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 do risco cardiovascular e ateromatose subclínica, pelo Escore de Framingham e Ultrassom de Carótidas, em pacientes com Hepatite pelo vírus C (HCV), acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

Marco Antônio Copello

RIO DE JANEIRO
2024

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 do risco cardiovascular e ateromatose subclínica, pelo Escore de Framingham e Ultrassom de Carótidas, em pacientes com Hepatite pelo vírus C (HCV), acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

Marco Antônio Copello

Sob a Orientação do Professor Doutor
Carlos Eduardo Brandão Mello *e coorientação do Professor Doutor*
Fabio de Souza

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Infecção HIV/Aids e Hepatites Virais na área de Hepatites

RIO DE JANEIRO
2024

C782

Copello, Marco Antônio
Avaliação do risco cardiovascular e ateromatose subclínica, pelo Escore de Framingham e Ultrassom de Carótidas, em pacientes com Hepatite pelo vírus C (HCV), acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle / Marco Antônio Copello. -- Rio de Janeiro, 2024.
133 f.

Orientador: Carlos Eduardo Brandão Mello.
Coorientador: Fabio de Souza.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2024.

1. HCV. 2. Risco cardiovascular. 3. Escore de Framingham. I. Mello, Carlos Eduardo Brandão, orient. II. Souza, Fabio de, 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

Marco Antônio Copello

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em **Infecção HIV/Aids e Hepatites Virais**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 16/04/2024.

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

Prof. Dr. Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi
Universidade Federal Fluminense - UFF

Prof. Dr. Julio Cesar Tolentino Junior
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Eduardo Marinho Tassi
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO
(Suplente Externo)

Prof. Dr. Max Kopti Fakoury
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO
(Suplente Interno)

DEDICATÓRIA

Esse trabalho é dedicado à minha esposa Andrea Carla Caffaro Copello, que sempre esteve ao meu lado manifestando de forma irrestrita seu carinho, amor e parceria, sendo a pessoa mais fundamental da minha vida.

Aos meus filhos Ana Luiza Copello e Marcus Vinicius Copello, que optaram por uma trajetória profissional semelhante, talvez pelo exemplo e inspiração, mas que na verdade muito mais me ensinaram, que ao contrário ao longo da vida.

Ao meu pai Carlos Copello, que se foi durante o período da realização do mestrado, mas que é, sem dúvida, uma pessoa muito importante para que eu chegasse até esse momento.

A minha mãe Elza Narciso Copello pelo amor e dedicação a família.

Aos demais familiares e amigos que torceram para a conclusão deste projeto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me conduzido a este caminho de tanto aprendizado, crescimento pessoal e encontro com pessoas.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão, pelo exemplo, postura, disponibilidade, auxilio e ensinamentos.

Agradeço ao meu coorientador Prof. Dr. Fabio de Souza em que a ajuda se materializou em auxílio inestimável, tornando se fundamental para que concluísse esse projeto. Considero um dos ganhos indiretos do mestrado a possibilidade do convívio com esse antigo grande amigo.

A Dra. Claudia e Dr. Wilson pela amizade, ajuda e suporte na realização dos exames de ultrassonografia da amostra dos pacientes do trabalho.

A Dra. Alessandra pela ajuda em lidar com dificuldades e mostrar novos caminhos que possibilitaram a execução deste trabalho.

Ao Dr. Max, pelo estímulo e orientações iniciais, que foram importantes para os primeiros passos dessa caminhada, ao apoio e sugestões ao longo de todo processo.

A Prof Dra Fabiana Barbosa Assumpção de Souza, Coordenadora do curso do mestrado em HIV/AIDS e Hepatites virais do início dessa trajetória e a atual Cordenadora Profª. Drª. Gloria Regina M. Siqueira, meu muito obrigado pelo apoio e compreensão das dificuldades em conciliar esse projeto à vida profissional e pessoal.

A Rosangela Aparecida Gomes Martins meu agradecimento pelo suporte na análise estatística e a Luiz Eduardo da Cruz Veiga pelo dedicado trabalho de diagramação da dissertação.

Aos funcionários do ambulatório de Cardiologia, Hepatologia e Laboratório do HUGG, que sem o seu trabalho diário e dedicação ao serviço público seria impossível a assistência e realização desse tipo de estudo.

Aos pacientes que são a razão do estudo e ao mesmo tempo os maiores colaboradores para que eu pudesse concluir esse trabalho.

Ao Hospital Universitário Gaffrée Guinle, o hospital escola que me abriu as portas para realização desse estudo e concluir o sonho da realização do mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em HIV e Hepatites virais - PPGHIV/HV do HUGG pelo acolhimento ao projeto e incentivo.

A UNIRIO por ter sido minha escola de medicina e de tantos outros grandes médicos que conheço, onde pude adquirir meus primeiros conhecimentos, ter o treinamento inicial, crescer, conhecer tantas pessoas, adquirir tantas referências profissionais, me graduar e continuar nessa caminhada até os dias de hoje como funcionário médico dessa grande instituição.

“Não é o mais forte que sobrevive, nem o mais inteligente, mas o que melhor se adapta as mudanças”.

Charles Darwin
(1809 a 1882)

RESUMO

COPELLO, Marco Antônio. **Risco Cardiovascular e Ateromatose Subclínica em pacientes com HCV avaliados pelo Escore de Framingham e o Ultrassom de Carótidas**. 133p. Dissertação (Mestrado em Medicina, Ciências da Saúde). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 2023.

Introdução: Estima se que em todo mundo tenhamos 58 milhões de pessoas infectadas pelo HCV. No Brasil, o cenário é de igual relevância com 280 mil novos casos registrados em 2021. Entre as possíveis complicações extra-hepáticas descritas, encontra-se a aterosclerose, onde a infecção pelo HCV atua como fator de risco cardiovascular (CV) independente. Os escores clínicos de avaliação de risco CV podem ser insuficientes para a adequada estratificação. **Objetivo:** Avaliar o risco CV global pelo escore de Framingham (ERF) de pacientes com infecção pelo HCV. Identificar a presença de ateromatose subclínica pelo ultrassom de carótidas (USC). Avaliar preditores associados com ateromatose subclínica e concordância entre os métodos ERF e USC na amostra estudada. **Método:** Estudo observacional, transversal, que incluiu pacientes com infecção pelo HCV, com diagnóstico confirmados por teste molecular, sem coinfecção pelo HIV ou histórico de doença cardiovascular. Os pacientes foram estratificados pelo ERF em alto risco (acima de 20% em 10 anos) ou não alto risco, quando risco moderado (10-20%) ou baixo (<10%). Ateromatose subclínica foi definida pelo USC quando presença de placa e/ou espessamento médio intimal de carótida (EMIC) > percentil 75, comparado a dados populacionais estratificados por sexo, idade e etnia. Regressão logística binária foi utilizada para identificar preditores de ateromatose subclínica (variável dependente) incluindo fatores de risco tradicionais e parâmetros de quantificação de fibrose hepática (índices APRI e FIB-4). O coeficiente de Kappa foi calculado para análise de concordância entre ERF em relação à presença de ateromatose no USC definido como padrão ouro nesse estudo. **Resultados:** Um total de 75 pacientes, com média de idade 59 anos, foram incluídos no estudo; sendo 47 (62,7%) do sexo feminino, 39 (52,0%) com hipertensão arterial, 26 (34,7%) com DM; Índice APRI ≥ 0,5 foi encontrado em 37 (49,2%) e FIB-4 ≥ 1.450 em 52 (69,3%) dos pacientes; 27

indivíduos (36%) foram inicialmente classificados como alto risco CV pelo ERF; na avaliação do USC, 29 (38,6%) apresentaram placa, enquanto 50 indivíduos (66,7%) com EMIC > percentil 75 e/ou placa. Índice APRI ≥ 0,5 (OR = 3,80; p = 0,019) e DM (OR = 4,18; p = 0,031) foram associadas com EMIC e/ou presença de placa no USC. Entre os 48 pacientes inicialmente estratificados como ERF não alto risco, 29 (60,4%) tinham EMIC > percentil 75 e/ou placa, e 12 (25,0%) apresentaram placa isolada no USC. (Kappa = 0,15 e 0,37; p = 0,12 e 0,001 respectivamente). **Conclusões:** Aproximadamente um terço dos pacientes com HCV avaliados teve alto risco pelo ERF enquanto dois terços apresentaram alterações pelo USC. Presença de DM e estimativa do grau de fibrose hepática foram associadas com os achados de ateromatose pelo USC. O ERF não se correlacionou com achados do USC considerando o EMIC, porém foi associado com a presença de placa.

Palavras-chave: HCV, risco cardiovascular, escore de Framingham, placa carotídea, espessamento médio intimal de carótidas.

ABSTRACT

COPELLO, Marco Antônio. **Cardiovascular risk and subclinical atheromatosis in patients with HCV assessed by the Framingham score and carotid ultrasound**. 133p. Dissertation (Masters in Medicine, Health Sciences). Biological and Health Sciences Center, Federal University of the State of Rio de Janeiro, RJ, 2023.

Introduction: It is estimated that 58 million people worldwide are infected with the hepatitis C virus (HCV). In Brazil, the scenario is equally relevant, with 280,000 new cases registered in 2021. Among the possible extrahepatic complications described is atherosclerosis, where HCV infection acts as an independent cardiovascular (CV) risk factor. Clinical CV risk assessment scores may be insufficient for adequate stratification. **Objective:** To assess global CV risk by Framingham score (FRS) in patients with HCV infection followed by evaluation of subclinical atheromatosis by carotid ultrasound (USC). Evaluate predictors associated with subclinical atheromatosis and concordance between ERF and USC methods in the studied sample. **Method:** Observational, cross-sectional study, which included patients with HCV infection, with diagnosis confirmed by molecular test, without HIV co-infection or history of cardiovascular disease. Patients were stratified by ERF into high risk (above 20% in 10 years) or not high risk, moderate risk (10-20%) or low risk (<10%). Subclinical atheromatosis was defined by USC when the presence of plaque and/or intimal medial thickening (IMT) > 75th percentile, compared to population data stratified by sex, age and ethnicity. Binary logistic regression was used to identify predictors of subclinical atheromatosis (dependent variable) including traditional risk factors and liver fibrosis quantification parameters (APRI and FIB-4 indices). The Kappa coefficient was calculated for the analysis of agreement between ERF regarding the presence of atheromatosis in the USC defined as the gold standard in this study. **Results:** A total of 75 patients, mean age 59 years, were included in the study; 47 (62.7%) were female, 39 (52.0%) had arterial hypertension, 26 (34.7%) had DM; APRI index ≥ 0.5 was found in 37 (49.2%) and FIB-4 ≥ 1450 in 52 (69.3%) patients; 27 individuals (36%) were initially classified as high CV risk by ERF; in the USC assessment, 29 (38.6%) had plaque, while 50 individuals (66.7%) had IMT > 75th percentile and/or plaque. APRI index ≥ 0.5 (OR = 3.80; p = 0.019) and DM (OR

= 4.18; p = 0.031) were associated with IMT and/or the presence of plaque in the USC. Among the 48 patients initially stratified as non-high-risk ERF, 29 (60.4%) had IMT > 75th percentile and/or plaque, and 12 (25.0%) had isolated plaque at USC. (Kappa = 0.15 and 0.37; p = 0.12 and 0.001 respectively). **Conclusions:** Approximately one third of the evaluated patients with CVH were at high risk according to the ERF, while two thirds had alterations according to the USC. Presence of DM and estimated degree of liver fibrosis were associated with USC findings of atheromatosis. ERF did not correlate with USC findings considering IMT, but was associated with the presence of plaque.

Keywords: HCV, cardiovascular risk, Framingham score, carotid plaque, carotid intimal medial thickening.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Tratamento atual padrão para o HCV 24
Quadro 2 - Valores dos biomarcadores para estadiamento hepático 33
Quadro 3 - Critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica 46
Quadro 4 - Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020) 47
Quadro 5 - Valores referência da Diretriz de Dislipidemia (2017) 48
Quadro 6 - Critérios diagnósticos Diabetes *Mellitus* - ADA 2023 49
Quadro 7 - Estratificação pela Diretriz da SBC (2019) 51
Quadro 8 - Categoria de Risco Cardiovascular 56

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Linha de tempo - Evolução e conhecimento HCV 22
Figura 2 - Frequência dos genótipos no Brasil 23
Figura 3 - Epidemiologia global da infecção pelo HCV 25
Figura 4 - Distribuição do HCV no Brasil 26
Figura 5 - Percentual de HCV segundo fonte de infecção 2011 a 2021 27
Figura 6 - História natural da evolução do HCV 29
Figura 7 - Diagnóstico laboratorial do HCV 31
Figura 8 - Fórmula para cálculo dos escores APRI e FIB4 33
Figura 9 - Risco de doença cardiovascular na infecção por HCV 41
Figura 10 - Componentes da parede do vaso sanguíneo 62
Figura 11 - Espessamento médio-intimal e placa carotídea 62
Figura 12 - Representação gráfica do EMIC e PC 63
Figura 13 - Fluxograma do estudo 76
Gráfico 1 - Resultados do ERF 84
Gráfico 2 - Resultados do USC: EMIC e PC 85
Gráfico 3 - Resultados do EMIC 86
Gráfico 4 - Resultados de PC 86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sensibilidade e especificidade para detecção de fibrose 34

Tabela 2 - Manifestações extra hepáticas de 321 pacientes 35

Tabela 3 - ERF - Pontuação baseada pelos fatores de RC - homens 55

Tabela 4 - Risco global de 10 anos no sexo masculino 55

Tabela 5 - ERF - Pontuação baseada pelos fatores de RC - mulheres 56

Tabela 6 - ERF - Risco global de 10 anos no sexo feminino 56

Tabela 7 - Características basais da amostra estudada 79

Tabela 8 - Comparação dos grupos com ASC e sem ASC pelo USC 87

Tabela 9 - Regressão logística múltipla para a presença de ASC no USC 88

Tabela 10 - Análise de concordância para RCV alto pelo ERF em relação ao USC e PC 89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAC - *American College of Cardiology*
AAD - Antiviral de Ação Direta
AAS - Ácido Acetil Salicílico
ADA - Associação Americana de Diabetes
AHA - *American Heart Association*
AIDS - Síndrome de imunodeficiência adquirida
ALT - Alanina Aminotransferase
ANTI HCV - Anticorpo Anti Vírus C
APRI - Índice Razão AST e Plaquetas
ASC - Ateromatose sub clínica
AST - Aspartato Aminotransferase
AVC - Acidente Vascular Cerebral
BD - Bilirrubina Direta
BI - Bilirrubina Indireta
BPM - Batimentos por minuto
BRA - Bloqueador Receptor Angiotensina
BT - Bilirrubina Total
CA - Circunferência Abdominal
CAPS - *Carotid Atherosclerosis Progression Study*
CDC - Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
CHC - Carcinoma Hepatocelular
CV - Cardiovascular
DAC - Doença Arterial Coronariana
DCV - Doença Cardiovascular
DM - Diabetes *Mellitus*
DOAP - Doença Oclusiva Arterial Periférica
ECG - Eletrocardiograma
ECDC - Centro de Controle e Prevenção das Doenças da Europa
ELSA - *The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health*
EMI - Espessamento Médio Intimal
EMIC - Espessamento Médio Intimal de Carótida

ERF - Escore de Risco Framingham

EUA - Estados Unidos da América

FA - Fosfatase Alcalina

FC - Frequência Cardíaca

FIB4 - Fibrosis-4 Escore

GGT - Gama Glutamil Transpeptidase

HA - Hipertensão Arterial

Hb - Hemoglobina

HbG - Hemoglobina Glicosilada

HCV - Vírus da Hepatite C

HCV-RNA - Ácido Ribonucleico do Vírus da Hepatite C

HDL - Lipoproteína de Alta Densidade

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HUGG - Hospital Universitário Gaffrée Guinle

IAM - Infarto Agudo do Miocardia

IECA - Inibidor do Receptor de Angiotensina

IMC - Índice de Massa Corpórea

INR - Razão Normatizada Internacional

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade

MESA - *Multi Ethnic Study of Atherosclerosis*

METAVIR F3 - Fibrose Hepática

METAVIR F4 - Cirrose Hepática

MS - Ministério da Saúde

NANB - vírus não A não B

OMS - Organização Mundial de Saúde

PA - Pressão Arterial

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PC - Placa Carotídea

PCR - Proteína C Reativa

RCV - Risco Cardiovascular

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

RVS - Resposta Virológica Sustentada

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia

SCA - Síndrome Coronariana Aguda

SINAN - Sistema de Informações de Agravos de Notificação

SM - Síndrome Metabólica

TC - Tomografia Computadorizada

TG - Triglicerídeos

TGO - Transaminase Glutâmico Oxalacética

TGP - Transaminase Glutâmico Pirúvica

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

USC - Ultrassom de Carótida

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	19
2	**REVISÃO DA LITERATURA**	21
2.1	VIRUS DA HEPATITE C (HCV)	21
2.1.1	**Descoberta do vírus C**	21
2.1.2	**Características do vírus C**	22
2.1.3	**Epidemiologia**	24
2.1.4	**Formas de contágio**	26
2.1.5	**Manifestações clínicas**	28
2.1.6	**Diagnóstico laboratorial**	31
2.1.7	**Avaliação do comprometimento hepático**	32
2.2	COMPROMETIMENTO EXTRA HEPÁTICO - ATEROSCLEROSE .	34
2.2.1	**Manifestações extra hepáticas**	34
2.2.2	**HCV e comprometimento cardiovascular**	35
2.2.3	**Revisão dos estudos sobre HCV e RCV**	36
2.2.4	**HCV, resistência insulinica e diabetes *mellitus***	40
2.2.5	**Visão atual da relação HCV e aterosclerose**	42
2.3	FATORES DE RISCO CLÁSSICOS PARA A ATEROSCLEROSE	42
2.3.1	**Contextualização da doença cardiovascular**	42
2.3.2	**Condições clássicas associadas ao risco cardiovascular**	43
2.3.3	**Diretrizes de prevenção cardiovascular da SBC de 2019**	51
2.4	ESCORE DE RISCO DE FRAMINGHAM	52
2.4.1	**Framingham *Heart study***	52
2.4.2	**As limitações do ERF**	57
2.5	ULTRASOM DE CARÓTIDAS - EMIC E PLACA CAROTÍDEA	58
2.5.1	**Métodos de avaliação de risco cardiovascular (RCV**)	58
2.5.2	**Escore de cálcio coronariano (ECC)**	58
2.5.3	**Ultrassom de carótidas (USC)**	59
2.5.4	**Diretrizes do DIC da SBC de 2019**	60
2.5.5	**Os estudos sobre EMIC e PC para a estratificação do RCV**	63
3	**OBJETIVOS**	70
3.1	OBJETIVO GERAL	70
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	70
4	**MÉTODO**	71

4.1	LOCAL E DELINEAMENTO DO ESTUDO	71
4.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	71
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	72
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	72
4.5	COLETA DE DADOS	72
4.5.1	**Avaliação laboratorial**	73
4.5.2	**Determinação do Escore de Framingham**	74
4.5.3	**Ultrassom de carótidas**	74
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	77
4.6.1	**Análise descritiva**	77
4.6.2	**Análise inferencial**	77
4.7	ASPECTOS ÉTICOS	78
5	**RESULTADOS**	79
6	**DISCUSSÃO**	90
6.1	OBJETIVOS E PRINCIPAIS RESULTADOS	90
6.2	DISCUSSÃO DOS PRINCIPAIS ACHADOS	90
7	**CONCLUSÃO**	106
	REFERÊNCIAS	107
	Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	123
	Apêndice B - Ficha de Avaliação	125
	Anexo A - Aprovação do CEP-HUGG	127
	Anexo B - Tabelas utilizadas no estudo	132

1 **INTRODUÇÃO**

A hepatite pelo vírus C (HCV) é importante causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular em todo o mundo. Após a descoberta do HCV por Choo *et al.* (1989) e do melhor conhecimento das formas de contágio, em destaque o uso de hemocomponentes, tornou-se obrigatória a realização de triagem sorológica para doadores de sangue a partir de 1993, com expressiva redução nessa via de transmissão. Mesmo assim, a Hepatite C permanece, ainda, como grave problema de saúde pública no Brasil e em todo mundo (Brasil, 2019).

Estima-se que tenhamos no mundo cerca de 58 milhões de infectados e que 1,5 milhão de novas infecções ocorram a cada ano (WHO, 2022). Aproximadamente 400 mil pessoas irão a óbito anualmente por complicações desta patologia (Westbrook; Dusheiko, 2014). No Brasil, os dados de 2021 notificados no SINAN contabilizaram 279.872 casos de HCV.

Embora o comprometimento hepático, seja a manifestação de maior destaque, são bem conhecidas também as chamadas manifestações extra hepáticas (Cacoub *et al.*, 2021). Uma dessas manifestações é o desenvolvimento da aterosclerose. Esse comportamento foi motivo de intensa investigação (Aslam; Alam; Lakkis, 2010; Ishizaka; Ishizaka; Yamkado, 2014; Petta *et al.*, 2012). Considera-se que a infecção pelo HCV seja um novo fator de risco cardiovascular independente (Revuelto Artigas *et al*., 2019b). A aterosclerose ocorreria pela ação direta do vírus, invadindo o vaso sanguíneo, bem como do processo inflamatório crônico e alterações metabólicas associadas. Esses fatores agindo em conjunto acabariam promovendo aumento do risco cardiovascular e de eventos clínicos (Domont; Cacoub, 2016).

Uma questão importante é estabelecer qual a melhor forma de estratificação de risco nessa população. Avaliação levando-se em conta apenas os aspectos clínicos e laboratoriais, ou se necessitaríamos de outros métodos para melhor identificação (Ambrosino *et al.*, 2016).

Os achados no ultrassom de carótidas (USC), como a presença de PC e o EMIC com percentil mais elevado, foram definidos na literatura médica como relacionados ao diagnóstico de ateromatose subclínica e estabelecem um risco aumentado para eventos cardiovasculares e neurológicos (O'Leary *et al*., 1999). Esses achados teriam maior importância na caracterização de grupos especiais,

com maior risco potencial, como acontece nos infectados pelo HCV (Ambrosino *et al*., 2016).

Este trabalho acompanhou pacientes com HCV de um hospital universitário, descreveu os aspectos antropométricos, a presença de fatores de risco clássicos e os achados laboratoriais. Utilizou o ERF para o estadiamento de risco cardiovascular e realizou o USC para pesquisa de ateromatose subclínica. Confrontamos os resultados do ERF com os achados do USC, registramos o grau de concordância entre as duas avaliações e quanto o método de imagem acrescentou para a melhor caracterização da amostra. Avaliamos através de tratamentos estatísticos dos dados, se algum fator isolado ou associado, poderia comportar-se como elemento prognóstico para estimativa de risco.

A identificação da melhor forma de estratificação do risco CV dos pacientes HCV apresenta relevância clínica. Caracterizar se o ERF é suficiente ou se a documentação da ateromatose subclínica pelo USC mudaria significativamente o resultado foi o grande questionamento que norteou esse estudo.

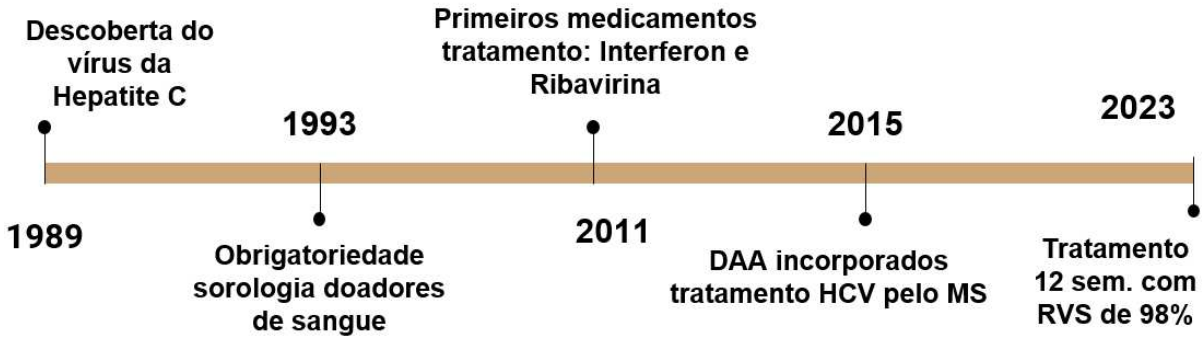
2 **REVISÃO LITERATURA**

2.1 VIRUS DA HEPATITE C (HCV)

2.1.1 **Descoberta do vírus C**

Até o final dos anos 60 e início dos anos 70, apenas eram conhecidos os vírus da Hepatite A (HAV) e Hepatite B (HBV). Todas as outras formas eram denominadas genericamente como Hepatite não-A, não-B (NANB). Destacava-se, no entanto, um tipo de hepatite crônica, vista frequentemente em pacientes receptores de hemotransfusão (Manns; Maasoumy, 2022). Em 1989, finalmente foi identificado um novo vírus por Choo e colaboradores, nos Estados Unidos da América, como sendo o responsável por aqueles quadros de Hepatite pós transfusional NANB (CHOO *et al.*, 1989). Convencionou se chamar como vírus da hepatite C, atualmente mais identificado como HCV. A partir de 1993 com a obrigatoriedade da triagem sorológica para os doadores de sangue, a transmissão por essa via parenteral se tornou muito rara, mudando consubstancialmente a epidemiologia da doença (Polaris Observatory HCV Collaborators, 2017). Atualmente o uso de drogas ilícitas injetáveis passou a ser a principal via de infecção (Paintsil *et al*., 2010). Muitas informações sobre a biologia viral, meios de transmissão, diagnóstico e tratamento foram adquiridos ao longo dessas 4 décadas desde a descrição inicial do HCV (Long *et al*., 2013). A figura 1 destaca acontecimentos marcante na história do HCV desde a descoberta até o tratamento atual com alta taxas de resposta virológica sustentada (RVS).

Figura 1 - Linha de tempo - Evolução e conhecimento HCV



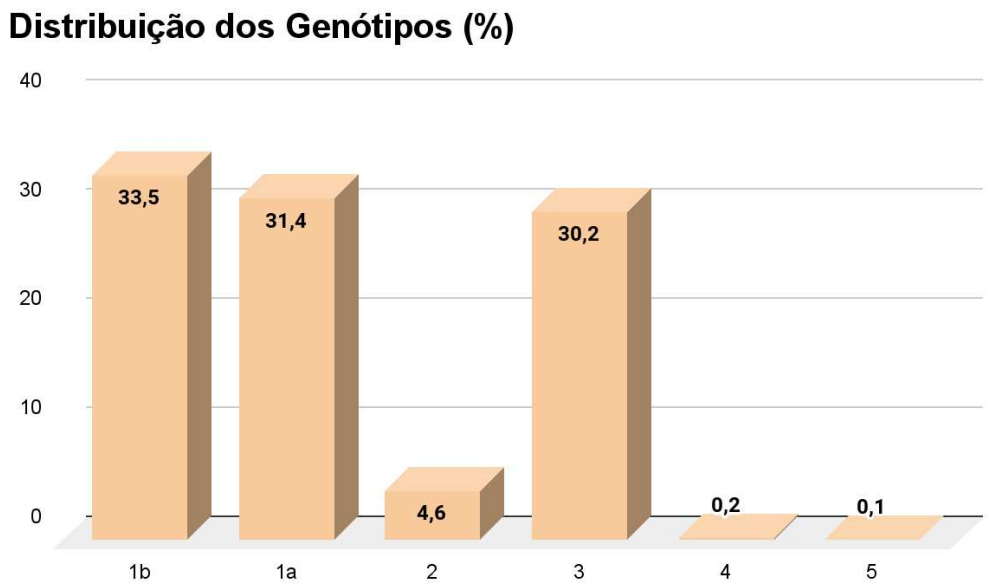
Legenda: AAD: antivirais de ação direta; RVS: resposta virológica sustentada.

Fonte: Adaptado de Campollo, Amaya e McCormick (2022).

2.1.2 **Características do vírus C**

O HCV é um virus do gênero *Hepacivirus,* da família *Flaviridae* (Thiel *et al.*, 2012) que possui 7 genótipos bem estabelecidos, com mais de 100 cepas diferentes. A partícula viral mede aproximadamente 65nm. É dotado de um envelope lipoproteico, contendo as duas glicoproteínas de envelope (E1 e E2), e um capsídeo proteico, composto pela proteína de capsídeo (C), que envolve o material genético viral (Fields; Knipe; Howley, 2007). O genoma desse vírus é constituído por uma única molécula de RNA, de polaridade positiva, com aproximadamente 9.400 nucleotídeos. Os sete genótipos principais são nomeados por números de 1 a 7 (Simmonds, 2013). Cada genótipo pode ser dividido em subtipos, que são identificados por letras (a, b, c, e assim sucessivamente). Existem 67 subtipos confirmados (Smith *et al.*, 2014). O genótipo 1 é o mais prevalente no mundo, sendo responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%) (Messina *et al.*, 2015). No Brasil, o genótipo 1 também corresponde a grande maioria dos casos totalizando 64,9%, seguido pelo genótipo 3 com 30,2%, o genótipo 2 apresenta 4,6%, os genótipos 4 e 5 apresentam valores de 0,2% e 0,1% respectivamente (Campiotto *et al.*, 2005), conforme demonstra a figura 2.

Figura 2 - Frequência dos genótipos no Brasil



Fonte: Campiotto e colaboradores (2005).

Por muitos anos, a identificação genotípica foi determinante para se estabelecer o melhor regime terapêutico. Os esquemas medicamentosos eram baseados no genótipo especifico. Com o advento dos AAD e a implementação pelo Ministério da Saúde (MS) desses fármacos no Brasil em 2015, houve a possibilidade de tratamentos, de curta duração, com poucos efeitos colaterais e mais eficazes. O chamado regime pangenotípico possibilitou maior descentralização dos cuidados ao paciente com HCV. Atualmente o tratamento padrão (Quadro 1) consiste na utilização de duas drogas que são o Sofosbuvir 400mg e o Velpatasvir 100mg (Epclusa) administradas 1 vez ao dia por 8 a 12 semanas (Brasil, 2023a) obtendo RVS de 98%.

Quadro 1 - Tratamento atual padrão para o HCV

Esquemas terapêuticos indicados para pacientes adultos e pediátricos (a partir de 12 anos) ou pesando pelo menos 30 kg, **sem tratamento prévio** com antivirais de ação direta (DAA[1]), segundo o tempo de tratamento e condição clínica.			
	Sem cirrose	**Cirrose Child A**	**Cirrose Child B ou C**
Opção terapêutica	sofosbuvir/velpatasvir por **12 semanas**	sofosbuvir/velpatasvir por **12 semanas**	sofosbuvir/velpatasvir por **24 semanas** ou sofosbuvir/velpatasvir **+ribavirina, por 12 semanas**
[1]DAA: daclatasvir, ledipasvir, velpatasvir, elbasvir, ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir, pibrentasvir, simeprevir, glecaprevir, grazoprevir, sofosbuvir.			

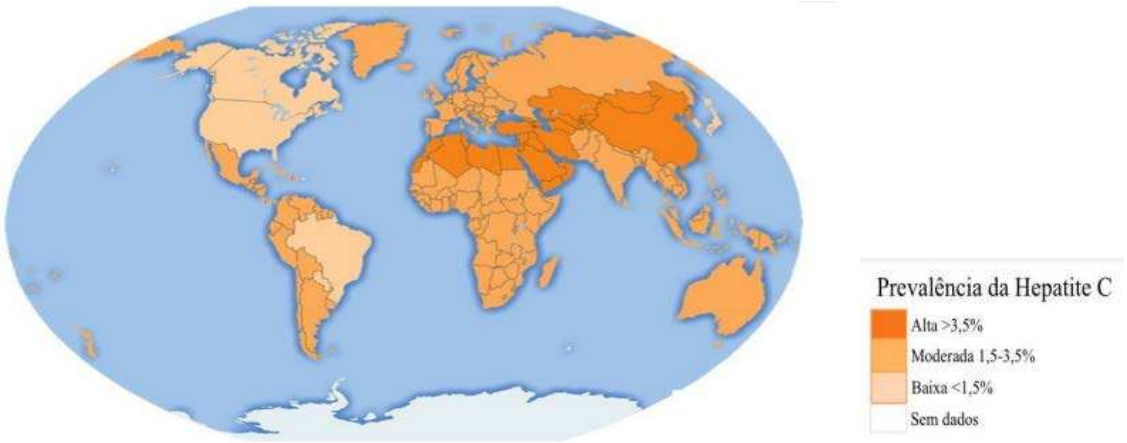
Fonte: Extraído de Brasil (2023).

Por representarem um problema de saúde pública no Brasil, as hepatites virais são agravos de notificação compulsória desde 1996. Todos os casos confirmados devem ser notificados e registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) em até sete dias (Brasil, 2017a).

