30): 21313
- 113 - Townsend, K., et al. (2016) "Interferon-free treatment of hepatitis C virus in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects results in increased serum low-density lipoprotein concentration." AIDS research and human retroviruses **32**(5): 456-462.
- 114 - Mauss, S., et al. (2017) "Short communication Effect of antiviral therapy for HCV on lipid levels." Antiviral therapy **22**: 81-88.
- 115 - Hashimoto, S., et al. (2016) "Rapid increase in serum low-density lipoprotein cholesterol concentration during hepatitis C interferon-free treatment." PloS one **11**(9): e0163644.
- 116 - Huynh, T., et al. (2018). "Hepatitis C Virus Clearance by Direct-acting Antiviral Results in Rapid Resolution of Hepatocytic Injury as Indicated by Both Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase Normalization." Journal of clinical and translational hepatology **6**(3): 258
- 117 - Welsch, C., et al. (2017) "Ongoing liver inflammation in patients with chronic hepatitis C and sustained virological response." PLoS One **12**(2): e0171755.
- 118 - Shimizu, K., et al. (2018). "Eradication of hepatitis C virus is associated with the attenuation of steatosis as evaluated using a controlled attenuation parameter." Scientific reports **8**(1): 7845.
- 119 - Lybeck, C., et al. (2019). "Long-term follow-up after cure from chronic hepatitis C virus infection shows occult hepatitis and a risk of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients." European journal of gastroenterology & hepatology **31**(4): 506
- 120 - Kobayashi, Natsuko, et al. (2018). "Changes in liver stiffness and steatosis among patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response." European journal of gastroenterology & hepatology **30**(5): 546-551.
- 121 - Hsu, Wei-Fan, et al. (2019). "Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents." BMC gastroenterology **19**(1): 63.
- 122 - Sterling, R., et al. (2006). "Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection." Hepatology **43**(6): 1317-1325
- 123 - Li, J., et al. (2014). "The validity of serum markers for fibrosis staging in chronic hepatitis B and C." Journal of viral hepatitis **21**(12): 930-937

124 - Castelo, A. et al. (2018). "Hepatitis C in the Brazilian public health care system: burden of disease." Arquivos de gastroenterologia **55**(4): 329-337

125 - Patel, S., et al. (2016). "Insulin resistance is associated with significant liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a systemic review and meta-analysis." Journal of clinical gastroenterology **50**(1): 80

126 - Pais, R., et al. (2015). "Prevalence of steatosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis B compared with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease." European journal of internal medicine **26**(1): 30-36.

127 - Hezode, C., et al. (2014). "Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis." Gastroenterology **1**(47):132-142.