

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

MARIANA BALHEGO ROCHA

**AVALIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES PORTADORES DA HEPATITE C NO MUNICÍPIO DE
URUGUAIANA/RS**

Uruguaiiana

2020

MARIANA BALHEGO ROCHA

**AVALIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES PORTADORES DA HEPATITE C NO MUNICÍPIO DE
URUGUAIANA/RS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo André Bender.

Uruguaiiana

2020

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos pelo (a) autor (a) através do Módulo de Biblioteca do Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais).

R672a Rocha, Mariana Balhego
AVALIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR
EM PACIENTES PORTADORES DA HEPATITE C NO MUNICÍPIO DE
URUGUAIANA/RS / Mariana Balhego Rocha.
81 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Pampa, MESTRADO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, 2020.
"Orientação: Eduardo André Bender".

1. Obesidade. 2. Diabetes Mellitus. 3. Dislipidemia. 4. Hipertensão. 5. Escore de
Risco de Framingham. I. Título.

MARIANA BALHEGO ROCHA

**AVALIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR
EM PACIENTES PORTADORES DA HEPATITE C NO MUNICÍPIO DE
URUGUAIANA/RS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêutica.

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada em: 28/04/2020
Banca examinadora:



Orientador: Prof. Dr. Eduardo André Bender
Universidade Federal do Pampa – UNIPAMPA



Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Bruxel
Universidade Federal do Pampa – UNIPAMPA



Prof^ª. Dr^ª. Patrícia Dutra Sauzem
Universidade Federal do Pará – UFPA

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não poderia ser concluída sem o precioso apoio de algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização de mais este sonho.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo André Bender, pela oportunidade de realizar este trabalho e me guiar nos primeiros passos da pós-graduação. Obrigada pela confiança, disponibilidade e por todo o conhecimento compartilhado de forma admirável.

Agradeço as Farmacêuticas, Mariana Ilha e Raqueli Bitencourt, e à Luciane Quintana Dias, aluna de iniciação científica, que além da amizade, sempre foram extremamente prestativas e muito auxiliaram na realização deste trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, especialmente ao Prof. Dr. Luís Flávio de Oliveira Souza, por todo o conhecimento transmitido durante a graduação e o mestrado. Obrigada pelos ensinamentos que transcendem os limites da Universidade.

Desejo igualmente agradecer aos meus colegas do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Alcides José Parisotto, Eduarda Martins Piegas, e Thais Pasquali, cujo apoio e amizade estiveram presentes em muitos momentos.

Obrigada ao meu namorado João Victor, pelas incansáveis leituras e por compreender minha ausência durante o período dedicado aos estudos.

Por último, quero agradecer à minha família, especialmente aos meus pais, por acreditarem no meu sonho e sempre me motivarem a seguir em frente. É muito bom saber que posso contar com vocês em todos os momentos. Amo vocês!

RESUMO

A hepatite C é uma doença infectocontagiosa altamente prevalente no mundo. Na fase crônica podem ocorrer manifestações extra-hepáticas, como doenças metabólicas e cardiovasculares. Atualmente, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte por doenças crônicas não transmissíveis. Juntas estas condições clínicas causam um grande impacto na saúde pública e na economia brasileira. Com a finalidade de preservar a economia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, este trabalho teve como objetivos, avaliar o risco cardiovascular (RCV) e síndrome metabólica (SM), de pacientes portadores de hepatite C. Também, verificar se o tratamento com Antivirais de Ação Direta (AAD) é capaz de prever a melhora dos parâmetros da SM e se algumas variáveis influenciam no RCV. Trata-se de uma coorte retrospectiva de pacientes com hepatite C, do município de Uruguaiana. A coleta de dados incluiu variáveis sociodemográficas, antropométricas, pressóricas e bioquímicas a partir dos prontuários dos pacientes. A prevalência de SM foi avaliada pelos critérios da *International Diabetes Federation* e o RCV foi calculado pelo *Escore de Risco de Framingham* (ERF). A análise estatística envolveu os testes de *Kolmogorov-Smirnov*, teste t de *Student*, qui-quadrado de *Pearson*, regressão logística binária, correlação de *Pearson* ou de *Spearman*, de acordo com a distribuição e regressão linear múltipla. As características sociodemográficas permitiram traçar um perfil dos pacientes. A prevalência de SM e RCV foi prevalente em mais da metade dos pacientes com hepatite C. Os esquemas terapêuticos com AAD foram capazes de influenciar na hipertrigliceridemia, mas não foram significativos em outros parâmetros da SM. O diagnóstico de diabetes e uso de anti-hipertensivo foi associado ao RCV. Com exceção do tempo de diagnóstico, todas as outras variáveis foram correlacionadas com RCV. O modelo criado para prever o ERF foi capaz de prever em 62% o RCV. Nossos resultados demonstram a importância do conhecimento precoce de grupos populacionais com alto risco de desenvolver doenças metabólicas e cardiovasculares. O desenvolvimento de ações de prevenção e planejamento pode trazer bem-estar a população e redução de gastos ao sistema público de saúde.