2.1.3 **Epidemiologia**

Uma estimativa global da prevalência do HCV é difícil de ser estabelecida, por conta de uma grande proporção de casos não diagnosticados, subnotificações e falha de vigilância em muitas localidades. Em 2022, a OMS divulgou uma estimativa atualizada de 58 milhões de indivíduos infectados. Considera-se que ocorram 1,5 milhão de novas infecções por ano, com uma prevalência mundial de 0,7% (WHO, 2022) e com 400 mil mortes por complicações da doença em todo mundo (Pietschmann; Brown, 2019). As regiões mais acometidas e suas respectivas prevalências estimadas são: Oeste do Pacífico (0,6%), Europa (1,2%), Leste do Mediterrâneo (1,4%), Sudeste da Ásia (0,5%), África (0,7%), Américas (0,6%) (Polaris Observatory HCV Collaborators, 2022). A figura 3 ilustra a distribuição global do HCV.

Figura 3 - Epidemiologia global da infecção pelo HCV



Fonte: Adaptado de Mohd Hanafiah e colaboradores (2023).

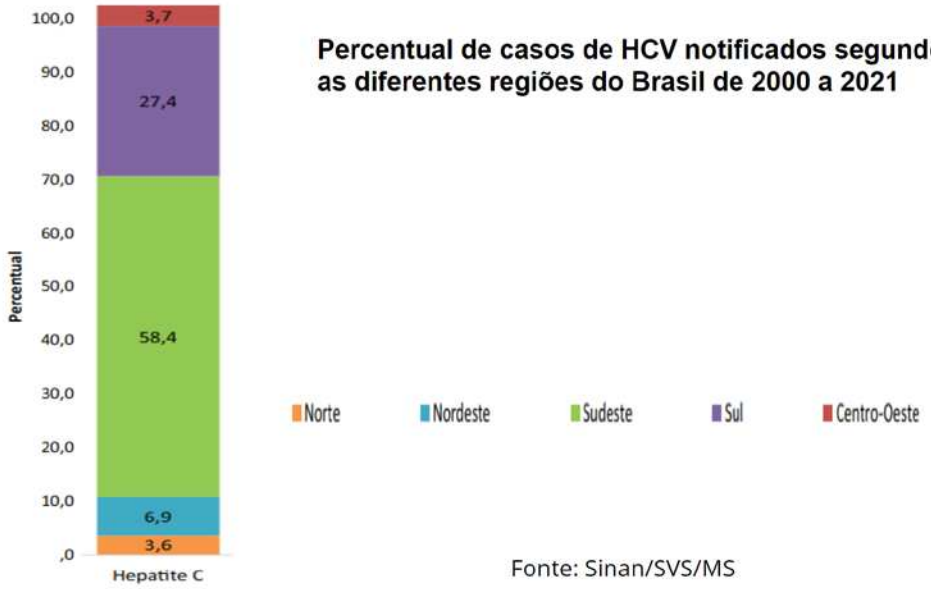
O HCV pode infectar todos os sexos, raças, faixas etárias, porém, nas últimas décadas têm se observado um aumento dos casos na população de idosos (Alves *et al.*, 2018).

De 2000 a 2021, foram notificados no Brasil 414.892 casos de hepatite C com pelo menos um dos marcadores positivo (anti-HCV ou HCV-RNA). Nesse mesmo período, os casos que possuíam ambos os marcadores, anti-HCV e HCV-RNA reagentes, somaram 198.967 casos (Brasil, 2021). A partir de 2015, o critério que passou a ser adotado para o registro de notificação dos casos, considerava suficiente a presença de apenas um tipo de teste positivo. Essa prática aumentou a sensibilidade do diagnóstico e fez haver um aumento significativo na curva de registros nesse ano, no entanto, a partir dessa data, voltou a haver uma tendência de estabilização nos números de casos. Entre os casos com anti-HCV ou HCV-RNA reagentes nesse período, a maior proporção ocorreu no Sudeste com 58,4%, seguida de 27,4% Sul, 6,9% Nordeste, 3,6% Norte e 3,7% Centro-Oeste (Brasil, 2021). Atualmente, a hepatite C apresenta queda na prevalência na população geral. O modelo matemático do MS mostrou estimativa da prevalência de 0,7% na população de 15 a 69 anos no Brasil no ano de 2017 (Benzaken *et al*., 2018). A estima geral para a população brasileira seria de 1 milhão de pessoas com HCV.

A Hepatite C é uma doença de distribuição mundial, porém sua predileção ocorre em áreas de maior pobreza com a minoria das pessoas tendo acesso a diagnóstico precoce e tratamentos efetivos. As metas da OMS que seriam de tratar 80% das pessoas com hepatite C, obter redução de novas infecções em 90% e

diminuir a mortalidade em 65% dos casos até 2030 (WHO, 2016), parecem estar distantes de se tornarem realidade. A Pandemia da Covid 19, iniciada em 2020, com seu impacto econômico e social global, afetou a atenção a diversas doenças, não sendo diferente em relação as hepatites virais, com redução do número de casos notificados, comprometendo a programação de cuidado e resultados previamente estabelecidos. A figura 4 mostra a distribuição do HCV nas diferentes regiões do Brasil.

Figura 4 - Distribuição do HCV no Brasil



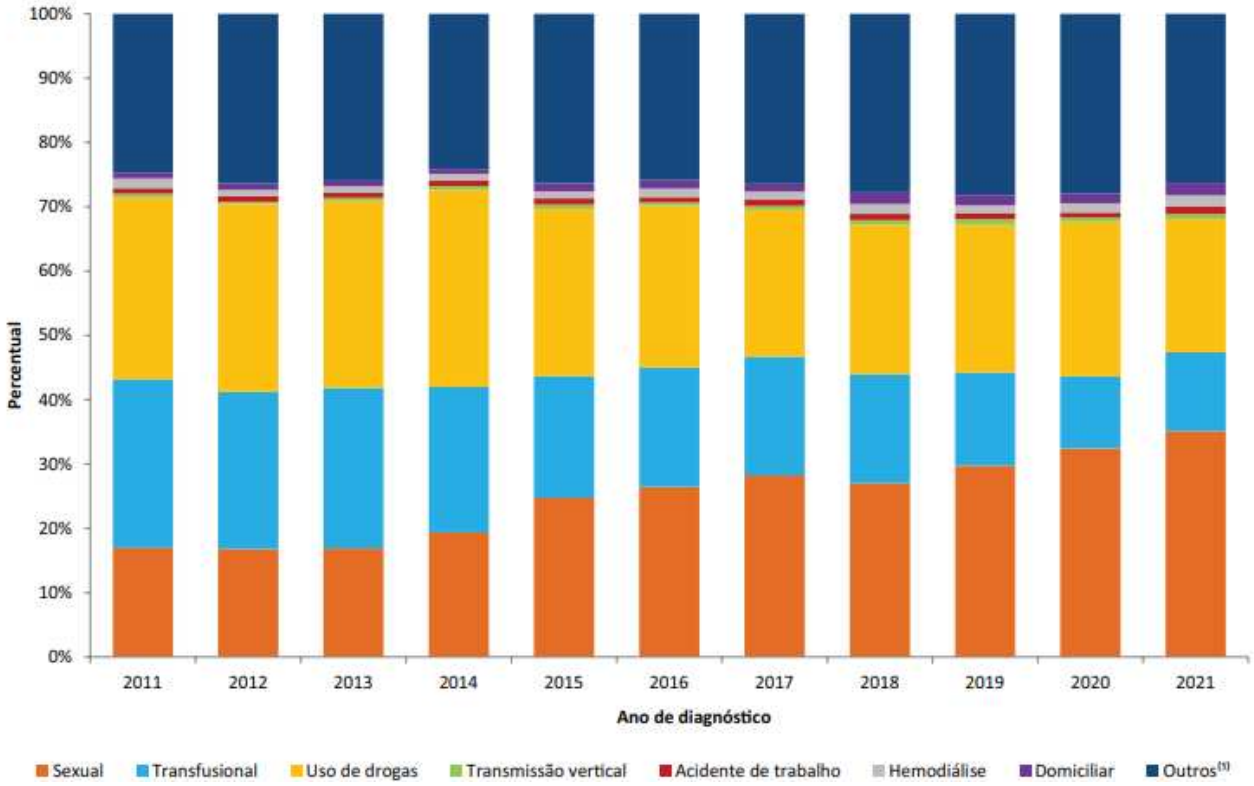
Fonte: Brasil (2022).

2.1.4 **Formas de contágio**

As principais formas de contágio conhecidas são: uso de drogas ilícitas injetáveis, procedimentos invasivos, como colocação de piercing ou tatuagem sem assepsia, instrumentação em atendimentos médicos e dentário com quebra de barreira para infecção, compartilhamento de materiais de higiene bucal, barbeador, manicure, etc. A transmissão sexual, embora infrequente, pode ocorrer e considera-se sob maior perigo a população com prática de sexo com múltiplos parceiros, sem proteção e associada a presença de lesões nos órgãos genitais. A transmissão dita vertical ocorre em 5% dos casos. Em até 43% dos pacientes infectados pelo HCV não existe uma epidemiologia bem definida (Oliver *et al.*, 2013). Dados recentes

nacionais, também apontam alta ocorrência de fonte desconhecida na população brasileira, com falta de identificação na notificação em 58,3% dos casos (Brasil, 2021). A figura 5 apresenta o levantamento dos mecanismos de infecção num período de 10 anos.

Figura 5 - Percentual de HCV segundo fonte de infecção 2011 a 2021



Fonte: Brasil (2021).

Alguns grupos de maior risco de exposição ao HCV devem ter a suspeição diagnóstica aumentada e, por conseguinte, a testagem realizada com prioridade. (Brasil, 2018a). A OMS estima que 23% das novas infecções e 33% das mortes pelo HCV são atribuíveis à injeção de drogas com equipamento não esterilizado. A maioria dos novos casos diagnosticados nos paises desenvolvidos são de usuários de droga ilícitas injetáveis (Westbrook; Dusheiko, 2014) e homens que fazem sexo com homens, apresentando um percentual de coinfecção com HIV em torno de 10% (Van de Laar *et al*., 2010). O uso de drogas ilícitas no Brasil foi responsável por 27,1% dos casos de fonte conhecida em 2021 e a via sexual, que vem aumentando a cada ano, por 21,6%. A coinfecção de HCV e HIV no Brasil foi de 7,6%, no mesmo periodo (Brasil, 2022).

2.1.5 **Manifestações clínicas**

Os sintomas da infecção pelo HCV estão presentes na minoria de casos (20% a 30%) e geralmente são inespecíficos (Westbrook; Dusheiko, 2014). A estimativa de que até 80% dos casos sejam assintomáticos, cria um primeiro problema, que é a dificuldade e retardo no diagnóstico. A persistência da infecção do HCV pode estar relacionada à grande variabilidade genética do vírus, que permitiria o escape do sistema imune. A via de contaminação também parece ser um fator importante para definir a história natural da doença. Pacientes infectados por transfusão sanguínea evoluiriam mais frequentemente para as formas crônicas da doença do que por outras vias. A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo HCV, ocorre em 15% a 40% dos casos (Westbrook; Dusheiko, 2014).

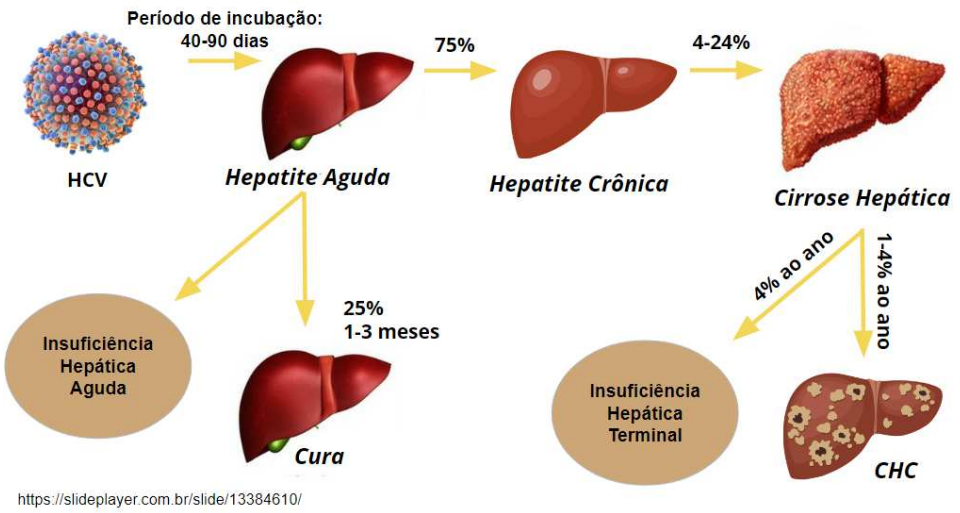
O HCV pode produzir agressão hepática crônica e permanente, com consequência futuras vindo a se manifestar décadas mais tarde. O HCV não costuma agredir diretamente o hepatócito. O mecanismo de lesão tecidual ocorre por conta da resposta imunológica do hospedeiro (Strauss, 2013).

A hepatite crônica pelo HCV é doença de caráter insidioso e se caracteriza por um processo inflamatório persistente. Na ausência de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, em média, 20% podem evoluir para cirrose ao longo do tempo. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1% a 5% (Westbrook; Dusheiko, 2014). O risco anual de descompensação hepática é de 3% a 6%. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito, nos 12 meses seguintes, é de 15% a 20% (Westbrook; Dusheiko, 2014). A evolução para óbito, geralmente, decorre de complicações da hepatopatia crônica, como insuficiência hepatocelular, hipertensão portal (varizes gastresofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite) e encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e desenvolvimento de CHC. A figura 6 apresenta a representação esquemática da evolução do HCV.

Os casos sintomáticos apresentam uma fase prodrômica inicial caracterizada por sinais e sintomas do tipo: náuseas, vômitos, diarreia, perda ponderal, anorexia, febre, mal estar geral, fraqueza, mialgia, artralgia, cefaleia (Westbrook; Dusheiko, 2014).

O exame físico costuma ser inespecífico, podendo ocorrer dor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia. Alterações articulares tipo artralgia ou mesmo artrite podem também estar presentes. A segunda fase da doença é marcada pelo aparecimento da icterícia, que é o aspecto mais típico e que geralmente faz pensar pela primeira vez no diagnóstico. A grande maioria de pacientes não exibirá esse achado. Após um período que não costuma ser superior há 2 meses, iniciamos a terceira fase da evolução que é chamada fase de convalescência, onde ocorrem a regressão de todos os sintomas. Nesse ponto, pode se estabelecer a completa cura ou a evolução para o processo de cronificação. Os pacientes crônicos poderão evoluir para cirrose em variado espaço de tempo. Parece que alguns aspectos se relacionam a maior rapidez de desenvolvimento de cirrose ou mesmo hepatocarcinoma. São eles a idade maior de 40 anos, sexo masculino, concomitância com HIV e/ou HBV, uso de álcool, resistência insulínica, biópsia inicial com atividade necroinflamatória mais pronunciada, outras hepatopatias associadas (Adinolfi; Rinaldi; Nevola, 2018).

Figura 6 - História natural da evolução do HCV



Legenda: HCV: vírus da hepatite C: CHC: carcinoma hepatocelular.

Fonte: Adaptado de Westbrook e Dusheiko (2014).

Nos pacientes sintomáticos, os sintomas da infecção aguda costumam ocorrer entre 4 e 12 semanas após a exposição ao HCV. A fase aguda da hepatite C pode durar até seis meses, mas sua resolução costuma acontecer até a 12ª semana (Grebely; Matthews; Dore, 2011).

A doença não é limitada ao fígado. Esses pacientes estão sujeitos a apresentar várias alterações extra-hepáticas, sendo que uma dessas formas de manifestação é a doença cardiovascular, desencadeada por um processo de aterosclerose precoce, acarretando impacto na morbimortalidade geral (Adinolfi; Rinaldi; Nevola, 2018).

Existem manifestações clínicas e laboratoriais extra-hepáticas fortemente relacionadas à hepatite C. Dentre estas, podem-se citar a crioglobulinemia, linfoma de células B, porfiria cutânea tarda, líquen plano, neuropatia e glomerulopatias. Quanto às manifestações possivelmente associadas ao HCV, são exemplos a úlcera corneana (úlcera de Mooren), doença da tireoide, fibrose pulmonar, síndrome de Sjögren, doença renal crônica, diabetes tipo II, vasculite sistêmica (poliarterite nodosa, poliangiite microscópica), artralgias, mialgias, poliartrite inflamatória, trombocitopenia autoimune e disfunção neurocognitiva, entre outras.

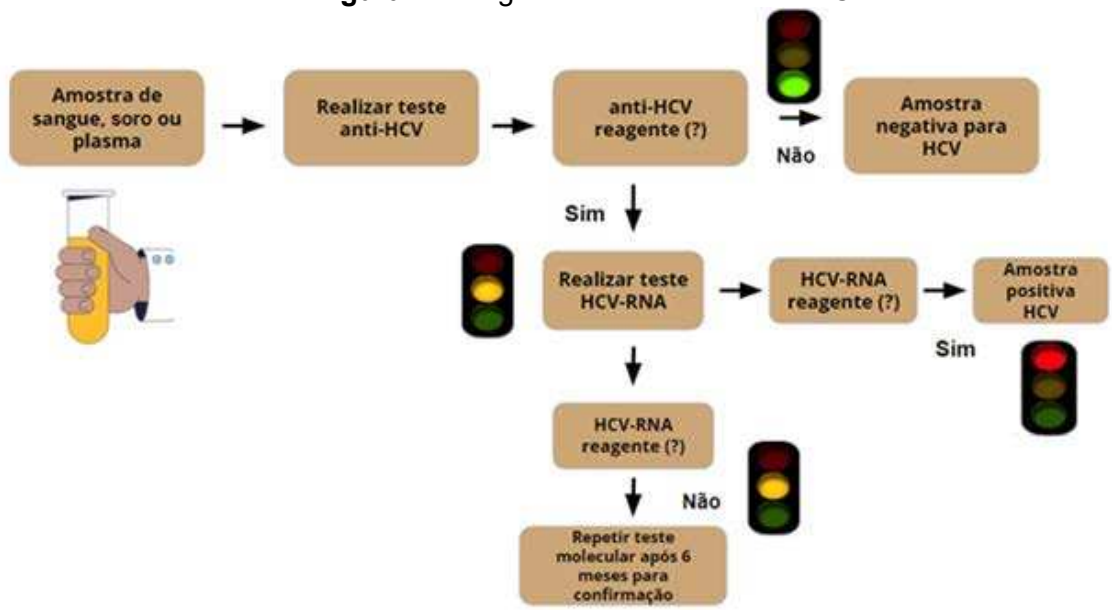
O laboratório na infecção pelo HCV costuma ser semelhante ao de uma virose comum. O hemograma exibe leucopenia, neutropenia e linfocitose, podendo estar presentes linfócitos atípicos. Na bioquímica, as transaminases se destacam como o melhor marcador bioquímico da hepatite, sendo a TGP mais fidedigna para o dano hepático do que a TGO. Os valores classicamente estarão acima de 10 vezes podendo ultrapassar até 25 vezes. O valor da transaminase não costuma se relaciona bem com prognóstico. A bilirrubina é responsável pela característica mais marcante da doença, que é a icterícia, também apresenta graus variados de elevação, podendo atingir valores superiores a 20 vezes o normal. O predomínio tende a ser de bilirrubina direta. Outros marcadores que encontram se elevados são a gama GT e fosfatase alcalina, em especial nas formas que exibem maior comprometimento colestático. Algumas alterações laboratoriais costumam ser vistas numa fase mais avançada da doença, servindo de marcadores prognóstico do estágio avançado, como é o caso da plaquetopenia, hipoalbuminemia e alteração do TAP e INR. (AASLD/IDSA, 2015; 2017; European Association for the Study of the Liver, 2017).

2.1.6 **Diagnóstico laboratorial**

O marcador sorológico inicial utilizado para o diagnóstico do HCV é o anti-HCV. Este exame pode ser realizado pela técnica de ELISA ou TESTE RÁPIDO. Um dos problemas em relação ao anti-HCV é que ele não consegue discriminar entre infecção aguda ou crônica. Tendo como primeiro exame o anti-HCV e sendo o resultado negativo, estaria excluída a infecção pelo vírus HCV ou então estaríamos na fase de janela imunológica. Em caso de positividade da amostra, há necessidade da realização de exame confirmatório para se documentar se a infecção é ativa ou curada. Nesse contexto, o próximo exame a ser feito seria a pesquisa do HCV-RNA. O resultado positivo da amostra para HCV-RNA confirma o diagnóstico de infecção aguda ou crônica pelo HCV com diferenciação pelo contexto clinico. O HCV-RNA negativo associado a anti-HCV positivo indica infecção passada, curada. A sorologia pareada por vezes pode ser útil para o melhor entendimento do tempo de doença bem como acompanhamento da evolução (Brasil, 2018a).

Nos pacientes, onde já no início, a suspeita clínica de infecção é muito forte, como por exemplo, nos acidentes ocupacionais com material biológico, é indicado a investigação do caso com a avaliação direta do HCV-RNA. A figura 7 apresenta o fluxograma para o diagnóstico laboratorial do HCV.

Figura 7 - Diagnóstico laboratorial do HCV



Legenda: Anti-HCV - anticorpo anti vírus C; HCV-RNA - RNA do vírus da hepatite C; HCV - vírus da hepatite C.

Fonte: Adaptada de Brasil (2019).

O HCV-RNA pela técnica de PCR (reação em cadeia polimerase) pode ser qualitativo, quando detecta simplesmente a presença do vírus, ou quantitativo, quando fornece a carga viral. Essa informação é bastante relevante por ajudar na caracterização de resposta terapêutica, sendo inclusive recomendada em nosso meio pelo MS para fins de acompanhamento dos casos (AASLD/IDSA HCV, 2015; 2017; European Association for the Study of the Liver, 2017).

O HCV-RNA costuma estar positivo já a partir da segunda semana de exposição viral e o anti-HCV positivo entre a quarta e oitava semana após a exposição. O pico do valor do HCV-RNA costuma coincidir com o início dos sintomas e o pico dos valores das transaminases (Brasil, 2019).

Podemos definir do ponto de vista sorológico a hepatite aguda pelo vírus C através de um anti-HCV inicial negativo e uma positivação do anti-HCV dentro do prazo de 6 meses. Outra possibilidade seria através de um anti-HCV negativo seguido por um exame de HCV RNA positivo. Em relação a Hepatite C crônica teremos a presença do anti-HCV positivo por período superior a 6 meses ou o HCV RNA positivo por mais de 6 meses (Brasil, 2019).

Após o diagnóstico de HCV, pode ser identificado o genótipo viral através de testes moleculares (Chung *et al.*, 2018). Hoje em dia, esse exame perdeu a obrigatoriedade e o status de importância do passado devido a terapia antiviral ser pangenotípica.

2.1.7 **Avaliação do comprometimento hepático**

O tratamento da hepatite C está indicado na presença da infecção aguda ou crônica pelo HCV, independentemente do estadiamento da fibrose hepática, no entanto, é fundamental saber o nível de comprometimento hepático e se o paciente já exibe um padrão de fibrose avançada (Metavir F3) ou cirrose (Metavir F4), pois a confirmação desse diagnóstico poderá afetar a condução clínica do caso. Existem várias formas de identificar e estimar o grau de comprometimento hepático. Esse estadiamento poderá ser realizado por qualquer um dos métodos disponíveis: Escores APRI ou FIB4, biópsia hepática ou elastografia hepática. Estudos demonstram que os resultados entre os diferentes métodos são comparáveis e eles apresentam um efetivo grau de concordância (Kelly *et al.*, 2018; Köksal *et al.*, 2018;

Sripongpun *et al.*, 2019). A figura 8 apresenta as fórmulas para os cálculos dos escores APRI e FIB4 e o quadro 2 demonstra os valores desses escores para o estadiamento hepático.

Figura 8 - Fórmula para cálculo dos escores APRI e FIB4

APRI: Índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas

FIB4: *Fibrosis-4*

› Para calcular o APRI:

$$APRI = \frac{\frac{Valor\ de\ AST\ (UI/L)}{Limite\ Superior\ Normal\ de\ AST\ (UI/L)}}{Contagem\ de\ Plaquetas\ (10^9)} \times 100$$

› Para calcular o FIB4:

$$FIB4 = \frac{Idade\ (anos) \times AST\ (UI/L)}{Contagem\ de\ Plaquetas\ (10^9) \times \sqrt{ALT\ (UI/L)}}$$

Legenda: AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.
Fonte: Brasil (2019).

Quadro 2 - Valores dos biomarcadores para estadiamento hepático

APRI (avaliação de fibrose hepática avançada)			
Resultado	**<0,5**	**0,5–1,49**	**≥1,5**
Interpretação	Baixa probabilidade de fibrose hepática F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de fibrose hepática F3 ou F4
APRI (avaliação de cirrose hepática)			
Resultado	**<1,0**	**1,0–1,49**	**≥2,0**
Interpretação	Baixa probabilidade de cirrose (F4)	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de cirrose (F4)
FIB-4 (avaliação de fibrose hepática avançada ou cirrose)			
Resultado	**<1,45**	**1,45–3,24**	**≥3,25**
Interpretação	Baixa probabilidade de F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de F3 ou F4

Legenda: APRI: índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas; FIB4: Fibrosis-4.
Fonte: Brasil (2019).

Devido à maior praticidade, disponibilidade e menor custo, os métodos APRI e FIB4 devem ser preferencialmente indicados para o estadiamento da doença

hepática (Brasil, 2019). Os escores APRI e FIB4 são baseados nos resultados dos biomarcadores, AST, ALT, plaquetas sendo que o escore APRI tende a ser mais específico (75 a 94%) e o escore FIB4 mais sensível (90%).

A tabela 1 apresenta uma comparação entre a elastografia hepática e os escores APRI e FIB4 em relação a sensibilidade e especificidade para detecção de fibrose hepática.

Tabela 1 - Sensibilidade e especificidade para detecção de fibrose

Teste	Fibrose	Sensibilidade	Especificidade	Ponto de corte	AUC
Fibrotest®	F4	63 - 71%	81 - 84%	0.74	0.82 - 0.87
FIB-4	F4	90%	58%	1.45 - 3.25	0.87 (0.83-0.92)
APRI	F4	77 - 48%	75 - 94%	1.0 - 2.0	0.84 (0.54-0.97)

Fonte: Adaptado de European Association for the Study of the Liver (2018).

2.2 COMPROMETIMENTO EXTRA HEPÁTICO - ATEROSCLEROSE

2.2.1 **Manifestações extra hepáticas**

A infecção pelo HCV e a consequente reação inflamatória pode relacionar-se com inúmeras condições lesivas ao organismo e entre elas o desenvolvimento da aterosclerose. Vários estudos tentaram estabelecer a relação entre aterosclerose e infecções por microorganismos, como vários vírus (Prasad *et al*., 2002), Herpes simples (Mendy; Vieira; Gasana, 2013), Clamydia pneumoniae (Jitsuiki *et al*., 2006), HIV (Ng *et al*., 2014) e o HCV (Adinolfi *et al*., 2013). Muitos desses trabalhos apresentam resultados conflitantes.

A infecção crônica pelo HCV, vírus hepatotrópico e as complicações de evolução para cirrose ou Carcinoma hepatocelular, podem estar relacionadas com até 350.000 mortes por ano em todo mundo. Paralelo a isso, o HCV é conhecido por ser o vírus associado a inúmeras manifestações extra-hepáticas. Várias dessas apresentações, como a crioglobulinemia, vasculites, linfoma não Hodgkin, doença cardiovascular, resistência insulínica, e diabetes tipo 2, podem afetar substancialmente a morbidade, qualidade de vida e mortalidade desses indivíduos (Cacoub *et al*., 2021). Estudo que acompanhou 321 infectados crônica pelo HCV demonstrou que 122 pacientes (38%) apresentaram pelo menos um tipo de

manifestações extra hepáticas ao longo de sua evolução (Cacoub *et al.*, 2000). A tabela 2 mostra os resultados parciais deste estudo.

Estudos demonstram a relação entre o tratamento do HCV e a diminuição das manifestações extra hepática (Adinolfi; Rinaldi; Nevola, 2018). O advento dos AAD e a potencial cura da grande maioria desses pacientes, tem evidenciado a diminuição dos casos de síndrome coronariana aguda (SCA), doença cardiovascular (DCV), resistência insulínica e diabetes tipo 2 (DM2), nessa população (Negro, 2014).

Tabela 2 - Manifestações extra hepáticas de 321 pacientes

Manifestações Clínicas	Pacientes c/ manifestação presente	%
Envolvimento da pele		
Púrpura	21	7%
Fenômeno de Raynaud	21	7%
Vasculites cutâneas	19	6%
Prurido	20	6%
Psoríase	06	2%
Porfiria cutânea tarda	03	1%
Líquen plano	03	1%
Pelo menos uma manifestação de pele	55	17%
Envolvimento reumatológico		
Artralgia	60	19%
Artrite	06	2%
Mialgia	31	2%
Envolvimento neurológico		
Neuropatia sensorial	28	9%
Neuropatia motora	15	5%
Miscelânia		
Síndrome SICCA (boca)	40	12%
Síndrome SICCA (olho)	32	10%
Hipertensão	32	10%
Uveítes	02	1%
Geral		
Pelo menos uma manifestação clínica geral	122	38%

Fonte: Adaptado de Cacoub e colaboradores (2000).

2.2.2 **HCV e comprometimento cardiovascular**

Vários estudos tentaram estabelecer uma relação entre a infecção pelo HCV, com o aumento da mortalidade cardiovascular, doença arterial coronariana (DAC), risco de AVC e a ocorrência de aterosclerose carotídea (Adinolfi *et al*., 2013; Butt *et al*., 2009; Lee *et al*., 2010; Pothineni *et al*., 2014). Na maioria das vezes essa relação foi positiva, embora a literatura médica tenha mostrado em alguns trabalhos

a ausência dessa correlação, tornando essa afirmativa conflitante. Atribui-se que os resultados negativos tenham ocorrido por problemas metodológicos desses trabalhos, relacionados a escolha do tipo de estudo equivocada para as conclusões extraídas, desenho de estudo não apropriado, tempo de observação curto, heterogeneidade do grupo estudado, entre outros aspectos.

Muitos mecanismos são considerados para explicar a relação entre a infecção pelo HCV e o desenvolvimento da aterosclerose, entre ele a alteração da homeostase do ferro, aumento de estresse oxidativo, indução a esteatose hepática levando ao agravamento da resistência insulínica e outras anormalidades metabólicas, ativação imunológica, reação inflamatória associado ao balanço de citoquinas (Cacoub, 2019). Há de se considerar também a invasão direta da parede arterial pelo HCV e sua replicação local (Boddi *et al.,* 2010; Fletcher *et al*., 2012), o grau de fibrose hepática presente, desbalanço da imunidade humoral e celular, hiperhomocisteinemia (Negro *et al*., 2015). Vários mediadores inflamatórios encontram-se aumentados neste contexto, entre eles a interleucina 6, fator de necrose tumoral, proteína C reativa, fibrinogênio (Oliveira *et al*., 2013). Uma vez que o indivíduo seja tratado e alcance a RVS, observa-se diminuição desses marcadores inflamatórios, bem como, identifica-se melhora da disfunção endotelial. A carga viral, o grau de esteatose e a fibrose hepática parecem se relacionar com o desenvolvimento da aterosclerose.

2.2.3 **Revisão dos estudos sobre HCV e RCV**

A doença aterosclerótica subclínica que corresponde a lesão estrutural antes da manifestação sintomática de aterosclerose vem sendo amplamente estudada em pacientes com HCV. A avaliação do EMIC, que é um método validado para detecção de aterosclerose, e que se relaciona com DAC e eventos cardiovasculares, vem sendo motivo de análise e evidenciou alteração na população dos pacientes com HCV.

Estudos japoneses do início dos anos 2000 (Ishizaka et al., 2002, 2003) já chamavam atenção para associação entre HCV e risco aumentado de aterosclerose. Os trabalhos evidenciavam que pacientes com sorologia positiva apresentavam aumento de frequência de PC e EMIC. Dois estudos italianos da época, também

mostraram que a infecção por HCV era um preditor de aumento do EMIC (Boddi *et al*., 2007; Targher *et al*., 2007).

O estudo de Adinolfi e colaboradores (2014) demonstrou que a infecção crônica pelo HCV provoca aumento de prevalência de aterosclerose carotídea e aumento do EMIC quando comparado com indivíduos normais, pacientes com HBV ou esteato hepatite não alcoólica. A infecção ativa crônica pelo HCV aparece como fator de risco independente para o desenvolvimento do AVC e aumento de risco para doença cardíaca isquêmica. O risco de evento cardiovascular é mais alto nos pacientes infectados pelo HCV que os indivíduos controle, sem infecção, independente da gravidade da doença hepática ou dos fatores de risco cardiovascular comuns. A prevalência de aterosclerose carotídea é aumentada quando da presença concomitante de HCV e esteatose, e menos frequentemente identificada quando a esteatose está ausente. Em análise multivariada, a esteatose associada ao HCV é um fator de risco independente para aterosclerose carotídea (Adinolfi *et al*., 2014). Essa tendência ao maior risco de aterosclerose ocorre mesmo com um perfil lipídico mais favorável e a menor incidência de síndrome metabólica, que é um achado comum de ocorrer nesse grupo de pacientes (Adinolfi *et al*., 2014).

Um estudo dos EUA de 2009 mostrou maior tendência de pacientes com HCV em desenvolver IC e uma maior mortalidade associada (Tsui *et al*., 2009). O marcador biológico BNP, que é utilizado para avaliação da função cardíaca e também como fator prognóstico, tende a estar aumentado nos pacientes HCV positivo em relação a população geral.

Já foram identificados receptores de HCN-RNA em células endoteliais de tecido cerebral de indivíduos infectados, assim como o vírus C já teve material genético evidenciado na placa carotídea. Esses achados sugerem que a atividade local do HCV, tem envolvimento na agressão das células da parede das artérias (Ambrosino *et al*., 2016).

A revisão sistemática realizada em 2016 (Olubamwo *et al*., 2016) em função dos resultados conflitantes da época relacionados ao risco de aterosclerose coronariana e HCV, avaliou 274 publicações e selecionou 10 estudos para realização de meta análise e identificou-se que o risco de pessoa infectada pelo HCV desenvolver DAC é 3 vezes maior que na ausência do vírus. A aterosclerose coronariana também se mostrou mais severa, concluindo que o HCV está aparentemente associado com maior risco de ocorrência de coronariopatia e,

também provavelmente com maior severidade da aterosclerose coronariana. Se também ocorre uma maior quantidade de eventos, não foi possível determinar por essa avaliação. Quando essa meta analise tem seus estudos hierarquizados e se considera maior peso aos estudos mais robustos, os resultados apontam para uma relação positiva entre presença de HCV e evento cardiológico. A concordância vista repetidamente nos trabalhos entre o maior grau de aterosclerose carotídea e a progressão da fibrose hepática nesses pacientes é uma confirmação dessa fisiopatologia compartilhada.

Outra meta análise italiana (Petta *et al.*, 2016), reunindo 22 estudos, conseguiu identificar no grupo de pacientes infectados com HCV um aumento da mortalidade de origem cardiovascular, maior número de placas carotídeas e eventos cérebro vasculares. Em relação ao resultado de eventos neurológicos, houve heterogeneidade dos achados, sendo encontrada uma maior relação quando presentes também Diabetes e HAS. Paciente com HCV positivo tiveram maior incidência de DM, resistência insulínica e esteatose hepática. Nesta revisão em relação a mortalidade cardiovascular, 2 entre 3 estudos mostraram significativo aumento no grupo HCV. De 9 estudos, 8 se relacionaram com maior número de placa carotídea nos pacientes com HCV. Em relação a eventos cérebro vasculares, 5 entre 8 estudos evidenciaram aumento na incidência do grupo de HCV. A conclusão da meta analise mostrou um nítido aumento da mortalidade cardiovascular relacionada a presença do HCV, aumento em 2 vezes a chance de identificação de placa carotídea e de EMIC no grupo HCV positivo. Esse risco cardiovascular encontra se aumentado principalmente quando associado aos fatores de risco HAS, DM e tabagismo (Petta *et al.*, 2016).

A revisão realizada por Ambrosino também confirmou esses achados. O pesquisador selecionou 27 artigos totalizando avaliação de 297.613 pacientes HCV positivos contra 557.814 pacientes controle HCV negativos. Ele concluiu que o grupo com HCV experimentou risco aumentado de doença cardiovascular e esses achados apontam para a necessidade de estratégias preventivas específicas para esse grupo de pacientes, como por exemplo, a avaliação seriada pelo USC do EMIC nessa população. A presença de cirrose hepática, estabelece um risco cardiovascular e cerebrovascular aumentado em relação a infecção pelo HCV (Ambrosino *et al*., 2016).

Por muito tempo, atribuiu-se a presença da cirrose hepática, um potencial efeito de proteção em relação ao desenvolvimento de aterosclerose, devido a redução dos fatores de coagulação, trombocitopenia, disfunção plaquetária, tendência a níveis tensionais mais baixos, diminuição das taxas de lipídeos plasmáticos e aumento do estrogênio circulante. Os últimos estudos contrariaram essa premissa e demostraram que a cirrose, na verdade, acelera o processo de aterosclerose, aumenta a formação de placa aterosclerótica e eleva a morbi-mortalidade cardiovascular (Ambrosino *et al.*, 2016). O paciente com cirrose em estágio avançado, numa fase tardia, descompensada e que cursa com alterações dos fatores de coagulação e disfunção hepática, parece adquirir algum grau de proteção cardiovascular, mas esse período é muito curto em relação ao das décadas anteriores onde todos os fenômenos clínicos seriam pró trombóticos (Ambrosino *et al*., 2016).

O estudo ERCHIVES, (Butt *et al*., 2017) avaliou o risco de IAM em pacientes com e sem infecção pelo HCV e os diferentes níveis de colesterol sanguíneo. Foi analisado um total de 85.863 pessoas, no período de 2001 a 2015 e a conclusão estabelecida foi de que a população HCV positiva tem risco maior de IAM. O risco é ainda mais pronunciado, se os níveis de colesterol e LDL colesterol forem aumentados e o risco esteve mais presente, no grupo de indivíduos mais jovens. A terapia com estatinas e a redução dos níveis de lipídios plasmáticos, reduziram o risco nessa população em níveis mais acentuados que na população geral (Butt *et al*., 2017). Pacientes com HCV tendem a ter níveis plasmáticos de colesterol mais baixos que o da população geral. Quanto mais avançada é a doença hepática relacionada ao HCV, menores são os níveis de lipídios encontrados. Isso poderia sugerir um efeito protetor do HCV em relação a doença aterosclerótica, no entanto, os estudos não confirmaram esse raciocínio e pelo contrário, a população de pacientes com HCV apresenta maior incidência de aterosclerose e de todas as doenças secundárias a ela, como DAC, IC e AVC, mostrando que outros mecanismos estão envolvidos prioritariamente na gênese desse processo. Os achados desse estudo sugerem que para a população de HCV, as metas de controle do colesterol e LDL devam ser ajustadas levando em conta o maior risco que essa população mostrou estar exposta (Butt *et al*., 2017).

Um fato interessante é que o tratamento bem-sucedido da infecção pelo HCV correlaciona se a redução do EMIC, porém não parece alterar a placa carotídea

já estabelecida, mostrando a relevância do tratamento precoce (Petta *et al.*, 2018; Revuelto Artigas *et al*., 2019a).

A disfunção endotelial representa a primeira e mais importante mudança patogênica que leva a doença cardiovascular, caracterizada por déficit no oxido nítrico, adesão plaquetária e leucocitária, produção de citoquinas pro inflamatórias, aumento da permeabilidade para lipoproteínas oxidadas e formação de placa. O tratamento com AAD melhora a disfunção endotelial medida pela dilatação induzida por fluxo nos pacientes HCV positivos (Domont; Cacoub, 2016).

Vasculites representam uma causa rara, porém importante, para eventos cardiovasculares, principalmente quando associados a crioglobulinemia que é um achado frequente na população de HCV. A precipitação de imunocomplexos circulantes induzidas por frio podem ocorrer em vários órgãos e tecidos.

Até a presente data, existe substrato para se afirmar que a infecção pelo HCV ocasiona maior risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular subclínica evidenciada pelo EMIC e PC, bem como a doença já manifesta, nas diferentes formas de apresentação da doença cardiovascular. Os escores de coronariografia na DAC se mostraram mais alterados nos indivíduos com HCV. Também ficou bem demonstrado o risco de doença cérebro vascular. O risco de evento neurológico e mortalidade consequente são maiores nessa população. Meta análises de Huang, Kang, Zhao (2013) com 6 estudos e Ambrosino e colaboradores (2016) com 13 estudos concluíram que HCV relaciona se a risco aumentado de AVC.

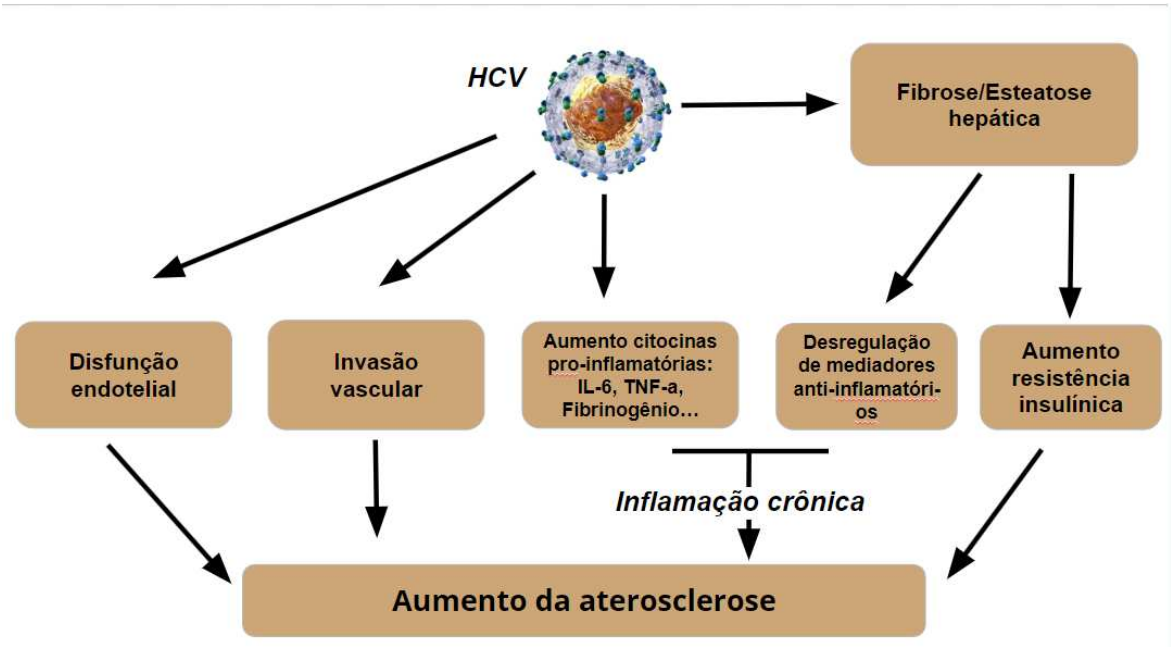
2.2.4 **HCV, resistência insulinica e diabetes *mellitus***

Existe uma incidência aumentada de DM tipo 2 em infectados crônicos pelo HCV. Essa manifestação é uma consequência das alterações hepáticas produzidas pela infecção bem como pela resistência periférica a insulina (Mason *et al*., 1999). Os mecanismos envolvidos considerados seriam a ação direta do vírus, citoquinas pró inflamatórias e outros processos imuno mediados (Drazilova *et al*., 2018). A resistência insulínica é o principal fator que explica a maior incidência de DM2 e se relaciona positivamente com o grau de fibrose e cirrose hepática envolvido, com a disfunção endotelial, inflamação persistente e o balanço lipídico que promovem

aterosclerose. Pacientes com HCV e cirrose, tem risco aumentado de diabetes *mellitus*. Pacientes com cirrose de outras etiologias distintas ao virus C, não parecem apresentar uma tendência tão marcada ao desenvolvimento do DM. Indivíduos infectados pelo HCV, mesmo na ausência de cirrose, apresentam tendência ao desenvolvimento de DM. Uma meta análise reunindo 34 estudos estabeleceu uma relação bem definida entre a presença de infecção pelo HCV e a presença de Diabetes. Essa revisão estimou que o risco de apresentar diabetes *mellitus* está aumentado em até 70% nos portadores de HCV (White; Ratziu; El-Serag, 2008). Síndrome metabólica é menos frequentemente evidenciado do que esperado na população HCV positiva. O tratamento com os AAD e naqueles que atingem a RVS leva a melhor controle glicêmico na população de diabéticos HCV positivo (Arase *et al*., 2009).

A figura 9 apresenta os mecanismos propostos para a doença cardiovascular associados a infecção por HCV.

Figura 9 - Risco de doença cardiovascular na infecção por HCV



Fonte: Adaptado de Babiker e colaboradores (2017).

2.2.5 **Visão atual da relação HCV e aterosclerose**

Existe atualmente considerável evidencia de que a infecção pelo HCV é um fator de risco não tradicional e modificável para o desenvolvimento da doença cardiovascular (Butt *et al*., 2017). Estudos observacionais demonstraram aumento da prevalência em pacientes com HCV de AVC, IAM, DAC, DOAP, Miocardite e Insuficiência cardíaca. Várias Meta análises também mostraram associação entre a infecção pelo HCV com eventos neurológicos e cardiovasculares. O risco dessa ocorrência parece estar aumentado quando da presença de HAS e DM (Petta *et al.*, 2016).

Um estudo prospectivo caso controle (Adinolfi *et al*., 2014, 2020), mostrou que a erradicação da infecção pelo HCV é um fator independente para a redução de evento cardiovascular. Esse estudo estimou que a cada 55 pacientes tratados, ocorreria prevenção de 1 evento cardiovascular (Adinolfi *et al*., 2020).

2.3 FATORES DE RISCO CLÁSSICOS PARA A ATEROSCLEROSE

2.3.1 **Contextualização da doença cardiovascular**

A doença cardiovascular aparece, dentre todas as patologias, como a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo (Go *et al*., 2013), sendo a Síndrome Coronariana Aguda (SCA), a forma de manifestação inicial da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos pacientes e o evento morte súbita, como a forma de apresentação em número significativo de indivíduos (Rea *et al*., 2004). Esse cenário desfavorável, estabelece a necessidade de identificação precoce dos portadores dessa doença, preferencialmente numa fase subclínica, em especial aqueles já identificados sobre maior risco. Uma política de prevenção efetiva é fundamental para que essas pessoas sejam diagnosticadas, acompanhadas e tratadas conforme as melhores diretrizes e cuidados existentes.

O custo para lidar com essa patologia têm grande repercussão econômica em todo mundo e também vem aumentando progressivamente no Brasil (Siqueira; Siqueira-Filho; Land, 2017). O Departamento de Informática do SUS indica que as doenças cardiovasculares foram responsáveis por cerca de um terço dos óbitos no

país (Brasil, 2018b). Nos países desenvolvidos, como EUA existe grande preocupação e investimento nessa área. Estima-se uma redução da mortalidade cardiovascular, na última década neste país, em torno de 30%. Essa mudança é decorrente do foco em políticas de saúde pública, com destaque as medidas de prevenção, particularmente sobre 4 pilares, que são o controle dos níveis de colesterol, da pressão arterial, do tabagismo e dos níveis glicêmicos (Mozaffarian *et al*., 2015). A sobrevida na população mundial tem aumentado em relação a doença aterosclerótica. Essa maior longevidade, acaba consequentemente elevando o tempo de exposição as doenças e aumentando os custos com tratamentos. As medidas de prevenção apresentam melhor custo efetividade com impacto econômico favorável quando comparado com despesas do tratamento.

Os fatores de risco clássicos podem ser divididos nos chamados fatores não modificáveis, que não sofrem influência de possíveis ações médicas, como é o caso da idade, gênero e história familiar de DAC e de fatores modificáveis, que são passiveis das intervenções. São os de importância nesse último grupo a hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, obesidade, tabagismo e o sedentarismo.

2.3.2 **Condições clássicas associadas ao risco cardiovascular**

Idade - O aumento da idade correlaciona se diretamente com o aumento do risco cardiovascular. Considera-se atualmente o aumento de risco para homem a partir de 48 anos e mulher de 54 anos (Précoma *et al.*, 2019), ou menopausa prematura sem reposição hormonal.

Sexo - Os homens possuem risco aumentado em relação as mulheres, pelo menos 2 vezes maior e os sintomas tendem a ocorrer cerca de 10 anos antes. Esse comportamento tende a ocorrer na fase pré menopausa, a partir desse período, a diferença tende a minimizar-se.

História familiar - A doença cardiovascular aterosclerótica guarda importante relação com a herança genética. Considera-se relevante, um histórico familiar para DAC precoce com infarto agudo do miocárdio ou morte súbita em parentes de primeiro grau de homens menores de 55 anos e mulheres menores que 65 anos (Précoma *et al*., 2019).

Tabagismo - Considera-se o tabagismo vigente a prática regular ou se o hábito tiver sido interrompido há menos de 1 ano, para níveis de pontuação nos escore de risco. A estimativa atual é que existam 933.1 milhões de pessoas tabagistas em todo mundo, sendo a maioria do sexo masculino. Existe uma tendência global de redução do tabagismo pelos malefícios, já tão bem documentados, por esta prática. O controle do tabagismo no Brasil serve como modelo pelos resultados alcançados, sendo considerado um dos países que mais reduziu a prevalência de fumantes nos últimos trinta anos.

A nicotina é um potente estimulante do SNC e interage com vários neurotransmissores do organismo. O tabagismo é um importante e bem estabelecido fator de risco para o IAM, Angina de peito, morte súbita, reestenose de enxerto coronariano cirúrgico, AVC, aneurisma de aorta, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. São vários os mecanismos pelo qual o tabagismo produz seus efeitos deletérios. A ação estimulante aguda da nicotina tende a aumentar os níveis tensionais e a frequência cardíaca, produzindo aumento do trabalho miocárdico. O tabagismo promove constricção das artérias coronarianas, aumento da resistência vascular e consequente diminuição do fluxo sanguíneo coronariano. Se relaciona também a um estado de hipercoagulabilidade sanguínea, com ativação e aumento da agregação plaquetária, aumento do hematócrito com elevação da viscosidade sanguínea e elevação dos valores de fibrinogênio. Estudos de autopsia de pacientes infartados comparando tabagistas e não tabagistas mostram uma incidência maior de trombose vascular coronariana entre os tabagistas. A inflamação crônica a que esses pacientes estão submetidos seria também um mecanismo envolvido no processo, documentado através no nível aumentado de leucócitos e proteína C reativa, que esses pacientes apresentam. O hábito de fumar interfere de forma não totalmente esclarecida sobre níveis de triglicerídeos e LDL colesterol, que encontram-se aumentados e do HDL colesterol com diminuição em seus valores. É evidenciado disfunção endotelial nessa população, bem como a recuperação da reatividade vascular após a suspensão do hábito de fumar. Parece que a inibição induzida pela Nicotina ao Oxido Nítrico e consequentemente as suas ações, é o principal fator para explicar esse comportamento. Uma meta análise de 75 estudos publicada no Lancet em 2011 avaliou 2,4 milhões de pacientes (Huxley; Woodward, 2011). O estudo identificou o tabagismo como fator de risco claramente relacionado a evento coronariano e

mostrou que a população feminina teve 25% mais chance de evento comparada ao sexo masculino (Huxley; Woodward, 2011). O estudo ARIC que reuniu 10914 participantes avaliou o EMIC pelo USC evidenciando um aumento de 50% na progressão de aterosclerose entre tabagistas em comparação a não tabagistas (Howard *et al*., 1998).

Dieta - Existem alimentos, que quando consumidos em excesso, implicaram em risco aumentado por uma carga calórica excessiva, levando ao desencadeamento de obesidade, esteatose hepática, resistência insulínica e síndrome metabólica. Além da questão calórica, a qualidade dos alimentos também apresenta efeitos importantes, devendo ser estimulado dietas ricas em vegetais, frutas, fibras e inibido a utilização de alimentos com índice glicêmico aumentado, carne vermelha, gorduras saturadas, ultra processados e a ingesta alcoólica (Précoma *et al*., 2019).

Obesidade - A Obesidade é definida como um IMC > 30. É uma condição clínica de alta prevalência mundial. Estimativa realizada entre os anos de 2011 a 2012 nos USA, que 35% da sua população se apresentaria dentro desse critério. A obesidade correlaciona-se a hipertensão arterial, resistência insulínica, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, redução do HDL colesterol. Ela está associada a aumento da incidência de doença cardiovascular e mortalidade. A análise de Framingham Offspring study publicada no Circulation em 2008 identificou que o IMC é um significativo e independente preditor de ocorrência de doença cardiovascular e doença cérebro vascular após avaliados os fatores de risco tradicionais (Wilson *et al*., 2008). Quanto maior o IMC maior o risco a que o indivíduo está submetido. Atualmente o Brasil ocupa o quarto lugar entre os países com maior prevalência de obesidade. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma dieta inadequada é o principal fator de risco para mortalidade precoce ao redor do mundo (Arnett *et al*., 2019).

O quadro 3 mostra os critérios diagnósticos de síndrome metabólica.

Quadro 3 - Critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica

Medida	Pontos de corte
Circunferência abdominal aumentada*	Definicões específicas da população e do país
Triglicerídeos aumentados (ou em tratamento medicamentoso)	≥ 150 mg/dL
HDL reduzido (ou em tratamento medicamentoso)	<40mg/dL em homens; <50mg/dL em mulheres
Pressão arterial aumentada (ou em tratamento medicamentoso)	Sístólica ≥ 130 e/ou diastólica ≥ 85mmHg
Glicemia elevada em jejum (ou em tratamento medicamentoso)	≥ 100 mg/dL
*Recomenda-se que os pontos de corte do IDF sejam usados para não europeus e pontos de corte do IDF ou AHA/NHLBI usados para pessoas de origem européia até que mais dados sejam disponíveis	
*Pontos de corte do IDF: Europeus: ≥94cm para homens e ≥80cm para mulheres. Americanos: ≥102cm para homens e ≥88cm para mulheres. Sul-asiáticos, chineses e japoneses: ≥90cm para homens e ≥80cm para mulheres. Sul-americanos e centro-americanos usar pontos de corte para sul-asiáticos. Africanos: Usar pontos de corte dos europeus até que dados específicos estejam disponíveis. População mediterrânea e árabe: Usar pontos de corte dos europeus até que dados específicos estejam disponíveis	

Legenda: HDL - colesterol de alta densidade. IDF - International Diabetes Federation. AHA/NHLBI - American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute.

Fonte: Adaptado de Alberti e colaboradores (2009).

Hipertensão arterial - Em termos de risco populacional, a HA é o mais importante fator de risco para doença cardiovascular prematura, e é a doença crônica mais prevalente em todo mundo. Considera-se hipertensão arterial sistêmica a medida > 140x90mmHg ou uso de anti-hipertensivos. A pressão arterial é mantida por diversos fatores que incluem principalmente o volume intravascular, o débito cardíaco, a resistência vascular periférica e a capacidade elástica dos vasos arteriais. Existem vários mecanismos que mantem a homeostase circulatória. O sistema renina angiotensina aldosterona, tem participação de destaque na fisiologia cardiovascular. Uma alteração nesse importante sistema regulador pode ser responsável em elevação crônica dos níveis pressóricos. A HA está associada a maior risco de AVC, IC, doença coronária, insuficiência vascular periférica e doença renal.

O quadro 4 demonstra a classificação dos valores considerados pela última diretriz brasileira de hipertensão arterial publicada.

Quadro 4 - Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020)

Classificação	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA Ótima	<120	e	<80
PA Normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-Hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA Estágio I	140-159	e/ou	90-99
HA Estágio II	160-179	e/ou	100-109
HA Estágio III	≥180	e/ou	≥110

Classificação de pressão arterial de acordo com medida em consultório a partir de 18 anos de idade.

Legenda: HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Fonte: Adaptado de Barroso e colaboradores (2021).

A gênese da HA primária é multifatorial, com influências genéticas e do meio ambiente. Os mecanismos genéticos envolvidos embora evidentes, não são bem estabelecidos. Os filhos de pacientes hipertensos apresentam uma chance maior de desenvolver hipertensão. O meio ambiente também desempenha uma importante ação nesse sentido, com influência de fatores dietéticos, emocionais e comportamentais. À medida que o indivíduo envelhece a prevalência da HA aumenta de forma expressiva. Estudos epidemiológicos sugerem que a atividade física aeróbica regular pode ser benéfica tanto para a prevenção e tratamento da hipertensão, quanto para diminuir o risco CV e a mortalidade. Dietas hipocalóricas e com baixo teor de sal são favoráveis em manter os níveis pressóricos mais baixos, bem como a restrição do uso de álcool (Barroso *et al*., 2020).

Dislipidemia - Tem como base a herança genética, mas também sofre importante influência dos hábitos alimentares. O HDL colesterol possui efeito anti aterogênico por apresentar capacidade de remover o colesterol das células espumosas nas lesões ateroscleróticas, ou poder proteger a LDL da modificação oxidativa com o transporte do colesterol para o fígado. As dislipidemias representam importante fator de risco CV, sendo que a lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c) é o mais relevante fator de risco modificável para DAC. A terapia nutricional, a perda de peso e a prática de atividade física devem ser recomendadas a todos os pacientes dislipidêmicos. As estatinas são as medicações de primeira escolha para o tratamento da hipercolesterolemia, por apresentarem evidências na redução de mortalidade por todas as causas, de eventos isquêmicos coronários, da necessidade de revascularização e de AVC. São considerados os valores gerais para o

diagnóstico de dislipidemia o LDL > 130 mg/dl ou HDL < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres. O quadro 5 demonstra os valores de referência da última diretriz brasileira de dislipidemia.

Quadro 5 - Valores referência da Diretriz de Dislipidemia (2017)

Lípides	Com Jejum (mg-dL)	Sem Jejum (mg-dL)	Categoria de risco
Colesterol Total	< 190	< 190	Desejável
HDL - c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável
LDL - c	< 130	< 130	Baixo
LDL - c	< 100	< 100	Moderado
LDL - c	< 70	< 70	Alto
LDL - c	< 50	< 50	Muito alto
Não - HDL - c	< 160	< 160	Baixo
Não - HDL - c	< 130	< 130	Moderado
Não - HDL - c	< 100	< 100	Alto
Não - HDL - c	< 80	< 80	Muito alto

Valores referenciais conforme risco cardiovascular para adultos > de 20 anos.

Legenda: HDL-c: Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade, LDL-c: Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade, Não-HDL-c: Colesterol Não HDL.

Fonte: Adaptado de Faludi e colaboradores (2017).

A associação da dislipidemia aos demais fatores de risco aumentam gravemente o risco cardiovascular, devendo ter as metas de controle dos níveis lipídicos mais agressivamente controladas, como estabelecem as diretrizes sobre o tema (Faludi *et al*., 2017).

Diabetes *mellitus* - O DM é uma condição metabólica comum que afeta 537 milhões de pessoas em todo o mundo, segundo dados de 2021, com uma prevalência de 10,5% (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023). O fato de um grande número de indivíduos, apresentar forma assintomática ou oligossintomática, principalmente no início da doença, é responsável por ausência de diagnóstico em mais de 40% dos casos. Muito relacionado a obesidade e hábitos alimentares, assume destaque por ser um dos principais fatores de risco, considerado por muitos como capaz de estabelecer, mesmo isoladamente, condição de alto risco aos indivíduos portadores. O diagnóstico de DM2 impõe um risco de IC 2 a 5 vezes maior em comparação com indivíduos sem diabetes (Kannel; Hjortland; Castelli, 1974). O DM é considerado fator de risco CV independente tanto em homens quanto em mulheres, elevando em cerca de duas a quatro vezes a probabilidade de

manifestar DAC, comparativamente àqueles indivíduos sem DM. O tratamento dos fatores de risco CV associados ao diabetes de forma mais agressiva, é uma orientação que vem se tornando uma prática comum, associando-se à redução de morbidade CV e mortalidade por SCA em diabéticos, conforme demonstrado no estudo STENO-2 (Gaede *et al*., 2003). Sabe-se que o risco cardiovascular moderado é identificado em 30 a 60% dos indivíduos e a adição de métodos para melhorar a estratificação desses pacientes, como o escore de cálcio coronário, o USC, entre outros, é uma prática que tem mostrado benefício para a determinação prognóstica, principalmente entre alguns grupos de maior risco. Os pacientes diabéticos representam um grupo heterogêneo e com maior dificuldade para a estimativa de risco. O fator crítico, que determina maior risco entre os diabéticos é a identificação da aterosclerose vascular, provavelmente decorrente do tempo mais prolongado dos efeitos vasculares da resistência insulínica em conjunto com a endoteliopatia, que se inicia nos estágios mais precoce da doença. Considerando que a mortalidade na população diabética é representada em 68% das vezes por causas cardiovasculares, a identificação dos pacientes de alto risco, indicaria metas terapêuticas diferenciadas a serem tomadas.

O diabetes tipo 2 é caracterizado pela hiperglicemia, resistência insulínica e alteração na produção de insulina endógena. Encontra-se muito relacionado a hábitos alimentares inadequados e a obesidade. Essa forma de diabetes é responsável pela grande maioria dos casos, correspondendo a 98% das formas de apresentação em todo mundo, representando um montante de aproximadamente 520 milhões de pacientes.

O quadro 6 mostra os critérios atuais para o diagnóstico de diabetes *mellitus* pela ADA- 2023.

Quadro 6 - Critérios diagnósticos diabetes *mellitus*

Critérios	**Normal**	**Pré- DM**	**DM**
Glicemia de jejum (mg/dl)	< 100	100 a < 126	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dl)	-	-	≥ 200
Glicemia duas horas após TOTG (mg/dl)	< 140	140 a < 200	≥ 200
HbA1c (%)	< 5.7	5.7 a < 6.5	≥ 6.5

Legenda: DM: diabetes *mellitus*, HbA1c: Hemoglobina Glicosilada, TOTG: Teste Oral de Tolerância a Glicose.

Fonte: Adaptado de Cobas e colaboradores (2023).

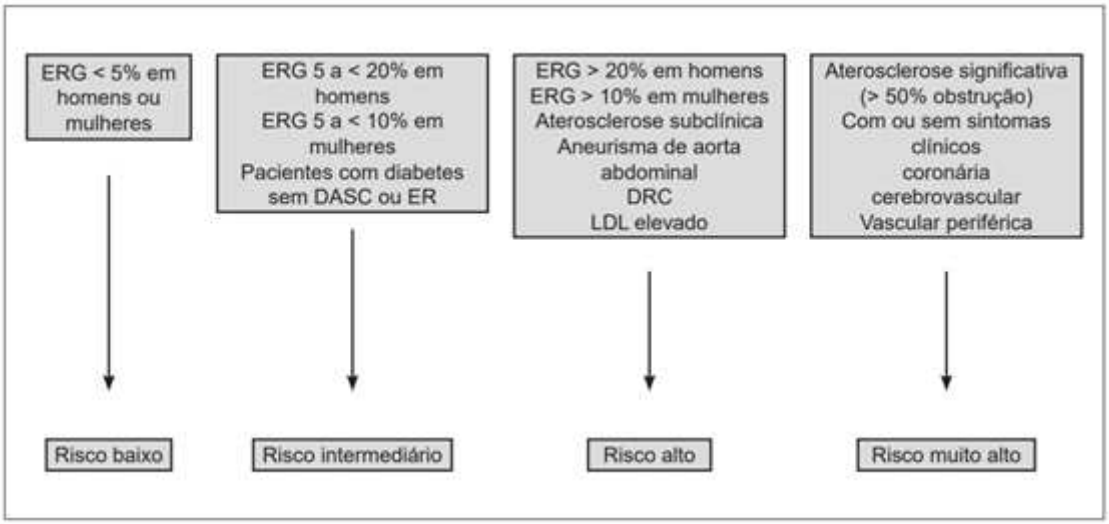
Atividade física - A inatividade física é um dos maiores problemas de saúde pública mundial. O sedentarismo encontra-se fortemente relacionado à mortalidade por todas as causas e por DCV (Guthold *et al*., 2018). O incremento da atividade física se relaciona com ganho de saúde, melhor qualidade de vida e maior expectativa de vida. O exercício físico mesmo quando feito de forma moderada produz uma série de benefícios ao organismo com potencial de redução da mortalidade. Vários mecanismos associados propostos parecem explicar essa ação benéfica. O aumento dos níveis de HDL colesterol, a redução da pressão arterial, a diminuição da resistência insulínica, a perda de peso, são alguns dos aspectos envolvidos. Uma série de estudos como o de Paffenbarger e colaboradores (1993) e o de Held e colaboradores (2012) demostraram que o exercício físico diminui o risco de morte e IAM respectivamente. A orientação geral seria para a prática de pelo menos 150 minutos por semana de exercício moderado ou de 75 minutos por semana de exercício mais intenso (Haskell *et al*., 2007).

Cada fator de risco tem potencial de atuar independente e ser causador de doença, porém seus efeitos individuais vão variar em cada pessoa e há de se considerar as inúmeras combinações e interações que podem advir da associação entre todos eles. Raramente o fator de risco ocorre isoladamente no cenário clinico. Frequentemente estão associados e compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns. Outro aspecto relevante é a influência do tempo para que a exposição ao fator de risco possa produzir seu efeito e um grau diferente de vulnerabilidade vai estar presente em cada indivíduo. A importância do fator de risco pode sofrer modificações na dependência de variáveis como idade, sexo, etnia, aspectos culturais e socioeconômicos. Essa complexa interação entre tantos aspectos envolvidos, nos conduz a não pensar na doença ou no fator de risco de uma forma isolada e sim como um processo de interação entre agentes agressores, respostas do hospedeiro, variabilidade genética, tempo de exposição, influência do meio ambiente, fatores culturais, psicológicos e sociais. Esse contexto clínico faz caminhar na direção de conceito de risco cardiovascular global, onde tantos elementos e a interação entre eles tem importância no desfecho final e na tomada de decisão.