Palavras-chave: Obesidade; Diabetes mellitus; Dislipidemia; Hipertensão; Escore de Framingham.

ABSTRACT

Hepatitis C is a highly prevalent infectious disease worldwide. In the chronic phase, extrahepatic manifestations may occur, such as metabolic and cardiovascular diseases. Currently, cardiovascular disease is the leading cause of death from chronic non-communicable diseases. Together, these clinical conditions have a major impact on public health and the Brazilian economy. In order to preserve the economy and improve the quality of life of patients, this study aimed to assess the cardiovascular risk (CVR) and metabolic syndrome (MS), of patients with hepatitis C. Also, verify whether treatment with Direct Action Antivirals (AAD) is able to predict the improvement of MS parameters and whether some variables influence RCV. This is a retrospective cohort of patients with hepatitis C, from the municipality of Uruguaiana. Data collection included sociodemographic, anthropometric, blood pressure and biochemical variables from the patients' medical records. The prevalence of MS was assessed using the criteria of the International Diabetes Federation and the RCV was calculated using the Framingham Risk Score (ERF). The statistical analysis involved the Kolmogorov-Smirnov tests, Student's t test, Pearson's chi-square test, binary logistic regression, Pearson or Spearman correlation, according to the distribution and multiple linear regression. The sociodemographic characteristics allowed to draw a profile of the patients. The prevalence of MS and CVR was prevalent in more than half of patients with hepatitis C. Therapeutic regimens with AAD were able to influence hypertriglyceridemia, but were not significant in other parameters of MS. The diagnosis of diabetes and use of antihypertensive drugs was associated with CVR. With the exception of the time of diagnosis, all other variables were correlated with CVR. The model created to predict the ERF was able to predict the RCV by 62%. Our results demonstrate the importance of early knowledge of population groups at high risk of developing metabolic and cardiovascular diseases. The development of prevention and planning actions can bring well-being to the population and reduce expenses to the public health system.

Keywords: Obesity; Diabetes mellitus; Dyslipidemia; Hypertension; Framingham Risk Score.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1. Manifestações extra-hepáticas da hepatite C	19
Tabela 2. Tratamento da hepatite C aguda e crônica para pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, não submetidos a tratamentos prévios com DAA	21
Tabela 3. Antivirais de Ação Direta utilizados no tratamento da hepatite C	23
Tabela 4. Definições da Síndrome Metabólica de acordo com OMS e NCEP/ATP – III.....	27
Tabela 5. Diagnóstico Clínico da Síndrome Metabólica de acordo com os critérios da IDF	28
Quadro 1. Estratificação do Risco de Framingham	31
Quadro 2. Resultado da Estratificação do Risco de Framingham	32