2.3.3 **Diretrizes de prevenção cardiovascular da SBC de 2019**

A Diretriz Brasileira de Prevenção da SBC (2019), realizada pelo Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC-DA) (Précoma *et al*., 2019) manteve a utilização do escore de risco global (ERG) de Framingham para a estimativa de eventos cardiovasculares em 10 anos, mas propôs uma nova divisão em quatro níveis de risco CV: 1) risco muito alto, 2) risco alto, 3) risco moderado e 4) risco baixo (Quadro 7).

Quadro 7 - Estratificação pela Diretriz da SBC (2019)



Fonte: Précoma e colaboradores (2019).

Para efeito dos objetivos do nosso trabalho, julgamos não haver benefício na utilização dessa nova proposta de divisão de risco e mantivemos a estratificação de Framingham nos três níveis clássicos de risco 1) alto, 2) moderado, 3) baixo. Algumas vezes ainda, para efeito de melhor entendimento dos dados, optamos por uma divisão da amostra em dois grupos: 1) alto risco, 2) não alto risco (moderado risco + baixo risco).

2.4 ESCORE DE RISCO DE FRAMINGHAM

Os fatores de risco cardiovascular podem ser avaliados individualmente, ou de maneira mais atual, agrupados e organizados, nos chamados escores de risco clínico. Entre os inúmeros escores existentes, um dos mais utilizado é o ERF, onde se estima a probabilidade de evento cardiovascular ou AVC no período de 10 anos, em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose. Apesar da sua utilidade, os escores clínicos utilizados isoladamente, apresentam limitações na caracterização da avaliação prognóstica.

2.4.1 **Framingham *Heart study***

Desde o início do século XX e principalmente após a segunda guerra mundial, evidenciava-se um aumento progressivo da doença cardiovascular, liderando como a principal causa de morte da época. A incidência nos Estados Unidos era bem maior que na Europa, continente devastado por anos de guerra. Entender melhor esse contexto foi um estímulo para que o governo norte americano investisse em pesquisa sobre o tema. Em 1948 o US Public Heart Service através do National Heart Institute, inicia o projeto do Framingham Heart Study, que pretendia acompanhar uma população inicialmente livre de doença cardiovascular, observar sua evolução ao longo de anos e analisar fatores envolvidos no surgimento da doença coronariana e do acidente vascular cerebral.

O objetivo era identificar fatores de risco e circunstâncias que ao longo do tempo, pudessem vir a contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular (Dawber *et al*., 1951).

A localidade escolhida foi a cidade de Framingham, um centro industrial e comercial, que ficava 30 km a oeste de Boston no estado de Massachusetts. Iniciava-se então o Framingham Heart Study (FHS), o mais longo estudo de cohort, prospectivo, com análise longitudinal de doença cardiovascular e que se encontra em curso até os dias de hoje. O recrutamento inicial contou com 5.209 participantes, sendo 2.873 do sexo feminino. As idades variavam de 28 a 62 anos, com a média de 45 anos. O pré requisito para a seleção foi não apresentar sinais de doença cardiovascular, representado pelo histórico de infarto agudo do miocárdio ou

acidente vascular cerebral. O estudo vem seguindo um grupo de pessoas, ao longo de mais de 6 décadas, para determinar a história natural da doença cardiovascular.

Os primeiros achados foram apresentados em uma publicação no ano de 1957 (Dawber; Moore; Mann, 1957). Os indivíduos eram reavaliados detalhadamente a cada 2 anos. Em 1971, iniciou se a segunda geração do estudo, com enfoque maior na análise do comportamento familiar das doenças. Atualmente consideramos estar na terceira fase da pesquisa, tendo ocorrido um novo recrutamento a partir de 2004 com um foco mais direcionado na análise genômica das enfermidades como base das doenças cardiovasculares. Grande parte do que se conhece hoje sobre doença cardiovascular é derivado das descobertas de estudos dessa natureza. O estabelecimento do diabetes *mellitus*, da dislipidemia, da hipertensão arterial e do tabagismo como fatores de risco para a doença coronariana, são exemplos de informações que se tornaram paradigmas na medicina, graças a estudos como o FRS.

As principais vantagens da utilização do escore de Framingham consistem na possibilidade de estratificação de forma simples, prática, amplamente difundida e reprodutível, em faixas definidas em baixo, moderado e alto risco, dando boa base para o manejo clínico de forma preventiva, em especial na atenção primária a saúde.

Para chegar a seus números, ele considera cálculos matemático, de parâmetros que ele mesmo identificou como fatores de risco, ao longo do estudo. Os fatores que mostraram relevância prognóstica foram: idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus*. Esses parâmetros recebiam pontuações na dependência da sua ordem de importância. O resultado dessa soma produzia um valor, que ao ser comparada a uma tabela de risco, caracteriza a faixa de risco a que indivíduo está relacionado.

Fatores de risco considerados de relevância prognóstica e sua participação no ERF:

- Idade - O aumento da idade correlaciona-se diretamente com o aumento do risco de evento cardiovascular. A idade se mostra um fator de grande peso na pontuação do cálculo do risco.
- Sexo - Os homens apresentam risco aumentado, em relação as mulheres.
- História familiar - Apesar de identificado como fator relevante, não participa na pontuação para o cálculo de risco no ERF.

- Tabagismo - Considera-se o tabagismo vigente e/ou se o hábito de fumar tiver sido interrompido há menos de 1 ano, para níveis de pontuação do escore.
- Dieta - A dieta tem implicação direta na gênese ou agravamento de outros fatores, como pressão arterial, glicemia e lipídeos plasmáticos. O tipo de dieta, o IMC e a CA não são parâmetro contemplado para o cálculo do ERF.
- Hipertensão arterial - Quanto maior o nível da pressão arterial, maior o risco a que se está submetido, já iniciando-se em valores bem próximos da normalidade. O cálculo estabelece diferenciação pela presença ou ausência de medicação anti hipertensiva.
- Dislipidemia - tem como importante base a herança genética, mas também sofre influência dos hábitos alimentares. O ERF não leva em conta para sua pontuação o uso de terapia hipolipemiante nem o tempo que o diagnóstico foi estabelecido.
- Diabetes *mellitus* - Relacionado a obesidade e hábitos alimentares, representa um dos principais fatores de risco, considerado por muitos como capaz de atribuir, mesmo isoladamente, condição de alto risco. O ERF não atribui diferenciação em relação ao tempo de diagnóstico nem ao uso de hipoglicemiantes.

O benefício em caracterizar o paciente como baixo, moderado ou alto risco, está em poder propiciar ao indivíduo, uma mudança de comportamento no que diz respeito aos hábitos alimentares, estímulo a prática de atividade física, interrupção de comportamentos de risco como etilismo e tabagismo, tratamento adequado das doenças baseado nas metas a serem alcançadas, determinadas pelas diretrizes das sociedades médicas em acordo com a melhor evidencia que for disponível.

As tabelas 3 e 5 mostram a pontuação dada a cada parâmetro, na dependência da sua ordem de importância, respectivamente para homens e mulheres. A pontuação total atingida estabelece um valor de risco percentual que é demostrada nas tabelas 4 e 6 referentes respectivamente para homens e mulheres. O risco percentual determinado atribui uma faixa de risco definida como baixo, moderado ou alto como ilustra o quadro 8.

Tabela 3 - ERF - Pontuação baseada pelos fatores de RC - homens

Pontos	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Idade em anos			30-34		35-39			40-44	45-49		50-54		55-59	60-64	65-69		70-74	≥75
HDL - Colesterol (mg/dl)	≥ 60	50-59	45-49	35-44	< 35													
Colesterol Total (mg/dl)			< 160	160-199	200-239	240 - 279	≥ 280											
Pressão Arterial sistólica não tratada (mmHg)	<120		120-129	130-139	140-159	≥ 160												
Pressão Arterial sistólica tratada (mmHg)			<120		120-129	130-139	140-159	≥ 160										
Fumo			Não				Sim											
Diabetes			Não			Sim												

Tabela 4 - Risco global de 10 anos no sexo masculino

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -3	<1	8	6.7
-2	1.1	9	7.9
-1	1.4	10	9.4
0	1.6	11	11.2
1	1.9	12	13.2
2	2.3	13	15.6
3	2.8	14	18.4
4	3.3	15	21.6
5	3.9	16	25.3
6	4.7	17	29.4
7	5.6	≥18	≥30

Tabela 5 - ERF - Pontuação baseada pelos fatores de RC - mulheres

Pontos	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Idade em anos				30-34		35-39		40-44	45-49		50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	≥75
HDL - Colesterol (mg/dl)		≥ 60	50-59	45-49	35-44	< 35										
Colesterol Total (mg/dl)				< 160	160-199		200-239	240 - 279	≥ 280							
Pressão Arterial sistólica não tratada (mmHg)	<120			120-129	130-139	140-149		140-159	≥ 160							
Pressão Arterial sistólica tratada (mmHg)			<120			120-129	130-139		140-149	140-159	≥ 160					
Fumo				Não			Sim									
Diabetes				Não				Sim								

Tabela 6 - ERF - Risco global de 10 anos no sexo feminino

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -2	<1	10	6.3
-1	1.0	11	7.3
0	1.2	12	8.6
1	1.5	13	10
2	1.7	14	11.7
3	2.0	15	13.7
4	2.4	16	15.9
5	2.5	17	18.5
6	3.3	18	21.6
7	3.9	19	24.8
8	4.5	20	28.5
9	5.3	≥21	≥30

Quadro 8 - Categoria de risco cardiovascular

Categoria	Evento Cardiovascular Maior
Baixo	< 10% - 10 anos
Moderado	10 a 20% - 10 anos
Alto	> 20% - 10 anos

2.4.2 **As limitações do ERF**

Muitos estudos demonstraram que apesar da sua utilidade, os escores clínicos utilizados isoladamente, apresentam limitações e carecem de outras formas de análise, para ganhar precisão na avaliação prognóstica.

A partir da evolução do conhecimento, novos fatores de risco foram sendo estabelecidos, todavia, não são contemplados na avaliação. O ERF é um método de avaliação clínica, que foi desenhado para definição do risco prognóstico num período de 10 anos. Sabemos em relação ao sexo feminino, que a ocorrência de eventos cardiovasculares, costumam ocorrer mais tardiamente, por conta de questões hormonais que confere uma certa proteção a mulher pré menopausa entre outros fatores, tornando essa forma de avaliação menos adequada. O ERF parece subestimar o RCV, quando ocorre a presença de apenas um fator de risco intenso e isolado, como por exemplo, nos pacientes com dislipidemia familiar. Outra questão é o fato de não considerar de forma diferenciada, o tempo de exposição, uso de medicamentos e a intensidade de fatores importantes, como diabetes, dislipidemia e tabagismo. A condição da história familiar de DCV prematura em parentes de primeiro grau, a ausência da avaliação do nível de atividade física, a não valorização da presença da hipertrofia ventricular esquerda (HVE), o grande peso dado a idade cronológica pra estimativa de risco e ainda considerando que o estudo original foi realizado há várias décadas atrás, ondes hábitos sociais e comportamentais da população eram muito diferentes em relação aos dias atuais, leva a necessidade de um olhar crítico em relação aos resultados que possam ser obtidos.

O Interheart Study (Yusuf *et al*., 2004) um estudo realizado entre 1999 e 2003, e publicado no Lancet, que contabilizou mais de 30000 pessoas de 52 países de todo mundo, avaliou fatores de risco relacionados ao IAM. Ele constatou 9 fatores, sendo a dislipidemia o de maior destaque. Analisou separadamente também, os resultados do subgrupo formado da população Latino Americana constituída de 1237 pacientes com IAM e um grupo formado de 1888 indivíduos controles. Os fatores de risco relacionados ao IAM, tanto na população mundial quanto na latino americana apresentaram as mesmas características com resultados semelhantes, não havendo divergência entre os grupos em função da localidade. Esse estudo e alguns outros sobre o tema possibilitaram concluir que embora as populações possam ser diferentes, os fatores de risco são os mesmos e a sua

capacidade em promover aterosclerose será semelhante, mesmo nas populações distintas, sendo os resultados, passiveis de estrapolação para os diferentes grupos.

Diversos estudos, destacadamente o publicado no Circulation em 2001 (Greenland; Smith; Grundy, 2001), expuseram as limitações práticas dos escores clínicos, como o fato de que 50% dos pacientes com síndromes coronarianas agudas teriam sido classificados como risco moderado pelo ERF, se tivessem sido avaliados antes do evento agudo, mostrando que a estratificação clínica carece de maior precisão.

Todas essas questões relacionadas a performece dos escores clínicos mostrou a necessidade da complementação da avaliação com outros métodos. (Folsom *et al*., 2008; Greenland *et al*., 2004).

2.5 ULTRASOM DE CARÓTIDAS - EMIC E PLACA CAROTÍDEA

2.5.1 **Métodos de avaliação de risco cardiovascular (RCV**)

Novos métodos de avaliação cardiovascular foram surgindo, com o objetivo de promover uma maior acurácia diagnóstica e aumentar a precisão da estratificação do RCV. Entre eles podemos destacar o Índice tornozelo-braquial, Ecodoppler de Carótidas (USC), Teste Ergométrico, Cintilografia Miocárdica, Ecocardiograma com stress Farmacológico, Ressonância Magnética Cardíaca, Angiotomografia Coronariana e o Escore de Cálcio Coronariano (ECC). Dois desses exames se destacam, na avaliação prognóstica, são eles o USC e o ECC.

2.5.2 **Escore de cálcio coronariano (ECC)**

O ECC tem como fundamento a documentação de calcificação coronariana, para caracterizar o grau de risco cardiovascular. Atualmente, o exame é realizado utilizando os aparelhos denominados de TC multi-slice. A extensão da calcificação é calculada por um sistema de pontuação, que se baseia na densidade de calcificação das placas ateroscleróticas. O valor numérico encontrado sofre uma correção baseado em tabelas de idade e sexo, para adequar sua interpretação. Os resultados

vão desde zero, que significa ausência de cálcio, até valores superiores a 400, que indicam extensa calcificação coronariana. A presença de calcificação na população assintomática indica DAC subclínica e é associada a aumento do risco cardiovascular, assim como a ausência de calcificação mensurada, contempla um prognóstico favorável.

2.5.3 **Ultrassom de carótidas (USC)**

A Ultrassonografia, que se baseia no princípio físico da propagação das ondas do ultrassom nos diferentes meios que percorre, iniciou seu uso na medicina em 1940. Desde então, ocorreu grande evolução do método e crescimento nas áreas de atuação. O USC se destaca, na avaliação do risco cardiovascular através da medida EMIC e da detecção de PC. Por ser um exame mais disponível, de fácil realização, mais barato, de mais fácil aprendizado e não sujeito a exposição a irradiação iônica, mantém elevada relevância clínica para avaliação prognóstica, mesmo tendo sido caracterizado um melhor desempenho do ECC quando comparado ao USC para este fim.

Na literatura médica, existe ampla documentação da correlação entre EMIC e PC para o diagnóstico de aterosclerose, muitas vezes na forma de doença subclínica. A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo. Dispor de métodos diagnósticos de identificação precoce tem grande importância clínica, permitindo início de estratégias terapêuticas com impacto sobre a história natural da enfermidade.

A placa carotídea uma vez estabelecida identifica a presença de aterosclerose. As características constitucionais da PC têm importância em relação ao potencial para instabilização e consequente desenvolvimento de evento clínico. O grau de conteúdo lipídico, quantidade de tecido fibroso, calcificação, presença de hemorragia intra placa bem com o número de placas presentes, sua extensão e localização, todos esses dados apresentam relevância para tentar prever o comportamento da PC e o grau de risco. Em relação a essa forma de avaliação, a RNM estaria mais capacitada em fornecer esse nível de detalhamento, embora seja um exame mais caro e menos disponível em comparação ao USC (Underhill *et al*., 2010).

Embora estabelecida na literatura, o uso do EMIC como um marcador de ateromatose subclínica, está inserido num contexto de maior discussão. O parâmetro que define o ponto de corte de maior risco cardiovascular é o percentil maior que 75. Vários trabalhos de revisão em grupos com características clínicas especiais, como é o caso dos pacientes hipertensos, renais crônicos e diabéticos, demonstraram o benefício da complementação por esses métodos para a adequada estratificação de risco. Dúvidas persistem na utilidade prática em relação a população geral.

2.5.4 **Diretrizes do DIC da SBC de 2019**

Diretrizes publicadas sobre o tema, como a produzida em 2019, pelo Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia, (DIC-SBC) objetivaram homogeneizar a informação a respeito do diagnóstico, de modo que essa ferramenta possa ser usada por diferentes profissionais, fornecendo resultados comparáveis e cofiáveis, com a normatização da técnica para se medir o EMIC e a detecção da PC (Santos *et al*., 2019).

A definição ultrasonográfica do EMIC ao modo bidimensional aparece como uma dupla linha com visualização das interfaces lúmen-intima e média-adventícia. É justamente a distância entre as duas interfaces acústicas, que vai corresponder a medida para a avaliação. A PC é definida como uma estrutura focal estendendo se no mínimo 0,5mm para o lúmem do vaso e/ou medindo mais de 50% do valor da medida da EMIC adjacente, e/ou ainda a medida do EMIC > 1,5mm.

Os consensos europeu e americano recomendam a realização da medida EMIC em grupos específicos, enumerados abaixo:

1) Risco cardiovascular moderado com potencial de reestratificação para alto risco.

2) Pacientes com maior risco de evento cardiovascular e de difícil classificação clínica como:

a) Hipercolesterolemia familiar.

b) Doenças autoimunes, uso de imunossupressores e corticoide.

c) Medicamentos que induzam a elevação do colesterol.

d) História de doença cardiovascular precoce em parentes de primeiro grau.

e) Menores de 60 anos, com anormalidades graves em um fator de risco.

f) Mulheres menores de 60 anos, com no mínimo dois fatores de risco.

A medida é considerada de alto risco se acima do percentil 75 para a faixa etária, sexo e raça, de acordo com tabelas normativas. A presença de placa, associada ao EMIC de maior risco ou mesmo isoladamente, define o diagnóstico de aterosclerose. Havendo PC no exato local da medida da EMIC o valor da medida deve ser relatado.

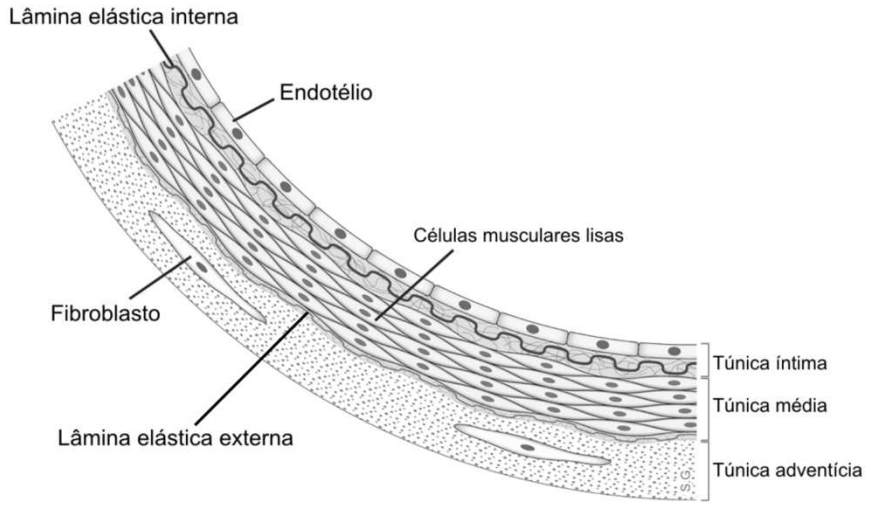
As condições protocolares para a medida da espessura médio intimal são:

Imagem no modo bidimensional, não utilização de zoom do aparelho, utilizar transdutor com frequência maior que 7mhz, ajuste adequado do ganho com profundidade entre 3 e 4cm, realizar corte longitudinal da carótida comum e bifurcação da carótida, obter imagens nos acessos anterior, posterior ou no esternocleidomastoideo, a mais retilínea possível e com o padrão de dupla linha bem definido, com a escolha da melhor visualização, realizar a medida na parede posterior das carótidas comuns a direita e a esquerda a 1cm da bifurcação de forma automática (preferência) ou semi automática.

Para a realização do exame, é necessário que o paciente esteja em ambiente confortável, deitado em decúbito ventral com lateralização cervical e o transdutor seja colocado na região correspondente ao sitio da carótida, procurando se a janela acústica que produza a melhor imagem.

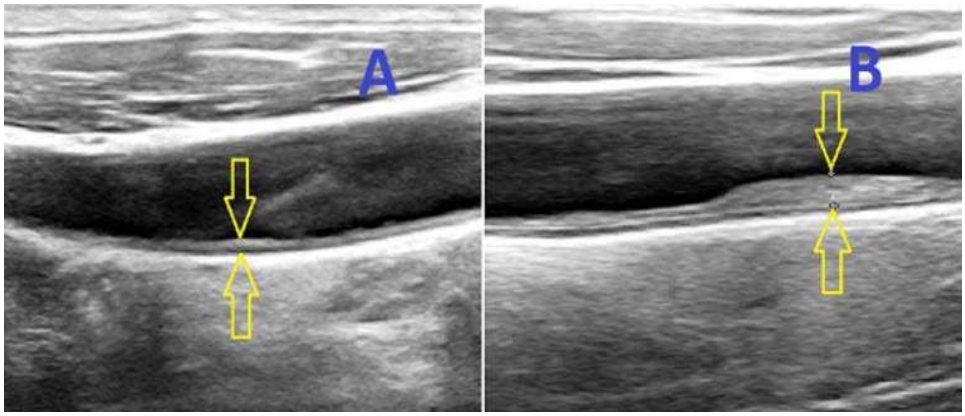
Para a realização da medida do EMIC normalmente visualiza-se a bifurcação da carótida comum com a carótida interna e a carótida externa. Esse sítio servirá de ponto de referência inicial. A partir desse ponto, mede-se 1 centímetro a frente no trajeto da carótida comum e numa área de 1 centímetro, faz-se a medida do espessamento na parede posterior dessa artéria. O processo é realizado tanto do lado direito quanto do lado esquerdo. Os valores são registrados e estes dados devem ser comparados aos valores de referência das tabelas normativas dos estudos ELSA-brasil, CAPS e MESA. A escolha da tabela dependerá do gênero, idade ou etnia do paciente a ser avaliado. A figura 10 mostra os componentes da parede do vaso sanguíneo com as 3 camadas; a figura 11 é uma fotografia ilustrativa do Espessamento médio-intimal de carótida e placa carotídea e a figura 12 apresenta representação gráfica do EMIC e PC.

Figura 10 - Componentes da parede do vaso sanguíneo



Fonte: Wikipedia (2023).

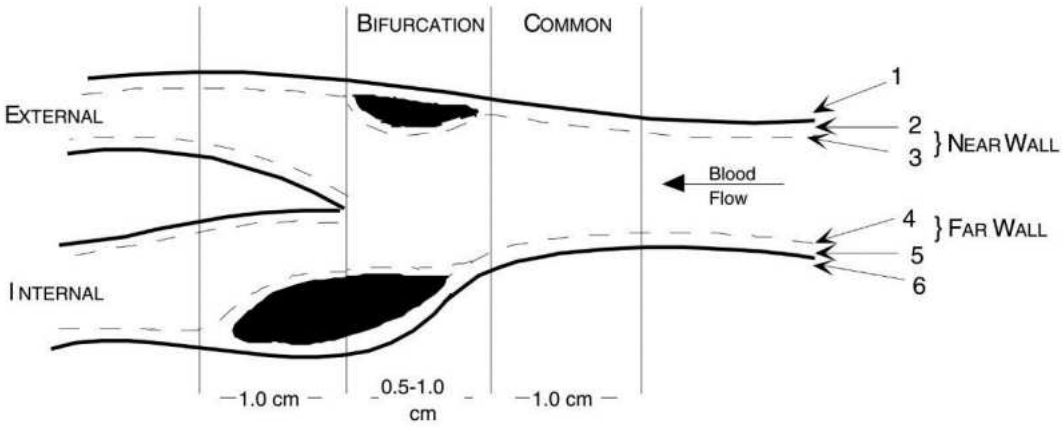
Figura 11 - Espessamento médio-intimal e placa carotídea



Legenda: A - Formação do Complexo Médio-Intimal com a interface lumen/intimal e médio/adventícia. B - Placa Carotídea.

Fonte: Kawnayn e colaboradores (2022).

Figura 12 - Representação gráfica do EMIC e PC



Estrutura Vascular	Par de Linhas
Parede Distal (EMI)	4 — 6
Calibre do Vaso	1 — 6
Lúmen	3 — 4

Fonte: Meireles (2018).

2.5.5 **Os estudos sobre EMIC e PC para a estratificação do RCV**

A avaliação do EMIC serve como um preditor de doença cardiovascular. Em 1999, quando ainda existiam poucos trabalhos sobre o tema, foi publicado no NEJM um estudo relacionando o EMIC com o risco de maior incidência de IAM e AVC em pessoas sem doença cardiovascular (O'Leary *et al*., 1999). Esse estudo reuniu 4476 pacientes, média de idade 72,5 anos, sexo masculino em 38,8%, sendo 15,2% negros com seguimento de 6,2 anos. Foram registrados 267 casos de IAM e 284 casos de AVC. O resultado confirmou uma relação entre o aumento do EMIC com a ocorrência de evento cardiovascular. O estudo concluiu que o EMIC medido pelo USC, a nível da carótida comum e carótida interna estão associados a aumento do risco de AVC e IAM em pacientes adultos idosos (idade maior ou igual a 65 anos) sem histórico de doença cardiovascular. Quanto maior o grau de espessamento maior o risco a que se está submetido. A avaliação da carótida comum foi considerada melhor preditor que a carótida interna. A força da associação entre a medida do EMIC e os desfechos estudados, foi pelo menos tão forte quanto a

associação vista com fatores de risco tradicionais. A realização do EMIC em pessoas assintomáticas teve capacidade de identificar indivíduos com aterosclerose subclínica, passíveis de se beneficiar de tratamentos mais intensificados. Alguns outros estudos prévios, já haviam atingido resultados semelhantes como o Rotterdam Elderly Study, que reuniu 7983 pacientes com idade maior ou igual a 55 anos, onde observou-se a associação entre EMIC e risco de IAM e AVC (Bots *et al*., 1997). O Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) reuniu 15792 indivíduos entre 45 a 64 anos, que foram acompanhados por até 7 anos e também foi demostrado associação entre EMIC e doença cardiovascular, sendo que dessa vez numa população mais jovem (Chambless *et al*., 1997).

O EMIC é um marcador da presença e progressão de aterosclerose. Muitos estudos demonstraram essa associação. A primeira metanálise sobre o tema foi publicada no Circulation em 2007 e identificou a relação entre EMIC e risco futuro de IAM e AVC, mostrando ser um preditor de eventos clínicos (Lorenz *et al*., 2007).

A abordagem tradicional preconizada pelo NCEP desde 2007 consistia em estratificação de risco cardiovascular pelo ERF para avaliação prognóstica de evento CV e mortalidade em 10 anos de acompanhamento e na população de risco moderado lançar mão de métodos para avaliação de doença subclínica que poderia ser o USC. Existia uma grande preocupação já na época, em estabelecer uma padronização na forma de avaliação do EMIC, para que os estudos produzissem informações equivalentes para análises populacionais. Em 2004/2006 o Mannhein Consensus (Touboul *et al*., 2007) e em 2008 o ASE Consensus (Stein *et al.*, 2008) tentaram estabelecer essa padronização. O ASE Consensus Statment produzido pela Sociedade Americana de Ecocardiografia tinha como metas produzir uma padronização dos exames com uma descrição clara e detalhada da técnica a ser realizada, com revisão da literatura sobre o tema, tendo como objetivo principal de diagnosticar a doença subclínica e estabelecer avaliação prognóstica do risco cardiovascular. Foi proposto dividir o resultado do EMIC encontrado em 3 faixas. Para valores de percentil menores que 25 caracterizou-se como grupo de baixo risco, para resultados entre 25 a 75, estabeleceu se grupo de não alto risco e a faixa maior ou igual a 75, foi a considerada de alto risco.

Uma Meta análise posterior de 2010, publicada no JACC, com 41 estudos, mostrou que a redução do EMIC não reduziu o número de eventos (Costanzo *et al*., 2010). Muitos estudos tentaram mostrar benefício a partir dos resultados do EMIC

com uso de medicamentos hipolipemiantes, antidiabéticos e anti-hipertensivos. Com uma série de trabalhos e revisões publicadas, ficou caracterizado que o EMIC, tinha uma capacidade estatística de produzir reestratificação dos pacientes, porém de forma discreta e de questionável valor prático, considerando-se a avaliação da população geral. Em 2013 a ACC/AHA, estabeleceram que o uso do EMIC teria um nível de evidencia classe III e não mais recomendou o uso como rotina para avaliação de risco de evento, em pacientes sem cardiopatia (Goff *et al*., 2014) Apesar da conhecida associação com a presença de doença cardiovascular, continua controverso a utilização como marcador de aterosclerose nos nossos dias. A presença de placa carotídea é um melhor preditor de eventos cardiovasculares futuros. A despeito dessa polêmica, o USC através da análise do EMIC ou da constatação de PC, se mostra um exame com capacidade de fornecer inúmeras informações, para a estratificação de risco, a que os pacientes estão expostos. Populações especiais, de maior risco, teriam potencial de se beneficiar ainda mais, com essa estratificação complementar pelo USC.

Vários fatores estão associados com o aumento do EMIC, tanto considerados naturais, como é o caso do envelhecimento, sexo masculino, etnia negra e outros associados a patologias, como a HAS, hipertrofia ventricular, aumento do IMC, dislipidemia, tabagismo, Diabetes. Alguns marcadores biológicos detectáveis no plasma, também mostraram relação com EMIC, são exemplos a PCR, o Fibrinogênio, a LDL, a adiponectina, entre outros.

A estimativa na população geral de aumento do EMIC é de 0,01 a 0,04mm ao ano (Kim; Youn, 2017). Essa variação fica abaixo da capacidade de resolução dos aparelhos de USC atuais que são usados, mostrando que é impossível a analise em curtos períodos de tempo.

O Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS), um estudo do grupo alemão de 2006, avaliou 5056 pacientes com idade entre 19 a 90 anos, segmento de 4,2 anos, sendo 2436 menores de 50 anos e 2620 acima desta faixa etária. O trabalho tentou identificar se o EMIC era bom preditor para a ocorrência de IAM, AVC e morte numa população mais jovem, como já havia sido demostrado para a população acima de 65 anos. Foram computados 228 casos de IAM, 107 de AVC e 50 mortes. Mesmo depois dos resultados ajustados para idade, sexo e fatores de risco, o valor preditivo do EMIC continuou estatisticamente significativo para IAM e AVC, tanto na população mais jovem, quanto na população mais velha. O estudo

demostrou que o EMIC tem capacidade de predizer eventos futuros e morte numa população de 19 a 90 anos. Além de mostrar ser preditor no grupo de menos de 50 anos, essa população mais jovem apresentou resultados até mais significativos do EMIC, como preditor de risco. Parece que o risco é idade dependente e que a população de idosos pela maior incidência de uso de medicamentos apresentaria um risco diminuído. Até os resultados desse estudo, pouca informação na literatura médica existia sobre a avaliação do risco pelo EMIC na população mais jovem (Lorenz *et al*., 2006).

O estudo ELSA-BRASIL (Santos *et al*., 2014) foi uma cohort multicêntrica publicada em 2014, realizada em seis cidades brasileiras, que reuniu 15105 pacientes de 35 a 74 anos, que tentou relacionar, numa população com baixo risco de doença cardiovascular, os parâmetros sexo e raça e a relação do nível de EMIC esperado. Ele definiu que o sexo masculino possui EMIC significativamente maior que o feminino e indivíduos negros possuem medidas maiores que brancos e pardos. Esses resultados são consistentes com os achados dos estudos ARIC (Chambless *et al*., 1997) e MESA (Tattersall *et al*., 2014). Considera-se que fatores como a proteção produzida pelos hormônios femininos, a incidência maior de HAS em negros e aspectos sociais de acesso ao sistema de saúde e medicamentos possam exercer influências nesses achados. Os resultados dos indivíduos pardos tendem a ser mais próximos dos resultados dos brancos que dos negros. Esse estudo com foco específico sobre a população brasileira apresentou grande importância clínica considerando que 43% dos brasileiros se auto declararam mulatos, de acordo com o censo de 2010 e até então, essa etnia populacional não havia sido contemplada em trabalhos sobre o tema. O estudo ARIC apresentou como resultados um aumento do EMIC em associação com a presença de HAS, diabetes *mellitus*, dislipidemia e tabagismo (Heiss *et al*., 1991). O Framingham Heart Study, publicado em 2003 no Circulation, relacionou o EMIC com histórico familiar de DAC prematura, nível aumentado de biomarcadores como a Proteina C reativa e a Interleucina 6. Outros estudos demostraram também que um valor aumentado do LDL colesterol e diminuido do HDL colesterol, também estariam relacionados a aumento do EMIC.

O estudo MESA (Tattersall *et al*., 2014) avaliou 3441 indivíduos, com idade média de 60,3 anos, sendo a amostra constituída de 53% de mulheres, 22% de hispânicos, 26% de negros 13% de chineses e 35% de brancos. Foi identificado PC

em 47% dos pacientes no início da avaliação e ao longo dos 10 anos do estudo, foi determinado progressão de placa em 56% dos participantes e aumento do EMIC na proporção de 11,8 mc/ano. A progressão foi mais lenta entre chineses e hispânicos, em quem tinha HDL mais alto, com o uso de anti-hipertensivos e o maior tempo de uso destes medicamentos. A medicação anti-hipertensiva correlacionou se com diminuição de placa. Os fatores de risco clássicos e em especial o tabagismo relacionou se com aumento de placa. O uso de estatinas ajudou pouco na regressão de doença. Nesse estudo, embora a etnia negra apresentasse maior grau de EMIC, ela teve uma menor incidência de formação de placa. A fisiopatologia que explica a formação do EMIC e da PC, não devem ser vistas uma como a progressão da outra, são condições distintas, com influências na sua evolução de fatores diversos, mas que apresentam fatores associados na sua formação e ambas vão indicar o diagnóstico de aterosclerose e aumento do risco cardiovascular. Isso explica os achados descritos acima, sobre a população negra ter mais progressão do EMIC com menos placas. O que acontece a nível das artérias carotídeas, parece ocorrer de forma semelhante nos demais territórios vasculares. Os achados do estudo MESA são pertinentes a população norte americana, que foi o grupo formador da totalidade do estudo. No estudo MESA a etnia foi um poderoso e independente preditor de progressão de EMIC e do desenvolvimento de placa e a medicação anti-hipertensiva associou se com menos doença subclínica. A modificação de hábito mais eficiente, em relação ao risco, foi a interrupção do tabagismo.

A população que parece mais se beneficiar com a estratificação pelo USC (EMIC e/ou PC) é a do chamado risco moderado, com o resultado do exame podendo estratificar de forma mais conclusiva para cima ou para baixo o grau de risco. Pacientes com risco moderado pelo ERF são reclassificados de 6 a 20% em alto risco, pelo USC através da visualização de EMIC > que percentil 75 e/ou placa carotídea. Há de se considerar que o método de imagem só agregaria benefício e deveria ser realizado, se o resultado obtido fosse passível de alteração de conduta clínica.

O aumento do EMIC está relacionado a uma hipertrofia da camada intima, media ou de ambas, ele pode correspondera a uma resposta adaptativa a estímulos continuados, como mudança de fluxo, tensão da parede vascular e mudança no diâmetro da parede do vaso. O EMIC aumenta com a idade mesmo na ausência de aterosclerose estabelecida. É importante ter o conceito de que EMIC não é sinônimo

de aterosclerose vascular, particularmente na ausência de concomitância de placa carotídea, porém ele está relacionado a ela devido as alterações moleculares e celulares do complexo médio intimal predisporem a aterosclerose. O EMIC representa uma alteração vascular subclínica com substrato fisiopatológico com marcador de risco de doença cardiovascular.

O estudo USE-IMT, realizou estratificação utilizando ERF e posteriormente, pacientes foram submetidos ao USC para avaliação de ateromatose subclínica. Esse trabalho reuniu 45828 participantes com seguimento de 10,8 anos e conseguiu relacionar o EMIC e a presença de PC com maior risco de eventos futuros de IAM e AVC (Den Ruijter *et al*., 2012). A conclusão final, no entanto, foi que o método de imagem acrescentou pouco benefício a estratificação pelo ERF, em predizer um maior risco cardiovascular, mesmo nos subgrupos de diabéticos e hipertensos estudados separadamente, não houve mudanças significativas nos resultados (Den Ruijter *et al*., 2012). O estudo de Polak e colaboradores (2011) apresentou resultado diferente. Da mesma forma, utilizou o USC para avaliação de EMIC e placa carotídea e observou que existia benefício aos achados do ERF, em prever risco de evento cardiovascular (Polak *et al*., 2011).

Duas outras meta análises avaliaram se o EMIC relacionava-se com evento cardiovascular futuro. A primeira que avaliou 16 estudos, reunindo 36984 pacientes, acompanhou a evolução anual de progressão do EMIC durante 7 anos, não conseguiu identificar associação entre EMIC e eventos cardiovasculares (Lorenz *et al*., 2012). Uma segunda meta análise mais recente de 2018, que reuniu 31 estudos totalizando 89070 pacientes, evidenciou uma consistente associação entre EMIC e os desfechos IAM, AVC e morte, embora não documentou mudança evolutiva do EMIC e risco de evento vascular (Lorenz *et al*., 2018).

Estudos de autopsias em adolescentes e adultos jovens identificam que o processo de aterosclerose em vasos sanguíneos como as carótidas, já está presente precocemente muito antes de qualquer manifestação clínica. Num paciente típico, é esperado que por volta de 10 anos de idade, as medidas de EMIC apresentem valores entre 0,4 a 0,5mm, enquanto que por volta da quinta década de vida, esses valores estejam entre 0,7 a 0,8mm (Simova, 2015). É importante que os profissionais que fazem os exames, tenham experiência, treinamento e sigam protocolos estabelecidos, além do uso de equipamentos adequados.

O EMIC foi eficiente em demostrar efeito medicamentoso positivo, porém, modificações na terapia não são indicados com segurança. O acompanhamento do EMIC face ao uso das estatinas e antihipertensivos tem mostrado efeito positivo em relação a redução das medidas. Vários outros medicamentos como antioxidantes, hipoglicemiantes, hormônios e fármacos para obesidade encontram se em avaliação.

Considerando o resultado de todos esses estudos, o ganho na reestratificação com a utilização do EMIC na população geral seria de 0,8% e nos pacientes de risco moderado de 3,6% (Den Ruijter *et al*., 2012). Alguns estudos considerados de relevância evidenciaram cifras mais expressivas, como o estudo ARIC, onde a população geral exibiu um ganho de 7,1% e o grupo de risco moderado de 16,7% (Nambi *et al*., 2010), quando considerou-se a presença de PC o resultado foi de 7,7% para a população geral e 17,7% na população de risco moderado. No estudo IMPROVE foi demostrado um desempenho com a população geral de 11,3% de reestratificação (Baldassarre *et al*., 2012).

Uma outra meta análise mais recente de 2020, publicada no Circulation, envolvendo 100667 pacientes mostrou que intervenções farmacológicas e não farmacológicas que levassem a redução dos lipídeos sanguíneos, níveis glicêmicos e cifras tensionais eram capazes de reduzir o grau de progressão do EMIC e associavam se a diminuição de eventos cardiovasculares (Willeit *et al*., 2020).

Podemos dizer que o USC, através da determinação do EMIC e/ou PC, na população de pacientes assintomáticos, se reveste de poder não elevado, porém estatisticamente significativo, para a reestratificar do risco cardiovascular. Se esse ganho se traduz em benefícios individuais práticos ou em redução de custo de cuidados de saúde, ainda não foi estabelecido. Por essa razão, não se recomenda como rotina, a realização do USC, para avaliação do RCV na população geral (Goff *et al*., 2014). Um dos principais problemas parece estar em garantir a padronização desses exames. Populações especiais de maior risco, poderiam, porém, se beneficiar muito dessa avaliação. Mais estudos são necessários para se estabelecer essa prática como uma orientação padrão, nesses grupos.

3 **OBJETIVOS**

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o risco cardiovascular dos pacientes infectados pelo HCV, acompanhados no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée Guinle.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Determinar o ERF dos pacientes infectados pelo HCV, acompanhados no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée Guinle.

2) Caracterizar a presença de ateromatose subclínica, através da realização do USC.

3) Identificar as características clínicas e laboratoriais do grupo de pacientes com alterações no USC comparados com o grupo total de pacientes, na busca por preditores de risco na amostra estudada.

4) Estabelecer o percentual de pacientes classificados pelo ERF como baixo e moderado risco que foram reclassificados para risco elevado após a realização do USC (reestratifacação do risco) e verificar o nível de concordância entre os métodos de estratificação do risco CV.

4 **MÉTODO**

4.1 LOCAL E DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, com análise transversal, desenvolvido no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée Guinle, da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. A coleta de dados ocorreu entre fevereiro de 2022 e janeiro de 2023. O protocolo do estudo foi submetido e aprovado pelo CEP/HUGG, com o título “Avaliação do Risco Cardiovascular dos pacientes com Hepatite pelo Vírus C (HCV) acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle”, parecer consubstanciado número 5.162.629 em 14 de dezembro de 2021 (Anexo A).

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram convidados a participar desse estudo os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HCV em acompanhamento no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée Guinle. Todos os indivíduos incluídos tiveram o diagnóstico estabelecido inicialmente em teste sorológico de triagem anti-HCV positivo e posteriormente confirmado com teste molecular de HCV-RNA positivo. O comparecimento desses pacientes ao hospital seguiu o fluxo normal de consultas de seguimento, não havendo nenhum tipo de influência para seleção de indivíduos para o estudo (amostra de conveniência). O protocolo incluiu pacientes virgens de tratamento ou não respondedores ao tratamento prévio com documentação de persistência da infecção pelo HCV e documentação de carga viral. Demais critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos estão listados abaixo. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Concordância em participar do estudo, tendo lido e assinado o TCLE.

Ter o diagnóstico de HCV confirmado laboratorialmente conforme estabelece as diretrizes clínicas sobre HCV (teste de triagem + teste molecular confirmatório).

Idade igual ou maior do que 30 anos e inferior a 79 anos. Não havendo restrição em relação ao gênero ou etnia.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Possuir histórico prévio de doença cardiovascular, com base fisiopatológica secundária a aterosclerose, caracterizado por infarto agudo do miocárdio, angina pectoris, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório ou doença obstrutiva arterial periférica.

Pacientes com histórico de revascularização miocárdica cirúrgica ou angioplastia coronariana.

Coinfecção pelo HIV.

4.5 COLETA DE DADOS

Na fase inicial do estudo (seleção e inclusão dos participantes) foram coletadas informações sociodemográficas (idade, gênero, cor, estado civil), informações sobre o acompanhamento da infecção pelo HCV e dados clínicos, incluindo fatores de risco cardiovascular, conforme ficha de avaliação previamente construída para esse estudo (Apêndice B). Após anamnese dirigida com coleta dos dados acima, os participantes foram submetidos a avaliação clínica incluindo exame físico com dados antropométricos (peso, altura, cálculo do IMC (IMC = peso (kg) / altura^2), circunferência abdominal e pressão arterial verificada na posição supina.

Para a definição de comorbidades e demais características foram usados os critérios diagnósticos vigentes estabelecidos nas últimas diretrizes das sociedades médicas. O diagnóstico de HA baseou-se na diretriz de 2020 da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (Barroso *et al*., 2021), o de DM seguiu o consenso de 2022 da

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (Rodaki *et al*., 2023), o de dislipidemia seguiu a diretriz da SBC de 2017 (Faludi *et al*., 2017). O conceito de sedentarismo foi atribuído a uma prática de atividade física inferior a 150 minutos semanais (Haskell *et al*., 2007), o critério para definição de ex tabagismo, foi considerado a interrupção do hábito de fumar por pelo menos os 6 últimos meses consecutivos. Todos esses parâmetros encontram-se em tabelas resumidas e são discutidos na parte de revisão da literatura referente a fatores de risco cardiovascular.

Foi coletada amostra de sangue para realização de glicemia de jejum, função hepática e lipidograma, exceto se houvesse registro de exames dentro de seis meses anteriores a consulta. Todos foram avaliados com USC para avaliação do EMIC e/ou presença de PC com técnica padronizada conforme especificado a seguir.

4.5.1 **Avaliação laboratorial**

Coleta de sangue foi realizada após período mínimo de jejum de 8 horas para a determinação dos seguintes exames: hemograma completo, glicemia de jejum, HbA1C, colesterol total, colesterol HDL (HDL-C), colesterol LDL (LDL-C), triglicerídeos, aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), fosfatase alcalina, gama glutamil transferase (GGT), bilirrubinas totais e frações, ureia, creatinina, albumina, tempo de protrombina e INR, carga viral (HCV-RNA) e genotipagem. Não foram realizadas coleta de sangue de indivíduos com registro de resultados no prontuário médico, num período de até seis meses anteriores, a contar da data de inclusão no estudo. Esses exames fazem parte da rotina habitual de acompanhamento do ambulatório de Hepatologia. Os exames foram realizados em aparelhos automatizados. O equipamento utilizado para a realização do hemograma foi o LH750 (Beakman Coulter), para a avaliação da coagulação o CS 2500 (Siemens), para as aferições dos exames de bioquímica o CT 600 (Wiener) e exames de avaliação genética do material o 3500 Genetic Analyzer. Applied Biosystems (Hitachi).

As medidas de glicose, colesterol total e frações, ureia, creatinina, magnésio, cálcio, fosforo, bilirrubinas totais e frações tiveram resultados expressos na unidade mg⁄dl. PCRt em mg⁄l, sódio e potássio em meq⁄l, hemoglobina e albumina em g⁄dl, fosfatase

alcalina, Gama GT, AST e ALT em U*И*, leucócitos e plaquetas em mm³, hematócrito e hemoglobina glicosilada em resultado percentual, TAP e PTT em segundos, percentual e relação e carga viral (HCV-RNA) em UI/ml.

O estadiamento do grau de fibrose hepática foi realizado em todos os pacientes do estudo utilizando o cálculo dos escores APRI (Wai *et al*., 2003) e FIB4 (Sterling *et al*., 2006). Os testes (APRI e FIB4) estimam o grau de Fibrose Hepática e guardam correlação, já bem documentada, com achados de biopsia hepática, principalmente nos estágios METAVIR 3 e 4. O APRI utiliza como parâmetros a AST e plaquetas e o FIB4 considera a idade, AST, ALT e plaquetas para seu cálculo.

4.5.2 **Determinação do Escore de Framingham**

Conforme detalhado anteriormente, esse escore utilizado pela cardiologia consiste em um sistema de pontuação, obtido pela soma de parâmetros clínicos e laboratoriais, que estabelece uma estimativa de risco de ocorrência de eventos cardiovasculares em 10 anos de seguimento. Os parâmetros utilizados são: sexo, idade, níveis séricos de colesterol total, HDL-C, pressão arterial sistólica, presença de tabagismo, HAS e DM. O escore estratifica o risco (de acordo com a pontuação atingida) em baixo, moderado ou alto risco cardiovascular, o que corresponde ao risco menor que 10%, entre 10% e 20% e maior que 20% respectivamente (D'Agostino *et al.*, 2008). Os participantes do estudo foram classificados, na maioria das vezes, para facilitação da análise, em dois grupos, um deles correspondendo ao grupo com alto risco (> 20%) e o outro representando o grupo não alto risco que incluía o risco baixo e moderado (≤ 20%).

4.5.3 **Ultrassom de carótidas**

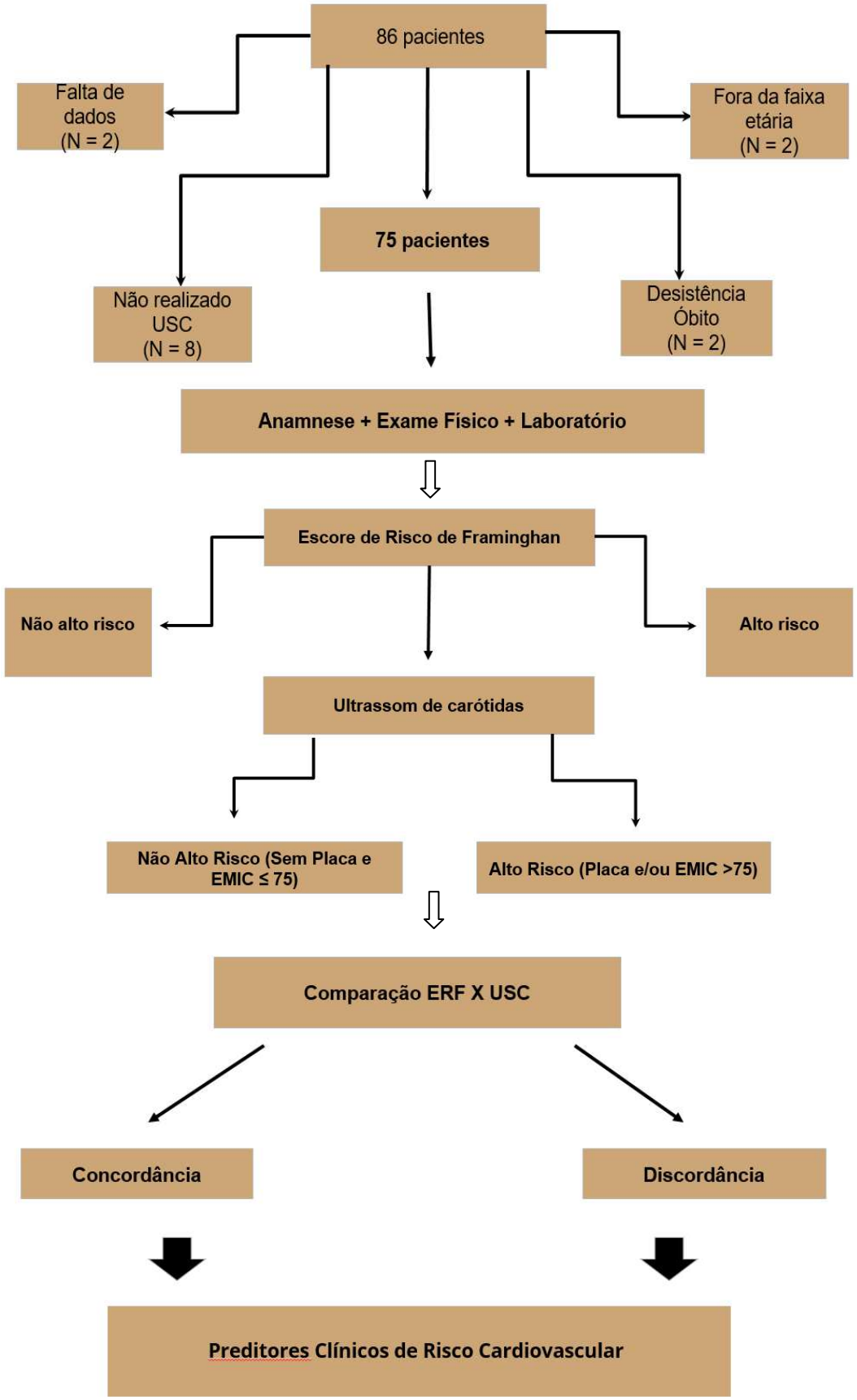
A última fase de coleta de dados do estudo correspondeu a realização do exame USC para a avaliação do EMIC e identificação de PC. Todos os exames foram realizados no ambulatório de cardiologia, por dois avaliadores, com técnica padronizada, utilizando o equipamento EPIQ CVx 3D, Philps®, seguindo recomendações normatizadas pelo Departamento de Imagem Cardiovascular da

Sociedade Brasileira de Cardiologia, publicadas em 2019 (Précoma *et al*., 2019). A primeira estrutura a ser identificada e que serve de parâmetro inicial de localização é o bulbo carotídeo; a partir dessa referência anatômica segue se a imagem da bifurcação da carótida e consegue se identificar bem a carótida comum que é o vaso de interesse para realização das medições do EMIC, onde as paredes anterior e posterior do vaso encontram se paralelas. A medida do EMIC foi realizada na parede posterior do segmento distal da carótida comum. As medidas são realizadas, de igual modo, tanto na carótida comum direita como na carótida comum esquerda. Foram registrados os valores absolutos de aferição (em milímetros) e relativos classificados de acordo com tabelas comparativas com dados populacionais considerando os fatores sexo, idade e etnia. Sabe se que a medida do EMIC aumenta com a idade, é maior no sexo masculino e também encontra-se aumentada nos indivíduos negros em comparação a brancos e asiáticos. Em função dessas conhecidas variações de padrão já esperadas, os resultados absolutos das medidas necessitam sofrer ajustes utilizando as tabelas de correção dos estudos ELSA-BRASIL (Santos *et al*., 2014), CAPS (Lorenz *et al*., 2006) e o MESA (Tattersall *et al*., 2014). Nesse estudo foi utilizada na análise comparativa preferencialmente a tabela do ELSA-BRASIL, por estar validada para a população brasileira. As tabelas MESA e CAPS foram usadas para os limites de idade não contemplados pela tabela do ELSA-BRASIL (Anexo B).

A PC foi definida como estrutura focal medindo no mínimo 0,5 mm para dentro do lúmem do vaso e/ou medindo mais que 50% do valor do EMI adjacente e/ou ainda o EMIC com medida absoluta > 1,5mm. Presença de PC e/ou valor de EMIC maior que o percentil 75, foram considerados anormais, compatíveis com o diagnóstico de ateromatose subclínica, caracterizando risco CV elevado.

O fluxograma de avaliação encontra-se demonstrado abaixo (Figura 13).

Figura 13: Fluxograma do estudo



Fonte: O autor (2023).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.6.1 **Análise descritiva**

Na análise descritiva os dados contínuos foram expressos pelas medidas de tendência central e de dispersão adequadas (média e desvio padrão em caso de distribuição normal, ou como mediana e intervalo interquartil se distribuição assimétrica). Dados categóricos foram descritos pela frequência (porcentagem).

4.6.2 **Análise inferencial**

A análise inferencial foi composta pelos seguintes métodos:

A associação entre o **risco CV elevado determinado pelo USC** com as variáveis clínicas, laboratoriais e cardiológicas foram analisadas pelo *teste t de Student* para amostras independentes ou de *Mann-Whitney,* para variáveis numéricas; e pelo teste de qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fisher para variáveis categóricas;

Regressão Logística binária foi utilizada para identificar preditores (ou variáveis explicativas) independentes para **risco CV elevado pelo USC**;

A Concordância para classificação entre o escore de Framingham (alto risco x não alto risco) em relação ao **risco CV elevado pelo USC** foi avaliada pelo coeficiente de Kappa.

Para a análise multivariada composta pela Regressão Logística (RL), o processo de seleção das variáveis foi o de "*stepwise forward*", ao nível de 5%, com o menor subgrupo de variáveis independentes que melhor explica a variável dependente (risco CV alto pelo USC). A normalidade na distribuição dos dados foi verificada pelo *teste de Shapiro-Wilk e* análise gráfica dos histogramas. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo *software* estatístico SPSS versão 26.

A amostra foi dividida em 2 grupos a partir da presença ou ausência do achado de ateromatose subclínica identificada pelo USC. As características clínicas, laboratoriais, o resultado de ERF e a estimativa de fibrose hepática pelos escores

APRI e FIB4 foram avaliadas para a determinação de possíveis preditores com poder estatístico de maior risco CV.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo intitulado “Avaliação do risco cardiovascular dos pacientes com Hepatite com vírus C (HCV) acompanhados no Hospital Universitário Gaffree e Guinle” ainda na fase de projeto de pesquisa foi avaliado e recebeu concordância para a sua realização dos diferentes setores hospitalares por onde passou, que foram o serviço de Gastroenterologia, Cardiologia, Métodos Gráficos/Ecocardiografia e Laboratório de Análises Clínicas, todos eles localizados no próprio hospital. Foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle com parecer número 5.162.629 (Anexo A). Na primeira etapa do projeto, na fase de avaliação clínica, os candidatos eram abordados quanto aos procedimentos para a participação no trabalho, vindo a assinar o TCLE após leitura do documento e esclarecimento de eventuais dúvidas. Os participantes recebiam cópia desse documento e era garantido a eles o direito de não participar do trabalho ou mesmo desistir em qualquer etapa do processo, mesmo depois de já ter iniciado o estudo, sem que ocorresse prejuízo no seguimento de sua patologia e na regularidade do atendimento hospitalar. A participação neste trabalho não aumentou o número de visitas hospitalares especificamente para o propósito do estudo, nem alterou a dinâmica do acompanhamento em relação a doença de base, não produzindo nenhum ônus financeiro extra aos participantes. Os pacientes eram informados sobre os resultados dos exames e caso houvesse indicação, recebiam encaminhamento para os ambulatórios das especialidades médicas pertinentes.

5 **RESULTADOS**

Foram analisados para o estudo inicialmente 86 pacientes. Ocorreu perda de seguimento de 11 deles, (12,8%), conforme mostra a figura 12.

Um total de 75 participantes, com média de idade 59 $\pm$ 11 anos, formaram o grupo final do estudo, sendo 47 (62,7%) do sexo feminino e a etnia ficou dividida entre 43 brancos (57,3%), 23 pardos (30,6%) e 9 pretos (12,0%). Em relação a comorbidades evidenciamos 39 hipertensos, (52,0%), 26 diabéticos (34,7%), 20 dislipidêmicos (26,6%). Referente ao tabagismo, 37 (49,3%) declararam nunca ter fumado, 21 (28,0%) foram definidos como ex tabagistas e 17 tabagistas ativos (22,7%), 52 pacientes foram caracterizados como sedentários (69,3%). O estudo foi realizado no período de março de 2021 a fevereiro de 2023. Os dados aqui descritos e todas as outras informações relacionadas a amostra são apresentadas na tabela 7 do estudo.

Tabela 7 - Características basais da amostra estudada

Características	**Amostra total (n=75)**
Sexo feminino (%)	62,7
Idade (anos)	59,1 (10,8)
Cor, não brancos (%)	42,7
Peso (kg)	71,1 (17,1)
IMC (kg/m^2)	26,4 (5,1)
Obesidade (IMC >30 kg/m^2) (%)	24,0
Circunferência abdominal (cm)	92,7 (12,3)
Circ. abdominal aumentada[1] (%)	82,4
PAS, mmHg	129 (20)
PAD, mmHg	81 (12)
FC, bpm	74 (13)
Fatores de Risco Cardiovascular	
HAS, (%)	52,0
Diabetes (%)	34,7
Sedentarismo (%)	69,3
Tabagismo (%)	22,7
Dislipidemia (%)	26,7
Dados laboratoriais	
Hemoglobina, mg/dL	13,9 [12,7 - 14,7]
Leucócitos, mil/mm^3	5,57 (4,70 - 7,48)
Plaquetas, mil/mm^3	210 [157 - 278]
Glicose	94 [87 - 112]
Hb Glicada, (%)	5,7 [5,3 - 6,3]
Creatinina, mg/dL	0,80 [0,74 - 1,00]
Colesterol Total, mg/dL	176 [146 - 207]
LDL-C, mg/dL	103 [77 - 124]
HDL-C, mg/dL	47 [38 - 64]
Triglicerídeos, mg/dL	91 [72 - 131]
TGO, U/L	42 [28 - 70]

Características	Amostra total (n=75)
TGP, U/L	49 [28 - 86]
Fosfatase alcalina, U/L	107 [78 - 167]
GGT, U/L	58 [33 - 146]
Bilirrubina total, mg/dL	0,67 [0,45 - 1,00]
Bilirrubina direta, mg/dL	0,30 [0,17 - 0,40]
Albumina, g/dL	4,2 [4,1 - 4,4]
INR	1,00 [1,00 - 1,01]
Medicações de uso regular	
IECA ou BRA (%)	38,7
Betabloqueador (%)	12,0
Bloqueador canal cálcio (%)	16,0
Estatina (%)	9,3
Antiagregante (%)	2,7
Antidiabético oral (%)	29,3
Insulina (%)	8,0
Escore Risco de Framingham	
Pontos	14 [9 - 18]
Risco baixo (%)	40,0
Risco moderado (%)	24,0
Risco alto (%)	36,0
Dados da infecção pelo HCV	
Tratamento prévio HCV (%)	10,7
Genótipo	
Tipo 1 (%)	36,0
Tipo não 1 (%)	6,7
Sem informação (%)	57,3
Sangramento digestivo (%)	5,3
Ascite (%)	4,0
Encefalopatia (%)	-
Cirrose (%)	6,7
Estimativa de fibrose hepática	
APRI	0,4 [0,3 - 0,6]
< 0,5 (%)	50,7
≥ 0,5 a < 1,5 (%)	46,7
≥ 1,5 (%)	2,7
FIB 4	2,05 [1,18 - 3,15]
< 1,45 (%)	30,7
≥ 1,45 a < 3,124 (%)	44,0
≥ 3,125 (%)	25,3

Valores são médias ± (desvio padrão) ou mediana e intervalo interquartílico [Q1 - Q3] para veriáveis numéricas, ou proporção para variáveis categóricas. [1]Circunferência abdominal aumentada: >88 cm em mulheres e >102 cm em homens.

Abreviaturas: APRI - aspartate aminotransferase to platelet ratio index, BRA - bloqueador de receptor de angiotensina, FC -frequência cardíaca, FIB4 - fibrosis 4 index, GGT - gama glutamiltransferase, HAS - hipertensão arterial sistêmica, Hb Glicada - hemoglobina glicada, HCV - vírus da hepatite C, HDL-C - lipoproteína de alta densidade do colesterol, IECA - inibidor de enzima de conversão de angiotensina, IMC - índice de massa corpórea, INR - international normalized ratio, LDL-C - lipoproteína de baixa densidade do colesterol, PAS - pressão arterial sistólica,, PAD - pressão arterial diastólica, TGO - transaminase oxalacética, TGP - transaminase pirúvica.

Os critérios diagnósticos utilizados para definição de HAS, DM, dislipidemia, sedentarismo e tabagismo seguiram as últimas diretrizes e consensos publicados e encontram-se descritos na parte referente a metodologia do estudo.

Em relação ao uso de fármacos, observamos que o grupo dos bloqueadores do receptor da angiotensina ou Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (BRA/IECA) foram os mais frequentes fármacos utilizados com 29 usuários (38,6%), seguido dos hipoglicemiantes orais 22 (29,3%), diuréticos 17 (22,6%), antagonistas dos canais de cálcio 12 (16,0%), betabloqueadores 9 (12,0%), hipolipemiantes 7 (9,3%), insulina 6 (8,0%), antiagregante plaquetário 2 (2,7%) e anticoagulante 1 (1,3%).

A forma de contaminação pelo HCV mais frequentemente observada foi a indeterminada (comunitária), onde se desconhece qualquer comportamento de risco ou exposição potencial prévia, em 27 pacientes (36,0%), seguida da transfusão sanguínea, 26 (35%), tatuagem, 8 (10,7%), via sexual em 4 (5,3%), uso de drogas ilícitas injetáveis em 3 (4,0%) e acidente com material biológico em profissional de saúde 1 (1,3%). Um grupo de pacientes exposto a mais de uma forma e denominado como “diferentes possibilidades de contágio” foi considerado a parte, com objetivo de evitar favorecimento tendencioso das possíveis formas de contágio e transmissão. Esse grupo somou 6 pacientes (8,0%). Observou-se que nesse grupo geralmente estavam associados a variáveis de consumo de drogas ilícitas, presença de tatuagem, possibilidade da via sexual e o histórico de transfusão sanguínea. Importante considerar que em relação as formas de contágio, mesmo num cenário mais característico, muitas vezes não podemos afirmar com certeza a via de contaminação, embora evidências possam sugerir determinado mecanismo de infecção.

A maioria dos pacientes desse estudo, teve o diagnóstico recentemente realizado, que foi considerado dentro do período dos 3 últimos anos. Apesar do predomínio de perfil mais recentes, vários pacientes tiveram o diagnóstico estabelecido há mais de 30 anos, refletindo certo grau de heterogeneidade do grupo quanto ao tempo de doença.

A maioria dos participantes não tiveram o genótipo conhecido 43 (57,3%). Dos 32 pacientes em que houve determinação, o genótipo 1 esteve presente em 27 (84,4%) dos pacientes e o genótipo diferente do 1 em 5 pacientes (15,6%).

Oito pacientes já tinham sido tratados previamente. Metade com drogas antigas como Interferon-alfa e Ribavirina, não alcançando RVS e outros 4 pacientes, mesmo com o uso dos AAD, não alcançaram a RVS possivelmente por influência de interrupção medicamentosa precoce ou descontinuidade de terapia.

Do ponto de vista da avaliação hepática, foi considerado o histórico de eventos clínicos que pudessem estar relacionados a disfunção hepática, hipertensão portal, fibrose e cirrose hepática. Foram eles o histórico de hemorragia digestiva, ascite, encefalopatia hepática, além da própria documentação de cirrose por US de abdome, TC de abdome ou elastografia hepática. Detectamos 8 pacientes com essas características, o que correspondeu a 10,7% do grupo.

Em relação as manifestações citadas, identificamos 4 pacientes (5,3%) com histórico de sangramento digestivo, 3 (4%) com ascite e 5 (6,7%) com diagnóstico de cirrose hepática por método de imagem.

Utilizamos em todos os participantes do estudo 2 escores clínicos para estadiamento hepático, que se baseiam em dados laboratoriais e guardam excelente capacidade de identificação dos pacientes com doença estabelecida (fibrose avançada e/ou cirrose). São eles: o escore APRI e o FIB4. O resultado desses escores foi capaz de dividir nossa amostra em grupos com maior ou menor chance da presença de fibrose avançada ou cirrose. Na nossa casuística observamos APRI < 0,5 (normal) em 38 pacientes (50,6%), valor ≥ 0,5 até < 1,5 (alteração com menor precisão) em 35 (46,6%) e ≥ 1,5 (compatível com fibrose avançada ou cirrose) em 2 (2,6%). Em relação ao FIB4 o resultado < 1,45 (normal) esteve presente em 23 pacientes (30,6%), a faixa de ≥ 1,45 até < 3,125 (alteração com menor precisão) em 33 (44%) e 19 (25,3%) atingiram o valor ≥ 3,125 que caracteriza doença hepática com fibrose avançada ou cirrose. O grupo de pacientes com escores mais elevados coincidiu com o grupo que já havia apresentado os eventos clínicos acima relatado.