Capítulo I

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes com hepatite C	51
Tabela 2. Características antropométricas, pressóricas e bioquímicas dos pacientes com Hepatite C e estratificada por presença de Síndrome Metabólica	52
Tabela 3. Prevalência de fatores de risco estratificado pela presença de Síndrome Metabólica	52
Tabela 4. Influência do Tratamento com Antivirais de Ação Direta frente aos componentes da Síndrome Metabólica em pacientes com hepatite C	52
Tabela 5. Influência dos esquemas terapêuticos com Antivirais de Ação Direta frente a hipertrigliceridemia em pacientes com hepatite C	53

Capítulo II

Tabela 1. Caracterização da amostra do estudo	68
Tabela 2. Avaliação das características dos pacientes e correlação com o Risco Cardiovascular	68
Tabela 3. Modelo de Regressão linear múltipla incluindo variáveis preditoras e o Escore de Framingham	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AAD's** – Antivirais de Ação Direta
- ALT** – Alamina aminotransferase
- Anti-HCV** - Anticorpo contra o vírus da hepatite C
- CA** - Circunferência abdominal
- CHC** – Carcinoma hepatocelular
- CT** - Colesterol total
- DAC** - Daclatasvir
- DCNT** - Doenças crônicas não transmissíveis
- DCV** – Doença cardiovascular
- DM2** - Diabetes mellitus tipo 2
- ERF** – Escore de risco de Framingham
- FDA** – Food and Drug Administration
- HAS** - Hipertensão arterial sistêmica
- HbA1c** – Hemoglobina A1c
- HBV** - Vírus da hepatite B
- HCA** – Hepatite C aguda
- HCC** - Hepatite C crônica
- HCV** - Vírus da hepatite C
- HDL** - Colesterol de alta densidade
- HIV** - Vírus da imunodeficiência humana
- IDF** - International Diabetes Federation
- IMC** - Índice de massa corporal
- INF** – Interferon
- LDL** - Colesterol de baixa densidade
- MEH's** - Manifestações extra-hepáticas
- MS** – Ministério da Saúde
- NCEP/ATP – III** - National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- ORF** - Longa estrutura de leitura aberta
- PrEP** - Profilaxia pré-exposição contra a infecção pelo HIV
- RBV** – Ribavirina

RCV – Risco cardiovascular
RNA - Ácido ribonucleico
RVS - Resposta virológica sustentada
SBD- Sociedade Brasileira de Diabetes
SM – Síndrome Metabólica
SMS - Secretaria Municipal de Saúde
SOF - Sofosbuvir
SUS – Sistema Único de Saúde
TR – Teste rápido
UTR – Região não traduzida

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVO	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1 Hepatite C	15
3.1.1 Aspectos Gerais	15
3.1.2 Prevalência	16
3.1.3 História Natural	16
3.1.4 Manifestações Extra-Hepática	18
3.1.5 Diagnóstico	19
3.1.6 Tratamento	20
3.1.6.1 Interferon (INF) e Ribavirina (RBV)	22
3.1.6.2 Antivirais De Ação Direta (AAD's)	23
3.2 Implicações cardiometabólicas na hepatite C	25
3.2.1 HCV e alterações metabólicas	25
3.2.2 HCV e doenças cardiovasculares	26
3.3 Síndrome Metabólica	27
3.4 Doenças cardiovasculares (DCV)	29
3.5 Avaliação do Risco Cardiovascular (RCV)	31
4. Capítulo I	34
5. Capítulo II	55
6. DISCUSSÃO GERAL	70
7. CONCLUSÃO	73
REFERÊNCIAS	74

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, estima-se que a hepatite C afete cronicamente cerca 3% da população mundial, destes aproximadamente 71 milhões de pessoas tenham infecção crônica pelo HCV (Vírus da Hepatite C) (WHO, 2019).

A hepatite C é constitui uma das maiores causas de indicação de transplantes de fígado e as complicações associadas a infecção crônica pelo HCV como, cirrose, carcinoma hepatocelular (CHC) e insuficiência hepática são as principais causas de morbimortalidade hepática (PETRUZZIELLO; MARIGLIANO; LOQUERCIO; COZZOLINO *et al.*, 2016).