Regressão logística binária foi utilizada para identificar preditores de ateromatose subclínica (variável dependente) incluindo fatores de risco tradicionais e parâmetros de quantificação de fibrose hepática (índices APRI e FIB-4). O Índice APRI ≥ 0,5 foi encontrado em 37 (49,2%) e FIB-4 ≥ 1.450 em 52 (69,3%) dos pacientes. Índice APRI ≥ 0,5 (OR = 3,80; p = 0,019) e DM (OR = 4,18; p = 0,031) foram associadas com EMIC e/ou presença de PC no USC. Presença de DM e estimativa do grau de fibrose hepática foram associadas com os achados de ateromatose subclínica pelo USC. Presença de PC se associou a APRI e FIB4 mais elevados. O grupo de alto risco pelo USC se associou a APRI mais elevado, sugestivo de fibrose avançada e/ou cirrose. A ateromatose subclínica documentada pela alteração ao USC esteve presente em maior frequência nos pacientes com

APRI e FIB4 na faixa de não normalidade, sugerindo que o grau de fibrose hepática se relaciona a alteração vascular encontrada.

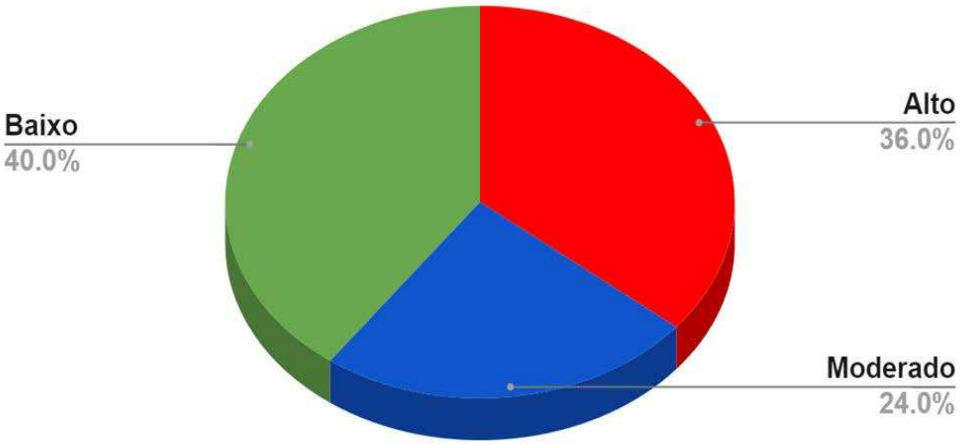
Analisamos duas características antropométricas, a primeira delas foi o índice de massa corpórea (IMC) que corresponde ao peso dividido pela altura ao quadrado. A partir desse valor, estabelecemos que nossa amostra possuía 2 pacientes de baixo peso (2,7%), 27 com peso na faixa da normalidade (36,0%), 28 com sobrepeso (37,3%), 18 obesos (24,0%), sendo que 14 (18,7%) com obesidade grau 1, 4 (5,3%) com obesidade grau 2 e nenhum com obesidade mórbida. A segunda avaliação foi a medida da circunferência abdominal, que é um dos critérios para o diagnóstico de Síndrome Metabólica. Dos 75 pacientes não obtivemos a informação em 1 paciente, por falha na coleta do dado na entrevista inicial e posterior perda do seguimento. Considerando os valores da normalidade para a população definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que tem como ponto de corte 80cm para mulheres e 90cm para homens, tivemos 13 pacientes (17,6%) dentro da faixa da normalidade e a grande maioria, 61 (82,4%) com valores acima do limite normal.

O escore de Framingham, foi a forma de estratificação clínica escolhida para dividir o grupo em 3 faixas de risco cardiovascular: baixo risco com estimativa de evento < 10%, risco moderado quando nos encontrávamos na faixa entre 10 e 20% e alto risco quando ultrapassávamos 20% de chance de evento em 10 anos de seguimento.

Cada um desses grupos ficou dividido da seguinte forma, conforme gráfico 1 a seguir:

1) Baixo risco = 30 pacientes, 40,0% dos casos.
2) Moderado risco = 18 pacientes, 24,0% do total.
3) Alto risco = 27 pacientes, 36,0% da amostra.

Gráfico 1 - Resultados do ERF



A outra forma de avaliação de risco cardiovascular do grupo foi realizada através do USC com a medida do EMIC e a identificação da PC com objetivo de caracterizar a presença de ateromatose subclínica.

A PC quando presente atribuía o diagnóstico de aterosclerose e a faixa de maior risco cardiovascular. Da mesma forma, também a identificação do EMIC com percentil > 75 está relacionada com o processo de aterosclerose.

Do total de 75 pacientes, 29 deles apresentavam PC. Estas placas foram assim distribuídas: 13 pacientes com grau de obstrução < 25%, 15 com grau de obstrução de 25% até 50%, 1 com grau de obstrução entre 51 a 75%, nenhum paciente atingiu grau de obstrução com percentual >75%. A avaliação do grupo, mostrou que a incidência de lesão por PC foi significativamente elevada, (38,7%), no entanto, a quase totalidade atingindo a faixa de obstrução de no máximo 50%, considerada como grau de obstrução moderada.

O valor absoluto medido do EMIC sofreu parametrização, de acordo com as características da população estudada, através da consulta das tabelas dos estudos populacionais já existentes e validadas, estabelecendo um valor de percentil. O valor de percentil > 75 é utilizado como ponto de corte na avaliação do resultado em se tratando da análise do EMIC. Procuramos utilizar preferencialmente a tabela do estudo ELSA, por se tratar de um estudo com a população brasileira que contempla na etnia, o paciente pardo (mulato) muito prevalente na nossa população. Outras tabelas utilizadas para determinação do percentil foram do estudo MESA e do

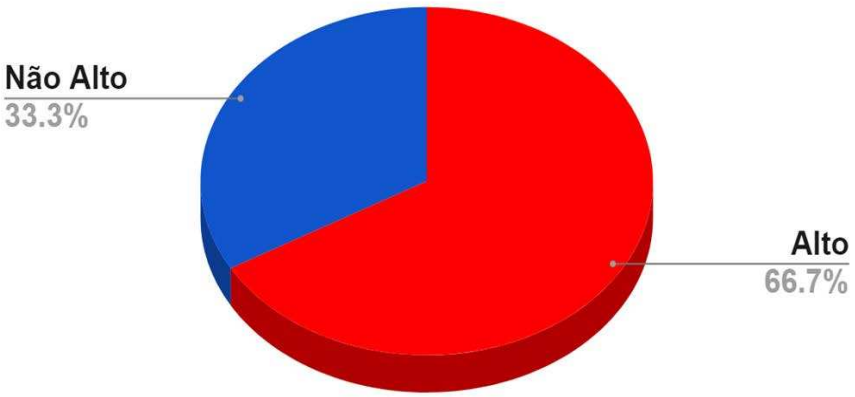
CAPS, por avaliarem etnias mais variadas e faixa etária mais extremas tanto para jovens como idosos.

Nosso estudo utilizou a tabela de percentil do ELSA em 53 pacientes que corresponde a 70,7% da amostra. Destes 21 pacientes ficaram na faixa de percentil ≤ 75 e 32 na faixa de percentil > 75. Nos restantes 22 indivíduos, lançamos mão da tabela MESA em 17, sendo que 10 pertenceram a faixa percentil ≤ 75 e 7 na faixa percentil > 75 e, na tabela CAPS em 5, sendo na faixa percentil ≤ 75 o total dos 5 indivíduos, e nenhum na faixa percentil > 75. Considerando o grupo formado pelo percentil > 75, que englobaria os pacientes de maior risco, totalizamos 39 pacientes, o que correspondeu a 52% da amostra.

A presença de PC atribuía diretamente, independente da avaliação do EMIC, no grupo de maior risco. Do total da nossa amostra, 29 pacientes apresentavam PC.

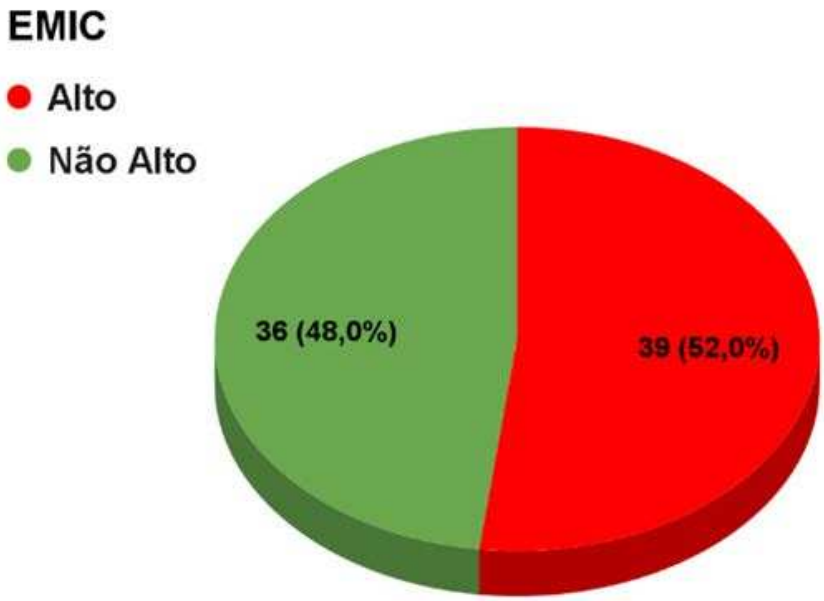
Quando avaliamos o resultado total do USC, tanto EMIC e PC observamos que a estratificação geral identificou 25 pacientes de não alto risco (baixo + moderada) que correspondeu a 33,3% e 50 pacientes (66,7%) de alto risco, conforme o gráfico 2.

Gráfico 2 - Resultados do USC: EMIC e PC



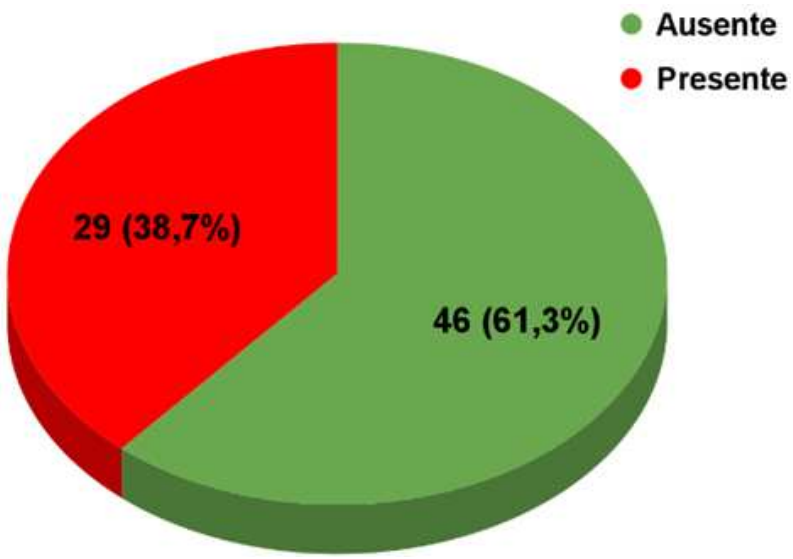
Os gráficos 3 e 4 mostram respectivamente os resultados isolados do EMIC e PC.

Gráfico 3 - Resultados do EMIC



EMIC alto = percentil > 75; EMIC não alto = percentil ≤ 75.

Gráfico 4 - Resultados de PC



A tabela 8 mostra as características clínicas do grupo com ateromatose subclínica (ASC) e sem ASC documentada pelo USC.

Tabela 8 - Comparação dos grupos com ASC e sem ASC pelo USC

Características	USC com ASC (n=50)	USC sem ASC (n=25)	P valor
Sexo feminino (%)	64,0	60,0	0,74
Idade (anos)	59,8 ± 10,2	57,8 ± 12,1	0,44
Cor, não brancos (%)	44,0	40,0	0,74
Peso (kg)	69,7 ± 14,7	74,0 ± 21.1	0,37
IMC (kg/m^2)	26,1 ± 4,6	26,9± 6,0	0,57
Obesidade (IMC >30 kg/m^2) (%)	24,0	24,0	1,0
Circunferência abdominal (cm)	91,8 ± 10,5	94,5 ± 15,4	0,39
Circ. abdominal aumentada[1] (%)	82,0	83,0	0,58
PAS, mmHg	129,9 ± 21,8	129,3 ± 16,4	0,90
PAD, mmHg	80.3 ± 12	81,7 ± 13,6	0,64
FC, bpm	72,2 ± 12,7	76,9 ± 11,5	0,12
Fatores de Risco Cardiovascular			
HAS (%)	58,0	40,0	0,14
Diabetes (%)	42,0	20,0	0,059
Sedentarismo (%)	**60,0**	**88,0**	**0,013**
Tabagismo (%)	28,0	12,0	0,15
Dislipidemia (%)	26,0	28,0	0,85
Dados laboratoriais			
Hemoglobina, mg/dL	14,0 13,0 - 15,0	14,0 13,0 - 15,0	0,57
Leucócitos, mil/mm^3	5,585 4,700 - 7,225	5,570 4,600 - 7,600	0,8
Plaquetas, mil/mm^3	184,000 146,000 - 261,750	256,000 172,000 - 299,000	**0,046**
Glicose	94,5 87 - 118	91,0 86,0 - 108,0	0,28
Hb Glicada, (%)	5,8 5,2 - 6,7	5,6 5,4 - 6,0	0,52
Creatinina, mg/dL	0,80 0,73 - 1,00	0,80 0,75 - 1,00	0,97
Colesterol Total, mg/dL	173 144 - 203	182 147 - 210	0,73
LDL-C, mg/dL	103 75 - 123	103 78 - 128	0,60
HDL-C, mg/dL	46 37 - 65	47 39 - 64	0,99
Triglicerídeos, mg/dL	98 76 -133	82 68 - 132	0,25
TGO, U/L	46 31 - 70	37 24 - 74	0,15
TGP, U/L	55 31 - 88	34 25 - 83	0,16
Fosfatase alcalina, U/L	111 79 - 162	102 76 - 184	0,84
GGT, U/L	64 30 - 165	44 37 - 109	0,58
Bilirrubina total, mg/dL	0,64 0,45 - 0,86	0,97 0,46 - 1,19	0,060
Bilirrubina direta, mg/dL	0,24 0,17 - 0,34	0,40 0,17 - 0,63	0,059
Ureia	27,5 23,0 - 34,0	30,0 27,0 - 36,0	0,27
Creatinina	0,80 0,73 - 1,00	0,80 0,75 - 1,00	0,97
Albumina, g/dL	4,25 4,10 - 4,40	4,20 4,00 - 4,45	0,46
INR	1,00 1,00 - 1,10	1,02 0,99 - 1,16	0,96
Escore Risco de Framingham			
Pontos	16 [9 - 19]	11 [9 - 15]	0,07
Risco baixo (%)	36,0	48,0	
Risco moderado (%)	22,0	28,0	0,21
Risco alto (%)	28,0	20,0	
Estimativa de fibrose hepática			
APRI	0,60 [0,40 - 0,63]	0,30 [0,20 - 0,50]	0,01
< 0,5 (%)	42,0	**68,0**	**0,034**
≥ 0,5 (%)	**58,0**	32,0	
FIB 4	2,09 [1,42 - 3,38]	1,47 [0,86 - 2,68]	0,15
< 1,45 (%)	24,0	44,0	
≥ 1,45 a < 3,124 (%)	48,0	36,0	0,21
≥ 3,125 (%)	28,0	20,0	

Variáveis expressas em média ± desvio padrão e comparada pelo teste t de Student para amostras independentes, ou pela mediana e intervalo interquartílico [Q1-Q3] e comparadas pelo teste de Mann-Whitney quando distribuição assimétrica; variáveis categóricas expressas proporções e comparadas pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

Abreviaturas: APRI - aspartate aminotransferase to platelet ratio index, FC - frequência cardíaca, FIB4 - fibrosis 4 index, GGT - gama glutamiltransferase, HAS - hipertensão arterial sistêmica, Hb Glicada - hemoglobina glicada, HDL-C - lipoproteína de alta densidade do colesterol, IMC - índice de massa corpórea, INR - international normalized ratio, LDL-C - lipoproteína de baixa densidade do colesterol, PAS - pressão arterial sistólica, PAD - pressão arterial diastólica, TGO - transaminase oxalacética, TGP - transaminase pirúvica.

A tabela 9 fornece a descritiva e o resultado (ou modelo) da Regressão Logística para o risco CV alto segundo USC a partir das variáveis explicativas significativas. Os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e porcentagem (%) e o numérico foi pela mediana e intervalo interquartílico (Q1 - Q3). Segundo o modelo, observou-se que a **fibrose hepática aferida pelo APRI ≥ 0,5** (OR = 3,80; *p* = 0,019) e **DM** (OR = 4,18; *p* = 0,031) **foram variáveis independentes significativas para predizer (ou explicar) o risco CV alto pelo USC**, nessa amostra, em estudo. As demais variáveis não apresentaram contribuição independente, ao nível de 5%.

Tabela 9 - Regressão logística múltipla para a presença de ASC no USC

	Avaliação pelo USC				
Variável	**ASC**	**Sem ASC**	***OR***	**IC 95%**	***p*-valor**
Fibrose - APRI ≥ 0,5	29 (58%)	8 (32%)	3,80	1,24 - 11,6	0,019
BD (unidades)	0,24 (0,17 - 0,34)	0,40 (0,17 - 0,63)	0,09	0,01 - 0,66	0,017
DM presente	21 (42%)	5 (20%)	4,18	1,14 - 15,4	0,031

Dados expressos pela frequência (n) e porcentagem (%) ou pela mediana e intervalo interquartílico [Q1- Q3], *Odds ratio* (*OR*) e seu respectivo intervalo de confiança (IC 95%) para presença de ASC.

Abreviaturas: ASC - ateromatose subclínica; BD - bilirrubina direta; DM - diabetes *mellitus*; USC - ultrassom de carótidas.

Em relação a associação entre ocorrência de PC com variáveis clínicas e laboratoriais, a análise de concordância conforme apresentado na tabela 10, que fornece as medidas de acurácia (sensibilidade, especificidade, VP+ e VP-), percentual de concordância, coeficiente de Kappa e os respectivos IC 95% e nível descritivo (*p valor*) para risco CV elevado pelo escore de Framingham em relação ao risco CV alto pelo USC (padrão ouro). O percentual de concordância verificou que não existe concordância significativa, ao nível de 5%, para classificação do risco CV elevado no escore de Framingham e determinado pelo USC (Kappa = 0,15; *p* = 0,12). Contudo, verificou-se que existe concordância significativa, de grau fraco, para classificação do risco CV alto entre o escore de Framingham e existência de placa carotídea (Kappa = 0,37; *p* = 0,001).

Tabela 10 - Análise de concordância para RCV alto pelo ERF em relação ao USC e PC

Medidas de acurácia para Risco CV alto	**ERF *vs* ASC**	**ERF *vs* PC**
Sensibilidade (%)	42,0	58,6
Especificidade (%)	76,0	78,3
VPP + (%)	77,8	63,0
VPN - (%)	39,6	75,0
% de concordância	53,3	70,7
Kappa	**0,15**	**0,37**
IC 95% para Kappa	-0,06 - 0,35	0,15 - 0,59
p-valor	0,12	0,001

Abreviaturas: ASC - ateromatose subclínica; ERF - escore de risco de Framingham; PC - placa carotídea; VPN - valor preditivo negativo; VPP - valor preditivo positivo.

6 **DISCUSSÃO**

6.1 OBJETIVOS E PRINCIPAIS RESULTADOS

Esse estudo avaliou aspectos clínicos de portadores de HCV, determinando a estimativa de risco cardiovascular global através da utilização do ERF. Todos os pacientes incluídos foram também avaliados quanto a presença de ateromatose subclínica através da realização do USC. Após a identificação das respectivas características clínicas e presença de alteração no USC, foi possível estabelecer o percentual de reestratificação do risco e grau de concordância entre os métodos de avaliação (ERF e USC) na amostra estudada.

Nossos principais achados foram que a infecção por HCV relacionou-se a alto risco cardiovascular, onde 1/3 dos indivíduos avaliados foram classificados como alto risco pelo ERF, enquanto o USC identificou alto risco CV em 2/3 do grupo. Presença de DM e o grau de fibrose hepática estimado pelos escores clínicos (APRI e FIB4) foram positivamente associados com ateromatose subclínica. Ocorreu um percentual elevado de reestratificação de risco do ERF após o resultado do USC, corroborado por uma baixa concordância entre os métodos.

6.2 DISCUSSÃO DOS PRINCIPAIS ACHADOS

a) Avaliação do risco CV dos pacientes HCV - Comparação da amostra com a literatura

Apesar do comprometimento hepático ser o aspecto principal da infecção pelo HCV, são bastante frequentes e conhecidas também as manifestações extra-hepáticas (Cacoub *et al.*, 2021). Atualmente, encontra se bem estabelecida a ação do vírus no processo de aterosclerose (Maruyama *et al*., 2013; Petta *et al.*, 2016; Babiker *et al*., 2017). O HCV é considerado um fator de risco cardiovascular independente (Cacoub, 2019). Partindo da premissa do maior risco que essa população está exposta, estudamos esse grupo de pacientes para estabelecer o seu real grau de risco cardiovascular.

O estudo reuniu 75 pacientes, com a média de idade de 59,1 anos, sendo que o sexo feminino correspondeu a 62,7% e em relação a etnia, a maioria foi de

brancos correspondendo a 57,3%. Em relação a literatura sabemos que o predomínio da infecção por HCV ocorre em homens na razão de 1,3 (Brasil, 2021). Talvez o que explique a diferença em relação a nossa amostra, que evidenciou uma razão de 1,68 favorável as mulheres, seja o fato de estarmos analisando o número de pacientes que se encontram sob acompanhamento médico e não o total de infectados. Tradicionalmente, os dados do SUS apontam que as mulheres buscam em maior frequência os cuidados de assistência médica. A faixa etária mais acometida encontra se entre 55 a 59 anos (Brasil, 2022) e foi semelhante ao da nossa amostra. A etnia por si só não é um dado capaz de estabelecer maior ou menor risco. As condições econômicas dos diferentes países, o acesso aos serviços de saúde, a qualidade dos cuidados médicos, o uso de drogas ilícitas injetáveis, a coinfecção pelo HIV e as práticas sexuais desprotegidas com múltiplos parceiros é que apresentam um real impacto sobre a incidência do HCV e esses aspectos não se relacionam com a etnia.

A forma de contágio mais frequente no grupo foi a chamada indeterminada comunitária (36%) seguida de transfusão sanguínea (35%). Esses dados estão concordantes com a literatura que mostram que até 43% dos pacientes infectados pelo HCV não apresentam uma epidemiologia bem definida (Oliver *et al.*, 2013). Dados recentes nacionais, também identificam alta ocorrência de fonte desconhecida na população brasileira, com falta de identificação na notificação em 58,3% dos casos (Brasil, 2021). O percentual de pacientes infectados por consumo de drogas ilícitas em nossa amostra foi baixo (4%) e a via sexual atingiu o valor de 5%. Os dados de literatura apontaram o uso de drogas ilícitas como responsável por 21% dos casos no Brasil em 2021. A via sexual que vem apresentando aumento progressivo atingiu 21,6% neste mesmo período (Boletim epidemiológico, 2022). O uso de drogas ilícitas por via parenteral no Brasil é menor que em outras regiões do mundo, o que pode justificar nossa casuistica mais baixa, ainda assim ela foi inferior aos próprios dados nacionais. Os pacientes que apresentavam mais de uma possível fonte de infecção foram agrupados a parte e representaram 8% da amostra. A maioria das vezes a associação ocorreu entre uso de drogas ilícitas, presença de tatuagem e via sexual.

Em relação ao genótipo, a quantidade de pacientes do estudo sem genótipo conhecido foi de 43 (57,3%). Dos pacientes com determinação do genótipo, o tipo 1 esteve presente em 27 (84,3%) e o genótipo diferente do 1 em 5 (15,6%). Esses

dados são semelhantes aos encontrados na literatura sendo a maioria das infecções atribuídas ao genótipo 1. A partir do advento dos AAD, o tratamento baseado no genótipo específico, que era sempre precedida pela sua determinação, deu lugar a estratégia terapêutica pangenotípica, o que simplificou e tendeu a descentralizar o tratamento. Essa é a explicação para a menor frequência atual da identificação genótipica e pelos números apresentados no estudo.

Avaliamos o índice de massa corpórea (IMC) e identificamos que 37,3% foram considerados sobrepeso e 24% obesos. Os dados da população brasileira geral em relação a esse parâmetro são 37,1% sobrepesos e 24,3% obesos (Brasil, 2017b) mostrando grande semelhança entre os nossos resultados e a literatura.

A prevalência dos fatores de risco clássicos encontrados no estudo em comparação ao esperado para a população brasileira típica normal foi aumentada de forma expressiva em relação a HAS e DM. A estimativa de HAS na população geral é de 27,9% (Brasil, 2023b). Nosso estudo evidenciou 52%, o que representou o dobro aproximadamente. A estimativa de pacientes com DM é de 10,2%, (Brasil, 2023b) e na nossa amostra o valor foi 34,7%, o que correspondeu a mais de três vezes o valor da população geral. Em relação a dislipidemia, o acometimento da população brasileira é de 22,6%, (Brasil, 2017b), em nossa casuística obtivemos resultado de 26,6%. O tabagismo entre os pacientes acima de 18 anos no Brasil é de 9,3% (Brasil, 2023b), na população do nosso estudo 28,0% foram definidos como ex tabagistas e tabagistas ativos chegaram a 22,7%. Em relação ao sedentarismo, dados do IBGE de 2019 mostravam 40,3% e na pesquisa pelo inquérito telefônico do MS, se auto declararam sedentárias 40,6% (Brasil, 2023b), em nossa casuística o resultado foi de 69,3%.

Em relação ao sedentarismo e ao tabagismo, esses fatores parecem agir apenas como potencializadores de risco, sem que se possa estabelecer alguma associação ao HCV. Importante considerar que o trabalho teve a fase de coleta de dados em pleno período da pandemia do Covid-19 e podemos especular que a necessidade de isolamento social prolongado possa ter contribuído para uma incidência tão alta de sedentários em nossa amostra. Em relação ao resultado de hipertensos, diabéticos e dislipidêmicos analisamos abaixo cada um desses fatores.

O HCV aumenta o risco cardiovascular (Butt *et al*., 2017) por mecanismos diretamente relacionados a ação viral como invasão vascular, processo inflamatório crônico, disfunção endotelial e desenvolvimento de aterosclerose (Goossens; Negro,

2017) bem como mecanismos indiretos de natureza metabólica e entre eles se destacam a resistência insulínica, a indução a esteatose, o desenvolvimento do diabetes *mellitus*, a predisposição a obesidade, a Hipertrigliceridemia, a diminuição do HDL e a síndrome metabólica (Petta *et al.*, 2016).

Estudo polonês investigou a relação entre o HCV, o aumento do RCV e a maior incidência de HA (Rajewski *et al*., 2022). Esse trabalho reuniu 2980 pacientes sendo 51% mulheres com média de idade de 58 anos. O estudo demostrou que quanto maior o grau de comprometimento hepático, maior será a incidência de HA. Os resultados encontrados foram de 47,6% de hipertensos no estágio Metavir F4, 42,1% no estágio F3 e 25% no estágio F1. Outros fatores que também se relacionaram ao aumento da incidência de HA foram a idade mais elevada e o sexo feminino. A conclusão final foi que o HCV parece ser um fator de risco para HA e a progressão da fibrose hepática e o aumento da idade associaram se a HA (Rajewski *et al*., 2022).

O nosso trabalho evidenciou que mais da metade da amostra era constituída por indivíduos hipertensos. Tanto os estudos de Pawel Rajewski, quanto o nosso estudo com populações de portadores de HCV apresentaram incidência de HA significativamente maior, em torno de 50% em comparação aos registros esperados para a população geral que é próxima de 25%. Existem poucos estudos analisando especificamente a HA na população de pacientes com HCV. Está presente um cenário clínico que sugere predisposição para o desenvolvimento da HA em associação ao HCV. Mais estudos são necessários para melhor esclarecer os mecanismos dessa relação.

O HCV se relaciona com uma série de alterações metabólicas (Cacoub *et al.*, 2021). O HCV é associado de forma importante ao desenvolvimento de resistência insulínica e diabetes *mellitus* (Drazilova *et al*., 2018). Os mecanismos envolvidos nesse processo incluem a ação direta do vírus, citoquinas pró inflamatórias e outros processos imunomediados (Negro, 2014).

A avaliação do nosso resultado evidenciou que a presença do grupo de diabéticos foi 3,5 vezes maior que a esperada em relação a população geral. Uma série de trabalhos na literatura relacionam fibrose hepática ou mesmo a presença do HCV com o diabetes *mellitus* e outras alterações metabólicas. O grau de comprometimento hepático denunciado pela esteatose, fibrose e cirrose têm relação direta com a piora do controle glicêmico (Negro, 2014). O tratamento do HCV e a

RVS se relacionam a melhora no perfil metabólico, bem como na diminuição do risco cardiovascular (Ciancio *et al*., 2018; Li *et al*., 2019). Uma meta análise de 34 estudos estimou que o risco de Diabetes está aumentado em mais de 70% na população de pacientes HCV (White; Ratziu; El-Serag, 2008). A razão dessa associação é multifatorial, mas a fibrose hepática levando a alterações no metabolismo glicídico tem efeitos determinantes nesse processo e acabam propiciando a resistência insulínica, hiperinsulinemia, obesidade, síndrome metabólica e o aparecimento ou progressão do diabetes. A resistência insulínica ocorre em vários sítios, tanto a nível hepático, quanto muscular e nas reservas de gordura do organismo. No estudo de Ying Chen, ficou bem evidenciado que os diferentes estágios de comprometimento hepático se relacionam ao maior risco de Diabetes e quanto maior a progressão em relação a fibrose avançada e cirrose maior chance de Diabetes (Chen *et al*., 2020). Nossos resultados foram concordantes com a literatura, que evidencia uma relação direta entre diabetes e o HCV. Nosso estudo também apresentou concordância do maior grau de comprometimento hepático detectado pelos escores APRI e FIB4 mais elevados com o DM.

Em relação a dislipidemia, sabemos que os pacientes com HCV possuem níveis diminuídos de colesterol total, LDL colesterol e triglicerídeos, em contrapartida apresentam níveis aumentados de marcadores inflamatórios como a PCRt (Butt *et al*., 2009). Apesar desse panorama favorável em relação ao perfil lipídico, a população portadora de HCV apresenta maior risco cardiovascular e cerebrovascular (Goossens; Negro, 2017).

A dislipidemia é um clássico fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. O fato dos pacientes com HCV apresentarem níveis de colesterol mais baixos e ainda assim possuírem maior risco parece um paradoxo. Devemos considerar que o desenvolvimento da aterosclerose é um processo complexo, que ocorre ao longo de décadas e com vários fatores envolvidos na sua gênese. Provavelmente o valor absoluto do colesterol, não exerce o protagonismo, nesse contexto clínico, em relação a outras condições associadas. Por muito tempo se imaginou que a cirrose hepática pudesse proteger do desenvolvimento da aterosclerose por uma série de circunstâncias como a diminuição dos fatores de coagulação, trombocitopenia, disfunção plaquetária, diminuição dos níveis de pressão arterial, redução dos lipídeos plasmáticos, aumento do nível do estrogênio circulante, etc. Muitos desses processos só vão ocorrer num momento muito tardio

da cirrose hepática terminal e, na verdade, o HCV se relaciona a condições metabólicas e inflamatórias por muito mais tempo ao longo da doença que são favoráveis para a aterosclerose. Quando aos níveis de colesterol total e LDL colesterol do grupo HCV são equivalentes ou mesmo aumentados em relação a população geral, os pacientes HCV apresentam um risco ainda maior justificando que se tenha um controle mais intensificado sobre essa população, estabelecendo metas mais rigorosas e promovendo monitorização mais intensa sobre esses pacientes (Butt *et al*., 2017). Um fato relevante do estudo ERCHIVES foi que o paciente com infecção pelo HCV tem maior risco de IAM nas diferentes faixas do nível de colesterol e esse risco é mais pronunciado nos indivíduos mais jovens (< 50 anos) e, tanto a melhor estratificação do risco cardiovascular, quanto o tratamento medicamentoso otimizado, teriam potencial de redução sobre os desfechos negativos (Butt *et al*., 2017).

Os pacientes dislipidêmicos do nosso estudo tinham média de idade mais baixa (51 anos). Um dado relevante encontrado em nossa amostra foi o baixo número de indivíduos sob terapia medicamentosa hipolipemiante. Dos pacientes dislipidêmicos apenas 35% encontravam se em uso de estatinas ou outra classe de hipolipemiante oral. Esse padrão não foi identificado em relação ao diabetes e hipertensão arterial, onde esses pacientes se encontravam sob terapia com pelo menos uma classe de drogas específicas em 84,6% e 90% respectivamente. Talvez o que possa explicar esse fato seja o maior custo das medicações para o controle de colesterol ou uma percepção menor da importância desta medida em relação ao controle dos outros fatores de risco.

Os 75 pacientes do estudo tiveram os escores APRI e FIB4 calculados e esse foi o método escolhido para o estadiamento do grau de fibrose hepática, dividindo a amostra em 2 grupos. Foi chamado baixo risco quando APRI < 0,5 e FIB4 < 1,45 e não baixo risco quando APRI ≥ 0,5 e FIB4 ≥ 1,45. Em relação ao escore APRI encontramos 38 pacientes de baixo risco e 37 pacientes de não baixo risco, e em relação ao FIB4 foram de 23 pacientes baixo risco e 52 pacientes não baixo risco.

O estudo de Ballestri e colaboradores (2021) avaliou 280 pacientes com biopsia hepática (157 com HCV, 16 com HBV e 107 NASH) e estimou a precisão dos biomarcadores de fibrose hepática comparando a concordância entre os 2 métodos e correlacionou a identificação do grau de fibrose com o risco cardiovascular

estimado pelo ERF. O resultado do estudo foi que os biomarcadores são muito eficientes principalmente para excluir a presença de fibrose avançada e também se correlacionaram muito bem com o risco cardiovascular, mortalidade e evento cardiovascular. A fibrose é um preditor de risco cardiovascular. O melhor desempenho para essa avaliação ocorreu, nesse estudo, entre o escore FIB4 e o ERF (Ballestri *et al*., 2021).

Quando analisamos os 27 pacientes do nosso estudo que tiveram ERF alto e comparamos com o resultado da estratificação com os escores dos biomarcadores hepáticos, observamos que quanto ao APRI, 12 foram baixo risco e 15 não baixo risco (equivalentes) e o FIB4, 6 foram baixo risco e 21 não baixo risco, mostrando que o FIB4 alto risco relacionou-se melhor com ERF aumentado. Esse resultado foi semelhante ao achado do estudo de Ballestri e colaboradores (2021) acima descrito.

Quando analisamos os 50 pacientes do nosso estudo que tiveram USC alterado (ateromatose subclínica) e comparamos com o resultado da estratificação com os escores dos biomarcadores hepáticos, evidenciamos que o APRI teve 21 pacientes com baixo risco e 29 de não baixo risco e o FIB4 teve 12 pacientes baixo risco e 38 de não baixo risco. Os escores hepáticos de não baixo risco se relacionam com o USC alterado. Esse achado do nosso estudo foi concordante com o encontrado na literatura que relaciona fibrose mais avançada, mais alterações no USC e maior risco cardiovascular (Ballestri *et al*., 2021).

b) Determinação do RCV global pelo ERF dos pacientes com HCV

Em relação ao ERF, nosso resultado evidenciou que do total de pacientes avaliados, 40% foram de baixo risco, 24% de moderado risco e 36% de alto risco. Dividindo em 2 grupos teríamos não alto risco em 64%. Sendo assim o ERF determinou alto risco em aproximadamente 1/3 da amostra.

O estudo “Estimativas do Risco Cardiovascular em Dez Anos na População Brasileira: Um estudo de Base Populacional” (Malta *et al*., 2021) foi um estudo nacional de base populacional a estimar o escore de risco global da população brasileira. A amostra constituída de 8952 pacientes, com idade 30 a 74 anos. O resultado evidenciou que entre as mulheres, baixo risco ocorreu em 58,4%, moderado risco 32,9% e alto risco 8,7%. Entre os homens, baixo risco 36,5%, moderado 41,9% e alto 21,6%. O risco aumentou com a idade. Outros fatores que se

relacionaram foram a presença de HAS e dislipidemia. Traçando uma comparação entre os dois estudos observamos que o estudo de Malta e colaboradores (2021) evidenciou 91% de não alto risco entre as mulheres contra 70,2% do nosso estudo e 21,6% de alto risco entre os homens contra 46,4% em nossa casuística. O grau de risco geral encontrado no nosso trabalho foi muito superior. As populações dos estudos apresentavam características semelhantes exceto pela presença da infecção pelo HCV na nossa amostra.

O Elsa Brasil - The Brazilian Longitudinal study of Adult Health, representa um banco de dados que tenta estabelecer o perfil clínico da nossa população (Santos; Santos Neto; Santos, 2018). Fizeram parte da avaliação inicial 15.105 pessoas com idade de 35 até 74 anos, 6887 homens e 8218 mulheres, sendo 52% de brancos, 16,1% pretos e 28,2% mulatos (Aquino *et al*., 2012). Comparando o estudo Elsa com nosso estudo, evidenciamos a maioria das características semelhantes das populações. Os percentuais dos fatores de risco encontrados, no entanto, foram diferentes e respectivamente: HAS 35,8% e 52%, diabetes 20% e 34,7%, dislipidemia 61,5% e 26,6%. No estudo Elsa o risco cardiovascular estimado da população acompanhada em 10 anos, foi de valores entre 6,9% a 7,6% o que caracteriza uma faixa de baixo risco. Nosso estudo, considerando o RCV pela estimativa do ERF, encontramos 40% na faixa de baixo risco, 24% risco moderado e 36% alto risco, que demonstra um grau de risco superior.

Nossa população apresentou percentuais maiores em relação a HAS e DM e foi menor em relação a dislipidemia. Sabemos que o HCV é capaz de promover alterações inflamatórias e metabólicas por variados mecanismos, capazes de associar se a hiperglicemia e hipertensão arterial e que normalmente os níveis de lipídeos plasmáticos tendem a ser mais baixos que na população normal. O fato da nossa casuística ser constituída de pacientes com HCV justificaria essas diferenças? Novos estudos com amostragens maiores ajudariam a elucidar essa questão.

O estudo de Oliveira e colaboradores (2013) reuniu uma população de 62 pacientes HCV positivo sem outras comorbidades clínicas associadas e avaliou o grau de risco cardiovascular utilizando para essa estratificação o ERF. Obteve como resultado um ERF 12% caracterizando um risco moderado e constatou no grupo uma maior incidência de citoquinas pró inflamatórias no plasma desses indivíduos como a interleucina 6 e o fator alfa de necrose tumoral. Os fatores que apresentaram relevância estatística na caracterização do risco da amostra foram o colesterol total e

a pressão diastólica mais elevados, e HDL colesterol mais baixo (Oliveira et al., 2013).

O estudo de Badawi e colaboradores (2018) avaliou o grau de RCV com estimativa de evento em 10 anos utilizando o ERF, numa população de pacientes HCV positivo em comparação a um grupo controle sem a presença do vírus. O grupo era constituído de 10.115 pacientes canadenses e 16.668 norte americanos com idade de 30 a 74 anos e um período aproximado de 8 anos de acompanhamento. Os portadores de HCV apresentaram resultado do ERF moderado (10 a 20%) que foi significativamente mais alto ($p<0,01$) que os pacientes do grupo controle sem HCV que tiveram um ERF baixo risco (<10%). Foi realizada uma regressão linear multivariada que caracterizou um aumento de rico de evento CV em 10 anos de 2,5 a 3,5% evidenciando neste estudo uma relação do HCV com risco de DCV (Badawi; Di Giuseppe; Arora, 2018). Tanto o nosso estudo, quanto os estudos acima descritos e outros trabalhos na literatura identificaram os pacientes com HCV com uma estimativa de risco aumentado pelo ERF em relação a população geral não portadora do vírus, pelo menos um grau de risco moderado.

c) Caracterização da presença de ateromatose subclínica, através do USC

Existe extensa documentação na literatura médica, sinalizando que a presença de PC, bem como a identificação do EMIC com percentil > 75, estabelece o diagnóstico de ateromatose subclínica e com ele o aumento do risco cardiovascular (Babiker *et al*., 2017; Medhioub *et al*., 2021; Revuelto Artigas *et al*., 2019b).

Os resultados do nosso estudo evidenciaram que a PC esteve presente em 38,7% e o EMIC com percentil > 75 ocorreu em 52% da amostra. Analisando o resultado do USC, considerando as informações de PC e/ou EMIC tivemos alto risco em 50 pacientes (66,7%) e o não alto risco 25 pacientes (33,3%). Dito de outra forma, o USC caracterizou como alto risco 2/3 e não alto risco 1/3 da amostra. A PC foi um achado que contribuiu menos para o percentual de identificação de alto risco, no entanto, a sua presença é vista como o dado mais robusto na literatura para documentar a ateromatose subclínica. O EMIC identificou a maioria dos pacientes de alto risco caracterizados pelo USC, no entanto, embora consideremos esse dado como relevante, reconhecemos que ele ainda está cercado de um nível de

questionamento por alguns grupos que interrogam a sua utilização, principalmente pela dificuldade de padronização das medidas.

A meta análise de Ruijter (Den Ruijter *et al*., 2012) avaliou o quanto uma população geral sem doença cardiovascular prévia estratificada pelo ERF se beneficiaria em termos de reestratificação através do resultado do USC e a avaliação do EMIC em prever IAM e AVC no período de 10 anos. Essa meta análise reuniu 45.828 pacientes de 14 estudos com seguimento de 11 anos. A conclusão foi que os benefícios foram pequenos em relação aos achados do ERF na reestratificação pelo EMIC, não houve diferença entre os sexos e o subgrupo de risco moderado foi o que mais se beneficiou com um percentual de reestratificação de 3,6%.

O mesmo autor estudou a população de diabéticos e não evidenciou benefício na identificação do EMIC em relação ao ERF (Den Ruijter, 2013). O estudo de Bots e colaboradores (2014) com população de hipertensos produziu um benefício apenas discreto na reestratificação com o EMIC no grupo de risco moderado. A meta análise de Lorenz e colaboradores (2007) evidenciou que a determinação do EMIC é um forte preditor de evento cardiovascular e cerebrovascular futuros e o aumento de 0,1 mm se relaciona a aumento de risco de IAM de 10 a 15% e de AVC de 13 a 18% e a revisão de Willeit e colaboradores (2020) que analisou 119 estudos reunindo 100.667 pacientes, concluiu que houve benefício no acompanhamento de progressão do EMIC em relação a predição de risco de IAM, AVCI, necessidade de revascularização miocárdica e mortalidade cardiovascular.

Nosso estudo de pacientes com HCV em comparação aos trabalhos descritos da literatura com população de não infectados, mostra que a realização do USC com a identificação da PC bem como o EMIC com percentil > 75 ocorreram num número significativo de pacientes, mostrando a importância do método para a melhor determinação do risco na nossa amostra.

Em seu estudo de 2012, Adinolfi e colaboradores constataram que pacientes com HCV tem prevalência aumentada de aterosclerose carotídea, mesmo quando avaliado o grupo de pacientes mais jovens (< 50 anos) esse comportamento permanece mantido. Quando avaliado o subgrupo de portadores de HCV sem esteatose, ainda assim também vão apresentar prevalência aumentada de aterosclerose carotídea em relação ao controle. Pacientes com infecção pelo HCV

associada a esteatose tem prevalência mais alta de aterosclerose carotídea do que aqueles exclusivamente com a doença hepática gordurosa. A esteatose se relaciona a síndrome metabólica. O grau de carga viral e a esteatose são fatores de risco independente para aterosclerose carotídea. DM e SM também estão associados a placa carotídea. A carga viral se relaciona a maiores níveis de marcadores inflamatórios como PCRt e fibrinogênio. A conclusão geral foi que o HCV é fator de risco para aterosclerose carotídea. A carga viral e a esteatose através da inflamação e dismetabolismo são fatores moduladores da aterogênese vista no HCV (Adinolfi *et al*., 2012).

O tratamento com AAD e a obtenção da RVS em indivíduos com fibrose avançada ou cirrose compensada levou a uma significativa redução do EMIC, mas não alterou a PC previamente formada (Petta *et al*., 2018). O HCV é um fator de risco para PC, entretanto o tratamento com AAD e a RVS não muda a PC pré formada (Revuelto Artigas *et al*., 2019a).

O estudo de Olubamwo e colaboradores (2016) com pacientes infectados pelo HCV confirmou a associação da infecção com a aterosclerose carotídea. Essa meta análise que avaliou 190 trabalhos confirmou que o HCV leva a progressão da aterosclerose. O risco de uma pessoa com HCV desenvolver PC é 3,94 vezes maior que o de uma pessoa sem infecção pelo HCV (Olubamwo *et al*., 2015).

Na nossa casuística, pacientes infectados pelo HCV e caracterizados como alto risco, isso ocorreu devido a presença de PC simultânea ao EMIC, (combinação dos dois critérios de ateromatose) em 18 pacientes, EMIC isolado sem PC em 21, PC isolada sem EMIC em 11, ERF isolado sem alteração do USC em 6, ERF associado a PC ou EMIC em 21 e ERF + PC + EMIC todos presentes juntos em 10.

Devemos encarar, desta forma, a infecção pelo HCV como um fator de risco CV a mais, provavelmente poderoso, a que essa população está exposta que une-se e interage com os demais fatores de risco. A alta prevalência de exames alterados em nossa casuística embasa essa ponderação. Todos esses dados, mostram que na análise do RCV do nosso estudo, a utilização do USC foi muito importante para a melhor estratificação do risco a que o grupo está exposto.

d) Identificação das características clínicas e laboratoriais do grupo com alterações no USC - Avaliação de preditores de risco da amostra

Tentamos estabelecer através de análise estatísticas das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes de alto risco definido pelo USC, a identificação de possíveis preditores com capacidade prognóstica. As variáveis clínicas numéricas nos pacientes com RCV alto pelo USC foram o escore APRI aumentado que caracteriza fibrose avançada e/ou cirrose e o número de plaquetas diminuído. As variáveis categóricas identificadas foram a utilização de diuréticos, o valor do APRI ≥ 0,5 e uma menor frequência de sedentarismo.

Alguns achados em nosso estudo contrariaram a expectativa natural. O sedentarismo se associou a menor evidência de alteração no USC, a menor incidência de obesidade e o menor IMC estiveram mais presentes no grupo com PC. Em relação ao sedentarismo, como o percentual de pacientes com essa característica foi muito elevado (70%) talvez esse dado possa ter perdido a capacidade de diferenciação entre os grupos; outra possibilidade seria ter ocorrido o viés de pesquisa onde um certo subjetivismo da informação possa ter fornecido um dado não totalmente confiável.

Em relação a obesidade e IMC, como os grupos de peso normal, sobrepeso e obeso foram muito equilibrados e uma minoria dos pacientes apresentou PC, diante de uma amostra pequena como foi a do estudo, talvez essa conclusão possa não refletir a situação real. Outro aspecto a se considerar é de que pacientes infectados pelo HCV na fase mais avançada da doença hepática tendem a ter baixo peso, podendo esse grupo influenciar na relação diretamente proporcional esperada entre maior IMC e Obesidade com maiores alterações relacionadas a aterosclerose.

Uma análise por regressão logística da presença de PC e variáveis simultâneas confirmaram que o APRI ≥ 0,5; a Bilirrubina Direta e o diabetes *mellitus* relacionaram se a RCV alto pelo USC.

As variáveis clínicas que se relacionaram a maior incidência de placa foram: idade aumentada, a hemoglobina glicosilada, ERF alto, um menor IMC, menor obesidade, escore FIB4 > 1,45, diabetes *mellitus*, uso de hipoglicemiantes, tabagismo e ex-tabagismo.

O estudo de Badawi e colaboradores (2020) avaliou a associação entre o HCV e o risco de doença CV através do modelo de análise Bayesiana tentando identificar fatores clínicos relacionados. Esse estudo canadense reuniu 10115

participantes com idade entre 30 a 74 anos. A estratificação foi feita com o ERF para estimar o risco CV em 10 anos de um grupo com HCV e outro sem infecção. Calculou-se a probabilidade do risco de DCV nos pacientes com HCV e o resultado evidenciou que ser alto risco aumenta a chance de ser HCV positivo em 13,9% e não ser alto risco diminui a chance de HCV em 8,6%. A presença de HCV aumenta a chance de alto risco em 1,6%. O diabetes *mellitus* foi a mais pronunciada alteração detectada no grupo HCV seguida de HAS e idade. A conclusão do estudo é que usando o modelo de análise Bayesiana o HCV está relacionado a elevado risco de DCV (Badawi *et al*., 2020).

Vários fatores de risco modificáveis são identificados e participam deste processo. Essas alterações que, em parte são consequência, agem também como protagonistas no processo de agressão orgânica. A otimização do tratamento desses fatores de risco durante a infecção pelo HCV seria uma das metas a ser atingida e que necessitaria ser melhor estudada.

A exemplo do estudo de Badawi e colaboradores (2018) também encontramos no nosso estudo situação de destaque para o diabetes *mellitus*, sendo identificado como preditor para o grupo de alto risco dos pacientes com HCV.

O outro fator de relevância como preditor de ateromatose subclínica e maior RCV, em total alinhamento com os dados da literatura médica, foi o grau mais avançado de fibrose hepática avaliado no estudo pelos escores APRI e FIB4.

e) Percentual de reestratificação de risco do ERF baixo/moderado para USC alto risco - Nivel de concordância entre ERF e USC

Identificamos que existiu um grau de concordância em pouco menos da metade da amostra e achados de discordância em pouco mais da metade da população do estudo. Uma proporção significativa de baixo ou moderado risco pelo ERF teve o resultado alterado para maior risco com o USC. Ficou bem caracterizado que o real risco foi subestimado na avaliação pelo ERF. Ainda tivemos, numa menor frequência a situação inversa onde o ERF identificou pacientes alto risco, mas não houve alterações pelo USC. Nossa opinião é que os pacientes de alto RCV pelo ERF e não pelo USC, devam ser vistos igualmente como de alto risco pelas alterações clínicas e metabólicas desfavoráveis que possuem e se nenhuma intervenção médica for adotada, em breve esse grupo poderia evoluir para condições de maior gravidade. Esses pacientes são igualmente candidatos a

controle rigoroso e monitorização evolutiva do grau de risco. Um erro em superestimar um risco potencial se reveste de menores consequências do que se subestimar um real alto risco, embora não deva ser negligenciado esse tipo de falha, pelos custos financeiros e emocionais que pode vir a produzir.

A identificação de que quase 40% da amostra de pacientes HCV, foi reestratificada de baixo ou moderado risco pelo ERF para alto risco pelo USC estabelece a necessidade de não restringir unicamente à avaliação clínica e da necessidade da investigação pelo USC da ateromatose subclínica para a correta estratificação do risco cardiovascular.

f) Limitações e forças do trabalho

O conhecimento do tempo da infecção pelo HCV de cada paciente seria um fator importante para se estabelecer um prognóstico mais preciso que é um dos focos que esse estudo tenta estabelecer. O período da realização do trabalho coincidiu com a pandemia do Covid 19, que fez com que o fluxo de pacientes ao ambulatório reduzisse significativamente. Esse fato levou a um número de participantes inferior ao desejado, podendo a amostragem reduzida ter impacto sobre resultados alcançados. Nosso trabalho trata-se de um estudo limitado a um único centro (unicêntrico). Estudos demonstram que apesar da sua utilidade o ERF apresenta limitações por não considerar variáveis importantes. Ele foi desenhado para estimar o risco prognóstico em 10 anos, e no sexo feminino, a ocorrência de eventos cardiovasculares, costuma ocorrer mais tardiamente. A tendência a subestimar o RCV quando ocorre um fator de risco intenso e isolado, não considerar de forma diferenciada o tempo de exposição e a intensidade de alguns fatores como uso de medicamentos para colesterol e diabetes são alguns aspectos a destacar.

Outras questões relevantes são o histórico familiar de DAC prematura não considerado, a ausência da avaliação do nível de atividade física, o grande peso dado a idade cronológica. Em relação ao USC, estudos recentes estabelecem grande valor na avaliação da constituição da placa carotídea, em relação ao potencial para instabilização e consequentemente o desenvolvimento de evento clínico, sugerindo que num futuro provavelmente deverão ser levados em conta esses dados para a análise do grau de risco cardiovascular. O uso do EMIC como marcador de ateromatose subclínica, até hoje está inserido num contexto de discussão em relação a sua utilidade prática. Podemos citar ainda a ausência da

avaliação pela elastografia hepática, da determinação da genotipagem em toda amostra e da avaliação pelo escore de cálcio, como alguns dos aspectos que poderiam fornecer informações importantes para a melhor caracterização do grupo estudado.

Os pontos fortes considerados são que todos os exames laboratoriais foram realizados no hospital mantendo uma padronização dos resultados, a escolha da estratificação pelo ERF consistiu na possibilidade de avaliação clínica do risco cardiovascular simples, prática, consagrada, amplamente difundida e reprodutível. Apenas dois ecocardiografistas realizaram todos os exames e seguiram a mesma padronização para a emissão dos resultados. O estudo foi realizado em ambiente de um hospital universitário, instituição habituada na realização desse tipo de pesquisas.

g) Achados do estudo e perspectivas futuras

Os portadores de HCV, quando avaliados pelo ERF, apresentaram maior risco CV que a população geral, no entanto, somente essa forma de avaliação foi insuficiente para definir o real risco que o grupo estava exposto. O USC conseguiu definir alto risco num grupo de pacientes onde o ERF foi incapaz de identificar um risco aumentado, mostrando ser um método de eficaz desempenho para avaliação prognóstica do grupo estudado. O grupo de maior risco pelo USC, apresentou como preditores clínicos de gravidade o aumento da idade, a estimativa de maior grau de fibrose hepática documentada pelos escores APRI e FIB4, contagem diminuída de plaquetas, diabetes *mellitus*, tabagismo e o ERF de alto risco. Identificamos que não existiu um grau de concordância a nível de significância estatística entre ERF e EMIC. Verificou se que existiu um grau de significância estatística considerado fraco entre o ERF e a presença de PC. A existência de significativo número de pacientes classificados pelo ERF como baixo e moderado risco e que foram reclassificados para risco elevado após USC (reestratificação do risco), estabelece a necessidade da busca diagnóstica pela ateromatose subclínica e o USC se mostrou um método de grande utilidade, no estudo, para essa finalidade. As alterações produzidas pelo HCV decorrente dos seus efeitos inflamatórios, imunológicos e dismetabolitos ocorrem ao longo de anos, são progressivas e possuem um comportamento de comprometimento sistêmico. A evolução para fibrose e cirrose hepática ocorre simultaneamente as alterações vasculares que culminarão com o desenvolvimento

da aterosclerose vascular. Uma série de publicações da literatura já identificou essa concomitância de acometimentos. Desta forma, os biomarcadores hepáticos como o APRI e FIB4 consagradamente eficazes para a análise do grau de fibrose hepática, se mostram também uteis na análise de possível envolvimento vascular se relacionando com a presença de Ateromatose subclinica. Os biomarcadores se associaram com os achados de PC e EMIC aumentado. As perspectivas futuras sinalizam os biomarcadores hepáticos como úteis numa avaliação preliminar de triagem de RCV aumentado na população dos portadora de HCV.

7 **CONCLUSÃO**

- A infecção pelo HCV correlaciona se a elevado risco cardiovascular.
- O ERF evidenciou que 1/3 da amostra apresentava alto risco cardiovascular e o USC, com a documentação da ateromatose subclínica, evidenciou que 2/3 da amostra apresentavam alto risco cardiovascular, mostrando a necessidade da complementação por esse método para uma mais precisa estratificação.
- A presença de diabetes *mellitus* e o grau de fibrose hepática (avaliados pelo APRI e FIB4) foram parâmetros clínicos que se associaram a ateromatose subclínica.
- Os pacientes com PC evidenciaram correlação com idade, DM, tabagismo, ex tabagismo, escores FIB4 e APRI, maior RCV pelo ERF, estabelecendo esses parâmetros como preditores para risco de presença de PC e obtenção de um USC alterado.
- Não houve uma concordância entre os resultados do ERF com o EMIC no USC.
- Houve uma concordância considerada baixa entre o ERF e a presença de PC no USC.
- Em pacientes HCV positivo, o risco CV determinado apenas pelo ERF não foi capaz de excluir presença de ateromatose subclínica. Dessa forma, entendemos que houve um acréscimo na quantificação do risco CV pelos achados do USC, sobretudo em pacientes com APRI > 0,5 e na presença de DM.

REFERÊNCIAS

AASLD/IDSA. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. **Hepatology**, [S.l.], v. 62, n. 3, p. 932-954, 2015.

AASLD/IDSA. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance Panel: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. [On-line], AASLD/IDSA, 2017, p. 247.

Adinolfi, L.E. *et al.* Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. **Atherosclerosis**, [S.l.], v. 231, p. 22-26, 2013.

Adinolfi, L.E. *et al.* Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV related steatosis. **Atherosclerosis**, [S.l.], v. 221, p. 496-502, 2012.

Adinolfi, L.E. *et al.* Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. **World J Gastroenterol**, [S.l.], v. 20, n. 13, p. 3410-7, 2014.

Adinolfi, L.E. *et al.* Impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: a prospective multicentre study. **Atherosclerosis**, [S.l.], v. 296, p. 40-7, 2020.

Adinolfi, L.E.; Rinaldi, L.; Nevola, R. Chronic hepatitis C, atherosclerosis and cardiovascular disease: what impact of direct-acting antiviral treatments? **World J Gastroenterol**, [S.l.], v. 24, p. 4617-4621, 2018.

Alberti, K.G.M.M. *et al*. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, [S.l.], v. 120, n. 16, p. 1640-5, 2009.

Alves, B.P. *et al*. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. **Clin Infect Dis**, [S.l.], v. 67, p. 1477-1492, 2018.

Ambrosino, P. *et al.* The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. **Int J Cardiol**, [S.l.], v. 221, p. 746-54, 2016.

Aquino, E.M. *et al*. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. **Am J Epidemiol**, [S.l.], v. 175, n. 4, p. 315-24, 2012.

Arase, Y. *et al*. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. **Hepatology**, [S.l.], v. 49, n. 3, p. 739, 2009.

Arnett, D.K. *et al*. 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. **J Am Coll Cardiol**, [S.l.], v. S0735-1097, n. 19, p. 33876-8, 2019.

Aslam, F.; Alam, M.; Lakkis, N.M. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis. **Atherosclerosis**, [S.l.], v. 209, p. 340-3, 2010.

Babiker, A. *et al*. Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review. **J Clin Transl Hepatol**, [S.l.], v. 5, n. 4, p. 343-362, 2017.

Badawi, A.; Di Giuseppe, G.; Arora, P. Cardiovascular disease risk in patients with hepatitis C infection: Results from two general population health surveys in Canada and the United States (2007-2017). **PLoS One**, [S.l.], v. 13, n. 12, p. e0208839, 2018.

Badawi, A. *et al.* Bayesian network modelling study to identify factors influencing the risk of cardiovascular disease in Canadian adults with hepatitis C virus infection. **BMJ Open**, [S.l.], v. 10, n. 5, p. e035867, 2020.

Baldassarre, D. *et al.* Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. **J Am Coll Cardiol**, [S.l.], v. 60, p. 1489, 2012.

Ballestri, S. *et al*. Liver Fibrosis Biomarkers Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease Diagnostics. **Diagnostics**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 98, 2021.

Barroso, W.K.S. *et al*. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. **Arq Bras Cardiol**, [S.l.], v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.

Benzaken, A. *et al.* Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. **J Hepatol**, [S.l.], v. 68, p. S193, abr. 2018.

Boddi, M. *et al*. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. **Dig Liver Dis**, [S.l.], v. 39, n. Suppl. 1, p. S55-60, 2007.

Boddi, M. *et al*. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. **J Clin Virol**, [S.l.], v. 47, p. 72-75, 2010.

Bots, M.L. *et al.* Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. **Circulation**, [S.l.], v. 96, p. 1432-7, 1997.

Bots, M.L. *et al.* Common carotid intima-media thickness measurements do not improve cardiovascular risk prediction in individuals with elevated blood pressure: the USE-IMT collaboration. **Hypertension**, [S.l.], v. 63, n. 6, p. 1173-81, 2014.

Brasil. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2021**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>. Acesso em: 08 mar. 2023.

Brasil. **Boletim Epidemiologico de Hepatites Virais 2022.** 2022. Disponivel em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2022-numero-especial>. Acesso em: 26 mar. 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. 2018a. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 08 mar. 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. **Nota Técnica nº 30/2023-CGAHV/.DVIAHV/SVSA/MS**. 2023a. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/notas-tecnicas/2023/nota-tecnica-no-30-sei_ms-0031654799.pdf/@@download/file/Nota%20T%C3%A9cnica%20n%C2%BA%2030%20SEI_MS%20-%200031654799.pdf. Acesso em: 26 mar. 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023**./ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. - Brasília: Ministério da Saúde, 2023b. 131 p. il.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais**. Brasilia: Ministério da Saúde. 2018b. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hepatites_virais_web_3108181.pdf/view>. Acesso em: 26 mar. 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. - Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasilia: Ministério da Saúde. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hepatites-virais/pcdt_hepatite_c_06_2019_isbn.pdf/view>. Acesso em: 08 mar. 2023.

Butt, A.A. *et al*. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 156, n. 4, p. 987-996.e8, 2019.

Butt, A.A. *et al.* Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. **Clin Infect Dis**, [S.l.], v. 49, p. 225-32, 2009.

Butt, A.A. *et al.* Risk of acute myocardial infarction among hepatitis Cvirus (HCV)-positive and HCV-negative men at various lipid levels: results from ERCHIVES. **Clin Infect Dis**, [S.l.], v. 65, p. 557-565, 2017.

Cacoub, P. *et al.* Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. **Medicine**, [S.l.], v. 79, n. 1, p. 47, 2000.

Cacoub, P. *et al*. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 384, p. 1038-52, 2021.

Cacoub, P. Hepatitis C virus infection, a new modifiable cardiovascular risk factor. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 156, p. 862-4, 2019.

Campilotto, S. *et al*. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian J Med Biol Res**, [S.l.], v. 38, n. 1, p. 41-49, 2005.

Campollo, O.; Amaya, G.; McCormick, P.A. Milestones in the discovery of hepatitis C. **World J Gastroenterol**, [S.l.], v. 28, n. 37, p. 5395-5402, 2022.

Chambless, L.E. *et al.* Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. **Am J Epidemiol**, [S.l.], v. 146, p. 483-94, 1997.

Chen, Y. *et al.* Different Hepatitis C Virus Infection Statuses Show a Significant Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. **Dig Dis Sci**, [S.l.], v. 65, n. 7, p. 1940-1950, 2020.

Choo, Q.L. *et al*. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, [S.l.], v. 244, p. 359-362, 1989.

Chung, R.T. *et al*. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. **Clin Infect Dis**, [S.l.], v. 67, p. 1477-1492, 2018.

Ciancio, A. et al. Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents. **J Med Virol**, [S.l.], v. 90, p. 320-7, 2018.

Cobas R, *et al*. **Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2**. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). ISBN: 978-85-5722-906-8.

Costanzo, P. *et al.* Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. **J Am Coll Cardiol**, [S.l.], v. 56, n. 24, p. 2006-20, 2010.

D'Agostino, R.B. *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**, [S.l.], v. 117, n. 6, p. 743-53, 2008.

Dawber, T.R. *et al*. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study. National Heart Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, Federal Security Agency, Washington, D. C. **American J Public Health**, [S.l.], mar. 1951.

Dawber, T.R.; Moore, F.E.; Mann, G.V. Coronary Heart Disease in the Framingham Study. **Am J Public Health**, [S.l.], 1957.

Den Ruijter, H.M. Common carotid intima-media thickness does not add to Framingham risk score in individuals with diabetes mellitus: the USE-IMT initiative. **Diabetologia**, [S.l.], v. 56, n. 7, p. 1494-502, 2013.

Den Ruijter, H.M. *et al.* Common carotid intimamedia thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. **JAMA**, [S.l.], v. 308, n. 8, p. 796-803, 2012.

Domont, F.; Cacoub, P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? **Liver Int**, [S.l.], v. 36, n. 5, p. 621-7, 2016.

Drazilova, S. *et al.* Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy. **Can J Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 2018, p. 6150861, 2018.

European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. **J Hepatol**, [S.l.], v. 66, n. 1, p. 153-194, jun. 2017.

European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. **J Hepatol**, [S.l.], v. 69, p. 461-511, 2018.

Faludi, A.A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. **Arq Bras Cardiol**, [S.l.], v. 109, n. 2 Supl.1, p. 1-76, 2017.

Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. **Fields' Virology**. 5ª ed, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Fletcher, N.F. *et al.* Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 142, p. 634-643, 2012.

Freire, C.M.V. Recomendação para a Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais: Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC - SBC. **Arq Bras Cardiol**, [S.l.], v. 28, n. especial, p. e1-e64, 2015.

Folsom, A.R. *et al.* Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Arch Int Med**, [S.l.], v. 168, n. 12, p. 1333-9, 2008.

Gaede, P. *et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 348, n. 5, p. 383-93, 2003.

GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. **Lancet**, [S.l.], v. 402, n. 10397, p. 203-234, 2023.

Go, A.S. *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics - 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation, [S.l.], v. 127, n. 1, p. 143-52, 2013.

Goff, D.C. Jr. *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. **J Am Coll Cardiol**, [S.l.], v. 63, p. 2935-59, 2014.

Goossens, N.; Negro, F. Cardiovascular Manifestations of Hepatitis C Virus. **Clin Liver Dis**, [S.l.], v. 21, n. 3, p. 465-473, 2017.

Grebely, J.; Matthews, G.V; Dore, G.J. Treatment of acute HCV infection. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 8, p. 265, mar. 2011.

Greenland, P. *et al*. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. **JAMA**, [S.l.], v. 291, n. 2, p. 210-5, 2004.

Greenland, P.; Smith, S.C. Jr.; Grundy, S.M. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. **Circulation**, [S.l.], v. 104, n. 15, p. 1863-7, 2001.

Guthold, R. *et al.* Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 populationbased surveys with 1.9 million participants. **Lancet Glob Health**, [S.l.], v. 6, n. 10, p. e1077-86, 2018.

Haskell, W.L. *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, [S.l.], v. 116, n. 9, p. 1081-93, 2007.

Heiss, G. *et al*. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. **Am J Epidemiol**, [S.l.], v. 134, n. 3, p. 250-6, 1991.

Held, C. *et al.* Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study. **Eur Heart J**, [S.l.], v. 33, n. 4, p. 452-66, 2012.

Howard, G. *et al*. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **JAMA**, [S.l.], v. 279, n. 2, p. 119, 1998.

Huang, H.; Kang, R.; Zhao, Z. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, [S.l.], v. 8, p. e81305, 2013.

Huxley, R.R.; Woodward, M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **Lancet**, [S.l.], v. 378, n. 9799, p. 1297, 2011.

Ishizaka, N. *et al.* Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. **Lancet**, [S.l.], v. 359, p. 133-5, 2002.

Ishizaka, Y. *et al.* Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis. **Circ J**, [S.l.], v. 67, p. 26-30, 2003.

Ishizaka, N.; Ishizaka, Y.; Yamkado, M. Atherosclerosis As a Possible Extrahepatic Manifestation of Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Clin Med Insights Cardiol**, [S.l.], v. 8, n. Suppl 3, p. 1-5, 2014.

Jitsuiki, K. *et al.* Association of Chlamydia pneumoniae infection and carotid intima-media wall thickness in Japanese Americans. **Circ J**, [S.l.], v. 70, p. 815-9, 2006.

Kannel, W.B.; Hjortland, M.; Castelli, W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. **Am J Cardiol**, [S.l.], v. 34, n. 1, p. 29-34, 1974.

Kawnayn, G. *et al.* The Association of Carotid Plaque Size, Carotid Intima-Media Thickness, Resistive Index, and Pulsatility Index With Acute Ischemic Stroke. **Cureus**, [S.l.], v. 15, n. 7, p. e41384, 2023.

Kelly, M.L. *et al.* Capacity of non invasive hepatic fibrosis algorithms to replace transient elastography to exclude cirrhosis in people with hepatitis c virus infection: A multi centre observational study. **PLoS One**, [S.l.], v. 13, n. 2, p. e0192763, 2018.

Kim, G.H.; Youn, H.J. Is Carotid Artery Ultrasound Still Useful Method for Evaluation of Atherosclerosis? **Korean Circ J**, [S.l.], v. 47, n. 1, p. 1-8, 2017.

Köksal, I. *et al*. Diagnostic value of serum biomarkers for fibrosis in CHC. **Turk J Gastroenterol**, [S.l.], v. 29, p. 464-72, 2018.

Lee, M-H. *et al.* Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. **Stroke**, [S.l.], v. 41, p. 2894-900, 2010.

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

Long, D.L. *et al*. **Medicina Interna de Harrison**. 18ª ed. Porto Alegre: AMGH Ed., 2013.

Lorenz, M.W. *et al*. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). **Stroke**, [S.l.], v. 37, p. 87-92, 2006.

Lorenz, M.W. *et al.* Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. **Lancet**, [S.l.], v. 379, p. 2053, 2012.

Lorenz, M.W. *et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. **Circulation**, [S.l.], v. 115, n. 4, p. 459-67, 2007.

Lorenz, M.W. *et al.* Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration. **PLoS One**, [S.l.], v. 13, p. e0191172, 2018.

Malta, D.C. *et al*. Cardiovascular Risk Estimates in Ten Years in the Brazilian Population, a Population-Based Study. **Arq Bras Cardiol**, [S.l.], v. 116, n. 3, p. 423-431, 2021.

Manns, M.P.; Maasoumy, B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 19, n. 8, p. 533-550, 2022.
Maruyama, S. *et al.* Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. **J Hepatol**, [S.l.], v. 58, p. 11-5, 2013.

Mason, A.L. *et al.* Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. **Hepatology**, [S.l.], v. 29, n. 2, p. 328, 1999.

Medhioub, M. *et al.* The risk of subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic hepatitis C. **Tunis Med**, [S.l.], v. 99, n. 4, p. 449-455, 2021.

Meireles, D.P. **O valor prognóstico da espessura médio-intimal da artéria carótida na mortalidade de curto e longo prazo na estratégia de registro de síndrome coronariana aguda (ERICO)**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo.

Mendy, A.; Vieira, E.R.; Gasana, J. Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with premature cardiovascular diseases: a populationbased cross-sectional study. **Atherosclerosis**, [S.l.], v. 231, p. 18-21, 2013.

Messina, J.P. *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, [S.l.], v. 61, n. 1, p. 77-87, jan. 2015.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL 2016: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas em Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL 2023: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas em Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.

Mohd Hanafiah, K. *et al.* Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection; New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV and Seroprevalence. **Hepatology**, [S.l.], v. 57, p. 1333-1342, 2013.

Mozaffarian, D. *et al.* Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. **Circulation**, [S.l.],. v. 131, n. 4, p. e29-39, 2015.

Nambi, V. *et al.* Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. **J Am Coll Cardiol**, [S.l.], v. 55, p. 1600, 2010.

Negro, F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. **J Hepatol**, [S.l.], v. 61, p. S69-S78, 2014.

Negro, F. *et al.* Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 149, p. 1345-1360, 2015.

Ng, B. *et al.* Heart failure in HIV infection: focus on the role of atherosclerosis. **Curr Opin Cardiol**, [S.l.], v. 29, n. 2, p. 174-9, 2014.

O'Leary, D.H. *et al*. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 340, n. 1, p. 14-22, 1999.

Oliveira, C.P.M.S. *et al.* Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. **Int J Cardiol**, [S.l.], v. 164, p. 221-6, 2013.

Oliver, J.C. *et al*. Hepatite C: prevenção e diagnóstico. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 1, n. 11, p. 19-29, jun. 2013.

Olubamwo, O.O. *et al.* Hepatitis C and risk of coronary atherosclerosis - A systematic review. **Public Health**, [S.l.], v. 138, p. 12-25, 2016.

Paffenbarger, Jr. *et al*. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 328, n. 8, p. 538-45, 1993.

Paintsil, E. *et al.* Survival of hepatitis C virus in springes: implication for transmission among injection drug user. **J Infect Dis**, [S.l.], v. 202, n. 7, p. 984, 2010.

Petta, S. et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. **Hepatology**, [S.l.], v. 55, p. 1317-23, 2012.

Petta, S. *et al.* Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. **J Hepatol**, [S.l.], v. 69, p. 18-24, 2018.

Petta, S. *et al.* Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta analysis of observational studies. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 150, p. 145-155.e4, 2016.

Pietschmann, T.; Brown, R.J.P. Hepatitis C Virus. **Trends Microbiol**, [S.l.], v. 27, n. 4, p. 379-380, 2019.

Polak, J.F*. et al.* Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. **N Engl J Med**, [S.l.]., v. 365, p. 213-221, 2011.

Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 7, n. 5, p. 396, 2022.

Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 2, p. 161-176, 2017.

Pothineni, N.V. *et al.* Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events. **Am J Cardiol**, [S.l.], v. 114, n. 12, p. 1841-5, 2014.

Prasad, A. *et al.* Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. **Circulation**, [S.l.], v. 106, p. 184-90, 2002.

Précoma, D.B. *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. **Arq Bras Cardiol**, [S.l.], v. 113, n. 4, p. 787-89, 2019.

Rajewski, P. *et al.* Hepatitis C Infection as a Risk Factor for Hypertension and Cardiovascular Diseases: An EpiTer Multicenter Study. **J Clin Med**, [S.l.], v. 11, n. 17, p. 5193, 2022.

Rea, T.D. *et al.* Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. **Am J Cardiol**, [S.l.], v. 93, n. 12, p. 1455-60, 2004.

Revuelto Artigas, T. *et al.* Antiviral treatment does not improve subclinical atheromatosis in patients with chronic hepatitis caused by hepatitis C virus. **Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 42, n. 6, p. 362-371, 2019a.

Revuelto Artigas, T. *et al.* Chronic hepatitis C infection: An independent risk factor for subclinical atheromatosis **Rev Clin Esp**, [S.l.], v. 219, n. 6, p. 293-302, 2019b.

Rodacki, M. *et al.* **Classificação do diabetes**. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023. ISBN: 978-85-5722-906-8.

Santos, E.H.S.; Santos Neto, P.J.D.; Santos, I.S. Carotid intima-media thickness in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): a narrative review. **Sao Paulo Med J**, [S.l.], v. 136, n. 1, p. 64-72, 2018.

Santos, I.S. *et al.* Carotid intima-media thickness value distributions in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Atherosclerosis**, [S.l.], v. 237, n. 1, p. 227-35, 2014.

Santos, S.N. *et al.* Posicionamento de Ultrassonografia Vascular do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. **Arq Bras Cardiol**, [S.l.], v. 112, n. 6, p. 809-849, 2019.

Simmonds, P. Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy. **Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg**, [S.l.], v. 369, p. 1-15, 2013.

Simova, I. Intima-media thickness: Appropriate evaluation and proper meausrement, described. **E-Journal ESC Council Cardiology Pract**, [S.l.], v. 13, p. 1, 2015.

Siqueira, A.S.E.; Siqueira-Filho, A.G.; Land, M.G.P. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. **Arq Bras Cardiol**, [S.l.], v. 109, n. 1, p. 39-46, 2017.

Smith, D.B. *et al*. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, [S.l.], v. 59, n. 1, p. 318-27, jan. 2014.

Sripongpun, P. *et al.* Evaluation of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis 4 scores for hepatic fibrosis assessment compared with transient elastography in chronic hepatitis C patients. **JGH Open**, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 69-74, feb. 2019.

Stein, J.H. *et al.* American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media ThicnessTask Force: Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. **J Am Soc Echocardiogr**, [S.l.], v. 21, p. 93-111, 2008.

Sterling, R.K., *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. **Hepatology**, [S.l.], v. 43, n. 6, p. 1317-25, 2006.

Strauss, E. História Natural da Hepatite C - Fatores de Progressão. Avaliação Prognóstica da Hepatite C Crônica. In: Foccacia, R. (Eds). **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 453-470.

Targher, G. *et al*. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. **J Hepatol**, [S.l.], v. 46, p. 1126-32, 2007.

Tattersall, M.C. *et al.* Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Stroke**, [S.l.], v. 45, n. 11, p. 3257-62, 2014.

Thiel, H-J. *et al.* Flaviviridae. In: King, A.M.Q. *et al*. (Eds.). **Virus Taxonomy**. Elsevier, 2012.

Touboul, P.J. *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). **Cerebrovasc Dis**, [S.l.], v. 23, p. 75-80, 2007.

Tsui, J.I. *et al.* Association of hepatitis C virus seropositivity with inflammatory markers and heart failure in persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul study. **J Card Fail**, [S.l.], v. 15, p. 451-456, 2009.

Underhill, H.R. *et al*. Predictors of surface disruption with MR imaging in asymptomatic carotid artery stenosis. **AJNR Am J Neuroradiol**, [S.l.], v. 31, n. 3, p. 487-93, 2010.

Van de Laar, T.J. *et al.* Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. **AIDS**, [S.l.], v. 24, n. 12, p. 1799-812, 2010.

Wai, C.T., *et al*. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, [S.l.], v. 38, n. 2, p. 518-26, 2003.

Westbrook, R.H.; Dusheiko, G. Natural history of hepatitis C. **J Hepatol**, [S.l.], v. 61, n. 1, Suppl, p. S58-68, nov. 2014.

White, D.L.; Ratziu, V.; El-Serag, H.B. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. **J Hepatol**, [S.l.], v. 49, n. 5, p. 831, 2008.

WHO. World Health Organization. **Hepatitis C**. **Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Accesso em: 08 mar. 2023.

WHO. World Health Organization. **Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021: towards ending viral hepatitis**. 2016. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>. Acesso em: 26 mar. 2023.

Wikipédia. **Ficheiro: Anatomia arteria.jpg**. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Anatomia_arteria.jpg>. Acesso em: 08 mar. 2023.

Willeit, P. *et al*. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk. Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. **Circulation**, [S.l.], v. 142, n. 7, p. 621-642, 2020.

Wilson, P.W. *et al*. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. **Circulation**, [S.l.], v. 118, n. 2, p. 124-30, 2008.

Yusuf, S. *et al.* INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, [S.l.], v. 364, n. 9438, p. 937-52, 2004.

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE - HUGG
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE
RESOLUÇÃO CNS No 466/2012

Prezado/a Senhor/a:

Você está sendo convidada para participar de um projeto de pesquisa cujo título é "Avaliação do Risco Cardiovascular dos pacientes com Hepatite pelo vírus C (HCV) acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle".

Estamos desenvolvendo essa pesquisa, com o objetivo confirmar o dado sugerido na literatura, de que a Hepatite C aumenta a chance de desenvolvimento de aterosclerose precoce e mais intensa.

Essa avaliação inicial será realizada usando escores clínicos já consagrados, como é o caso do Escore de Framingham, que baseia se em parâmetros como idade, sexo, Diabetes, Hipertensão Arterial, tabagismo, colesterol, para calcular a faixa de risco a que o paciente pertence.

Após essa avaliação inicial, em se caracterizando baixo ou intermediário risco, os pacientes serão submetidos a 2 exames complementares que são o Escore de Cálcio e o Doppler de Carótida com pesquisa do espessamento médio intimal (EMIC) para identificação de possível aterosclerose subclínica.

O motivo da sua inclusão neste trabalho, se deve pelo fato de você ser portador de HCV e portanto, pretendermos avaliar melhor sua saúde cardiovascular, com objetivo de identificar possível risco e em caso positivo, proceder as medidas adequadas de orientação terapêutica farmacológica e não farmacológica e reverter essa situação.

Esse processo se dará da seguinte forma:

1. Consulta médica composta de anamnese (ou entrevista) que consiste em responder perguntas relacionadas ao seu histórico de saúde e realização de exame físico, feito por médico cardiologista. Este exame físico, consistira em aferição da pressão arterial e frequência cardíaca, verificação de peso e altura, além de ausculta cardíaca, avaliação pulmonar e abdominal.
2. Coleta de uma pequena quantidade de sangue (aproximadamente 5 ml) através de punção de uma pequena veia do antebraço (na parte interna próxima ao cotovelo). Esse procedimento será realizado por técnicos do laboratório do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, com dia e horário pré-agendados. Esse material fornecerá informações para avaliação de Glicemia e Lipídeos sanguíneos, caso já não existam no prontuário médico esses dados de maneira atualizada.
3. Realização de Doppler de Carótidas para avaliação de espessamento médio intimal desse vaso sanguíneo. Esse exame consiste em um ultrassom realizado para gerar imagens da artéria do pescoço. Não há contraindicações e dura aproximadamente 5 minutos.

4. Realização do Escore de Calcio para avaliação da presença e quantificação de cálcio nas artérias coronarianas. Esse exame é realizado através de um tomógrafo que utiliza baixa carga de irradiação e tem uma duração aproximada de 10 minutos.

Os riscos gerais relacionados com sua participação são baixíssimos, uma vez que a pesquisa será basicamente em forma de entrevista, coleta de dados no prontuário médico e realização dos exames simples descritos acima. O risco, considerado muito baixo, consistirá em ter uma possível amostra de sangue coletada em uma única ocasião, o que pode causar algum desconforto e em raros casos um hematoma local associado com uma pequena reação inflamatória. Nesse caso, você receberá orientação e tratamento pela equipe de pesquisadores médicos do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

Esclarecemos que não está previsto quaisquer formas de pagamento pela sua participação. Para sua preservação, seu nome não será divulgado em qualquer momento.

Esta pesquisa foi registrada na Plataforma Brasil do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde com o título: “Avaliação do Risco Cardiovascular dos pacientes com Hepatite pelo vírus C (HCV) acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle”.

Estaremos sempre à disposição para qualquer esclarecimento acerca dos assuntos relacionados à pesquisa no telefone (21) 2264-5015, ou você pode entrar em contato diretamente com o Pesquisador Responsável (Dr Marco Antônio Copello - CRM 5253772-1) no telefone (21) 997666687.

A presente pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa do HUGG, tendo sido aprovada do ponto de vista ético. O CEP/HUGG pode ser contactado através do telefone (21) 2264-5177.

A sua contribuição neste estudo é completamente voluntária e o senhor/a pode se recusar a participar ou interromper sua participação se for de sua vontade, a qualquer momento. Não haverá qualquer penalidade ou perda de benefícios caso opte por uma destas opções.

Solicitamos a sua assinatura, neste termo de consentimento, para confirmar a compreensão do convite e a sua disposição para contribuir no projeto, concordando com a resolução do Conselho Nacional de Saúde no 466/2012, que regulamenta a realização de pesquisas envolvendo seres humanos.

Desde já, agradecemos a sua atenção.

_____

Pesquisador Responsável pela aplicação desse Termo

Eu, _____, após leitura deste termo de consentimento, declaro que compreendi o objetivo deste estudo e confirmo o meu interesse em participar desta pesquisa.

Rio de Janeiro, _____ / _____ / _____

.....

Assinatura do Participante ou Responsável

Apêndice B - Ficha de Avaliação

FICHA DE AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR DE PACIENTES HCV DO AMBULATÓRIO DO HUGG:

IDENTIFICAÇÃO:

Nome:
Prontuário: CNI:
Data de nascimento: Idade:
Gênero: Cor:
Estado civil:
Endereço: Telefone:
Contato de familiar ou amigo:

ANAMNESE DIRIGIDA:

Data do diagnóstico HCV:
Motivo investigação:
Data de início de acompanhamento no HUGG:
Comorbidades clínicas associadas:
Medicação de uso regular:
Tratamento HCV: a) data início - b) protocolo utilizado -
Efeitos colaterais da medicação HCV: sim ( ) não ( ) Qual:
Avaliação função hepática:

a) sangramento digestivo: sim ( ) não ( )
b) ascite: sim ( ) não ( )
c) encefalopatia: sim ( ) não ( )
d) insuficiência hepática: sim ( ) não ( )
e) cirrose documentada: sim ( ) não ( )

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS RELEVANTES:

FC:.....bpm PA:.....mmHg Peso:.....Kg Altura:.....m IMC:..... Circunferência abdominal:.....
Glicemia:.....mg/dl Colesterol total:.....mg/dl HDL colesterol:..... mg/dl LDL colesterol:..... mg/dl

ESCORE DE FRAMINGHAN:

Idade: Gênero:

Colesterol total: HDL colesterol:

PAS tratada: PAS não tratada:

Diabetes: Tabagismo:

SOMA DE PONTOS:

RISCO CARDIOVASCULAR: LEVE - < 10% ( ) MODERADO - 10 a 20% ( ) ALTO - > 20% ( ).

ULTRASSOM DE CARÓTIDAS. Data / /

Espessamento médio-intimal :

Carotida direita: .....

Carotida esquerda: .....

Valor do Percentil: .....

Tabela utilizada: ELSA-BRASIL ( ) MESA ( ) CAPS ( )

Placa carotídea:

SIM ( ) NÃO ( ) Percentual de obstrução: .....

RISCO CARDIOVASCULAR:

NÃO ELEVADO ( ) - AUSÊNCIA DE PLACA OU PERCENTIL < ou = 75

ELEVADO ( ) - PRESENÇA DE PLACA OU PERCENTIL > 75

Anexo A - Parecer Consubstanciado do CEP-HUGG

UNIRIO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE / HUGG- UNIRIO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do Risco Cardiovascular dos pacientes com Hepatite pelo vírus C (HCV) acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

Pesquisador: Marco Antonio

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52187721.9.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.162.629

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal, com análise descritiva e analítica, realizado em uma coorte de pacientes com HCV em acompanhamento no ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffree Guinle. A população do estudo terá o diagnóstico de infecção pelo HCV estabelecido de acordo com os critérios sorológicos do Ministério da Saúde. Será definido seu risco cardiovascular através do escore de Framingham que identifica a chance de evento cardiovascular dentro do período de 10 anos. Esse grupo de pacientes será comparado ao risco da população geral.

Critérios de inclusão:

A) Diagnóstico de certeza de infecção pelo HCV de acordo com critérios estabelecidos pelo programa - Ministério da Saúde, que baseia se na detecção dos marcadores sorológicos (anticorpo anti HCV , pesquisa RNA- HCV).

B) Idade maior ou igual a 34 anos como limite inferior e menor ou igual a 74 anos como limite superior. Esse intervalo fica estabelecido em função da parametrização já definida pelo escore de Framingham.

Critérios de exclusão:

A) Paciente que não desejar participar da pesquisa.

B) Paciente que faltar a consulta, coleta de exames laboratoriais ou a realização do exame de

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2264-5317 **Fax:** (21)2264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com

imagem, não sendo exequível novo agendamento.
C) Coinfecção pelo HIV.

Amostra inicial 60 pacientes.

Será realizado análise estatística dos dados encontrados e estes serão incluídos no banco de dados do serviço de clínica médica do HUGG.

Objetivo da Pesquisa:
Objetivo geral:

1. O objetivo principal do trabalho consiste em avaliar o risco cardíaco do grupo de pacientes portadores de infecção pelo vírus da Hepatite C acompanhados no ambulatório do Hospital Universitário Gaffrée Guinle pelo escore de Framingham. (escore clínico de risco)

Objetivo específico:
1. Comparar o risco cardíaco estabelecido da população do grupo de pacientes portadores de infecção pelo vírus da Hepatite C acompanhados no ambulatório do Hospital Universitário Gaffrée Guinle com a população geral.
2. Avaliar os pacientes classificados pelo escore de Framingham como baixo e intermediário risco pelos exames escore de cálcio e medida do espessamento médio intimal de carótida e observar se ocorreu mudança na classificação de risco (reestratifacação do risco).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Riscos: Os riscos gerais relacionados são baixíssimos, uma vez que a pesquisa será basicamente em forma de entrevista e realização dos exames simples. O risco, considerado muito baixo, consistirá em ter amostra de sangue coletada em uma única ocasião, o que poderá causar algum desconforto e em raros casos um hematoma local associado com uma pequena reação inflamatória. O Doppler de carótidas será realizado com um aparelho de ultrassom aplicando uma pequena pressão sobre o pescoço e não utiliza contraste. Para realização do escore de cálcio o paciente é exposto à uma carga de irradiação muito inferior ao empregado na angiotomografia de coronária ou até mesmo a uma tomografia simples de tórax ou abdome, não se associando a risco adicional de significado clínico para o paciente.



Benefícios: - A população a ser estudada será submetida a questionário de avaliação de Risco Cardiológico, esse questionário municiará de dados para o preenchimento do escore de risco de Framingham. Com base nos dados obtidos poderemos definir o risco em 3 faixas: baixo, moderado ou alto risco de desenvolvimento de evento cardiovascular em 10 anos.

- Adicionar a avaliação puramente clínica, acima estabelecida, uma investigação utilizando exames disponíveis no hospital que possibilitem a identificação de doença aterosclerose clinicamente não manifesta, porém já apresentando sinais incipientes de disfunção endotelial ou mesmo alteração estrutural cardíaca silenciosa. Os métodos diagnósticos que farão parte dessa investigação são: ecodoppler de carótidas e vertebrais, tomógrafo para realização do escore de calcio.

- Como descrito acima, objetiva-se estabelecer um protocolo de avaliação cardiológica para acompanhamento da população de pacientes portadores crônicos do vírus C da hepatite acompanhados no ambulatório do HUGG da melhor forma possível ajustado a disponibilidade de recursos e métodos diagnósticos existentes no hospital. Deve se possibilitar que tal protocolo seja factível e reproduzível mesmo após o término do trabalho em questão.

- Os pacientes após serem submetidos a avaliação clínica, laboratorial e de métodos gráficos terão sua estratificação finalizada e serão caracterizados de uma forma mais segura, respaldada e abrangente. A partir desse ponto medidas terapêuticas, periodicidade de reavaliação e exames poderão ser estabelecidos visando a otimização do controle clinico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta o tipo de estudo, elenca os participantes da pesquisa com critério de inclusão e exclusão e forma de recrutamento. Informa os riscos e benefícios e o método comporta os objetivos. As referências bibliográficas são atuais, sustentam os objetivos do estudo e seguem uma normatização. O cronograma mostra as diversas etapas da pesquisa, além de ressaltar que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo CEP. Apresenta carta de anuência do Ambulatório de Cardiologia e do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Apresenta instrumento de coleta de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: Adequado

UNIRIO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE / HUGG- UNIRIO

2) Projeto de Pesquisa: Adequado

3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Adequado

4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Adequado

5) Cronograma: Adequado

6) Anuência da Instituição Cenário: Adequado

7) Instrumentos de coleta de dados: Adequado

Recomendações:

Realizar ajuste de cronograma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa aprovada após apreciação ética.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1822341.pdf	25/11/2021 06:40:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisarevisado.pdf	24/11/2021 23:24:09	Marco Antonio	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostocorrigida.pdf	24/11/2021 22:32:08	Marco Antonio	Aceito
Outros	Cartadeanuenciacardiologia.pdf	23/11/2021 21:09:47	Marco Antonio	Aceito
Declaração de concordância	Declaracaodeconcordanciagastro.pdf	23/11/2021 21:06:17	Marco Antonio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/11/2021 20:52:45	Marco Antonio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2264-5317 **Fax:** (21)2264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com

UNIRIO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE / HUGG- UNIRIO

Continuação do Parecer: 5.162.629

RIO DE JANEIRO, 14 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Jorge Francisco da Cunha Pinto
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2264-5317 **Fax:** (21)2264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com

Anexo B - Tabelas utilizadas no estudo

Tabela adaptada do estudo CAPS

HOMEM

	25	35	45	55	65	75	85
P25	0,515	0,585	0,634	0,68	0,745	0,814	0,83
P50	0,567	0,633	0,686	0,746	0,83	0,914	0,937
P75	0,633	0,682	0,756	0,837	0,921	1,028	1,208

MULHER

	25	35	45	55	65	75	85
P25	0,534	0,575	0,619	0,665	0,718	0,771	0,807
P50	0,567	0,615	0,665	0,719	0,778	0,837	0,88
P75	0,612	0,612	0,713	0,776	0,852	0,921	0,935

Fonte: Freire e colaboradores (2015).

Tabela adaptada do estudo ELSA-BRASIL

EMI media CCE (mm)

ETNIA	PERCENTIL	40a	45a	50a	55a	60a	65a
BRANCO	P 25	0.47	0.49	0.52	0.54	0.57	0.60
	P 50	0.53	0.57	0.60	0.64	0.67	0.71
	P 75	0.60	0.65	0.69	0.73	0.77	0.81
	P 90	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90	0.95
MULATO	P 25	0.48	0.50	0.53	0.56	0.58	0.61
	P 50	0.53	0.57	0.61	0.65	0.69	0.73
	P 75	0.60	0.65	0.70	0.75	0.80	0.85
	P 90	0.69	0.75	0.80	0.86	0.92	0.97
NEGRO	P 25	0.49	0.52	0.55	0.58	0.62	0.65
	P 50	0.56	0.59	0.63	0.67	0.71	0.75
	P 75	0.64	0.68	0.72	0.77	0.81	0.86
	P 90	0.71	0.78	0.84	0.91	0.97	1.03

EMI media CCD (mm)

ETNIA	PERCENTIL	40a	45a	50a	55a	60a	65a
BRANCO	P 25	0.45	0.48	0.51	0.53	0.56	0.59
	P 50	0.51	0.54	0.58	0.61	0.65	0.69
	P 75	0.59	0.63	0.67	0.71	0.75	0.79
	P 90	0.66	0.71	0.76	0.81	0.85	0.90
MULATO	P 25	0.44	0.47	0.50	0.53	0.56	0.60
	P 50	0.50	0.54	0.58	0.62	0.66	0.69
	P 75	0.58	0.63	0.68	0.73	0.77	0.82
	P 90	0.69	0.74	0.79	0.84	0.89	0.94
NEGRO	P 25	0.46	0.50	0.53	0.57	0.60	0.64
	P 50	0.54	0.58	0.62	0.66	0.70	0.74
	P 75	0.61	0.67	0.73	0.78	0.84	0.90
	P 90	0.70	0.77	0.83	0.89	0.95	1.02

ETNIA	PERCENTIL	40a	45a	50a	55a	60a	65a
BRANCO	P 25	0.44	0.47	0.50	0.53	0.56	0.59
	P 50	0.49	0.52	0.56	0.59	0.63	0.66
	P 75	0.54	0.58	0.63	0.67	0.71	0.75
	P 90	0.61	0.66	0.71	0.76	0.81	0.86
MULATO	P 25	0.45	0.48	0.51	0.54	0.57	0.60
	P 50	0.50	0.53	0.57	0.60	0.64	0.67
	P 75	0.56	0.60	0.64	0.68	0.72	0.77
	P 90	0.63	0.68	0.73	0.78	0.83	0.88
NEGRO	P 25	0.46	0.49	0.52	0.55	0.58	0.61
	P 50	0.51	0.55	0.59	0.63	0.67	0.70
	P 75	0.57	0.62	0.66	0.70	0.75	0.79
	P 90	0.64	0.70	0.76	0.82	0.88	0.94

ETNIA	PERCENTIL	40a	45a	50a	55a	60a	65a
BRANCO	P 25	0.44	0.47	0.50	0.53	0.55	0.58
	P 50	0.48	0.52	0.56	0.59	0.63	0.66
	P 75	0.53	0.58	0.62	0.66	0.70	0.75
	P 90	0.59	0.64	0.69	0.74	0.79	0.84
MULATO	P 25	0.44	0.47	0.50	0.53	0.56	0.59
	P 50	0.49	0.52	0.56	0.60	0.64	0.68
	P 75	0.55	0.59	0.63	0.68	0.72	0.76
	P 90	0.62	0.67	0.72	0.77	0.82	0.87
NEGRO	P 25	0.46	0.49	0.53	0.56	0.59	0.63
	P 50	0.51	0.55	0.59	0.63	0.67	0.71
	P 75	0.58	0.62	0.67	0.71	0.76	0.80
	P 90	0.64	0.71	0.77	0.83	0.90	0.96

Fonte: Freire e colaboradores (2015).

Tabela adaptada do estudo MESA

EMI media CCD

Idade, percentil	Homem branco				Mulher branca				Homem negro				Mulher negra			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
%25	0.52	0.57	0.65	0.72	0.51	0.55	0.65	0.72	0.58	0.61	0.71	0.74	0.55	0.60	0.65	0.71
%50	0.62	0.68	0.77	0.83	0.58	0.65	0.75	0.83	0.67	0.74	0.85	0.85	0.64	0.71	0.76	0.83
%75	0.71	0.81	0.92	0.97	0.67	0.76	0.87	0.93	0.80	0.92	0.99	1.02	0.74	0.81	0.92	0.96
Idade, percentil	Homem chinês				Mulher chinesa				Homem hispânico				Mulher hispânica			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
%25	0.54	0.56	0.62	0.66	0.55	0.54	0.59	0.67	0.53	0.60	0.65	0.71	0.51	0.57	0.65	0.63
%50	0.64	0.70	0.73	0.79	0.60	0.63	0.71	0.77	0.62	0.67	0.78	0.81	0.58	0.69	0.76	0.78
%75	0.73	0.83	0.92	0.98	0.70	0.77	0.84	0.96	0.73	0.82	0.90	0.92	0.67	0.77	0.87	0.92

EMI media CCE

Idade, percentil	Homem branco				Mulher branca				Homem negro				Mulher negra			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
%25	0.54	0.57	0.67	0.71	0.50	0.55	0.63	0.70	0.56	0.63	0.69	0.72	0.54	0.59	0.63	0.68
%50	0.63	0.69	0.81	0.85	0.58	0.64	0.73	0.80	0.69	0.75	0.82	0.85	0.63	0.67	0.76	0.78
%75	0.78	0.82	0.95	1.00	0.67	0.75	0.85	0.94	0.81	0.92	0.99	1.02	0.73	0.80	0.90	0.91
Idade, percentil	Homem chinês				Mulher chinesa				Homem hispânico				Mulher hispânica			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
%25	0.55	0.57	0.62	0.69	0.49	0.52	0.58	0.64	0.55	0.61	0.68	0.72	0.51	0.58	0.62	0.68
%50	0.63	0.70	0.72	0.84	0.58	0.63	0.71	0.76	0.64	0.72	0.80	0.86	0.58	0.68	0.72	0.77
%75	0.73	0.84	0.86	0.97	0.67	0.72	0.87	0.94	0.75	0.85	0.98	0.97	0.68	0.79	0.86	0.91

Fonte: Freire e colaboradores (2015).