A história natural da hepatite C é marcada pela evolução silenciosa da doença, onde cerca de 80% dos pacientes são assintomáticos e conseqüentemente, a maioria dos casos geram diagnóstico tardio. Poucos são diagnosticados quando a infecção é recente (WHO, 2019).

A infecção crônica pelo HCV também está associada a muitas manifestações extra-hepáticas, como por exemplo, o desenvolvimento de complicações metabólicas, que contribuem significativamente para morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (KUNA; JAKAB; SMOLIC; WU *et al.*, 2019).

Além disso, a presença de doenças metabólicas concomitantes também contribui para a progressão da hepatite C, aumentando os riscos de CHC e progressão para fibrose avançada (WONG; GISH, 2016).

Nos últimos anos, o Sistema Único de Saúde (SUS), vem implementando melhorias no diagnóstico, cuidado e tratamento da hepatite C, que inclui novos Antivirais de Ação Direta (AAD's) e prevê a erradicação do vírus até 2030 (BRASIL, 2018b). Conseqüentemente, os gastos com essa patologia também aumentam, principalmente, devido aos custos com exames laboratoriais e medicamentos de alto custo (TRAJANO; PONCE; DA SILVA; DE CARVALHO JERICÓ, 2018).

Sendo assim, é de grande importância avaliação de comorbidades metabólicas, devido a crescente prevalência de obesidade na população brasileira, que aumenta a possibilidade do diagnóstico de outras alterações metabólicas e cardiovasculares, e também os custos e acesso ao tratamento (FERREIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2019).

De modo geral, quando avaliamos o Rio Grande do Sul (RS), especificadamente, o município de Uruguaiana, observamos a escassez de estudos epidemiológicos que demonstram a associação do HCV a um risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV) e Síndrome Metabólica (SM). Além disso, ainda são insipientes os estudos que avaliam a

eficácia do tratamento com AAD's para hepatite C e suas relações com os parâmetros bioquímicos alterados nestas condições clínicas.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Realizar um estudo de coorte retrospectivo para avaliar o risco cardiovascular e síndrome metabólica, a partir dos prontuários de pacientes portadores de hepatite C, que se encontram em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Assistência Especializada IST's/HIV, AIDS e Hepatites Virais da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Uruguaiana, que receberam tratamento farmacológico com Antivirais De Ação Direta, no período de janeiro de 2018 a junho de 2019.

2.2 Objetivos Específicos

- Conhecer o perfil sociodemográfico dos pacientes portadores de hepatite C em acompanhamento no ambulatório de Hepatites Virais da SMS - Uruguaiana;
- Analisar a partir dos prontuários, os parâmetros bioquímicos, antropométricos e níveis pressóricos, realizados durante o acompanhamento desses pacientes;
- Avaliar os componentes da Síndrome Metabólica, de acordo com os critérios propostos pela IDF (*International Diabetes Federation*), recomendados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD);
- Avaliar a efetividade dos esquemas terapêuticos com Antivirais de Ação Direta, comparando os parâmetros bioquímicos, antes do tratamento e após a Resposta Viroológica Sustentada (RVS);
- Estratificar o risco de doença cardiovascular baseado no *Escore de Risco de Framingham*;
- Verificar se existe correlação de possíveis variáveis intervenientes com o *Escore de Risco de Framingham*, e se estas variáveis são capazes de prever o RCV.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Hepatite C

3.1.1 Aspectos Gerais

O vírus da Hepatite C (HCV) foi identificado pela primeira vez em 1989, nos Estados Unidos, sendo apontado como o principal agente etiológico da hepatite C, doença inflamatória que acomete o fígado (CHOO; KUO; WEINER; OVERBY *et al.*, 1989).

No entanto, sua existência foi relatada pela primeira vez em 1975, sendo definida como hepatite não A e não B, devido aos casos de hepatite associados à transfusões que não estavam associadas às infecções pelo vírus da hepatite A ou hepatite B (HBV) (FEINSTONE; KAPIKIAN; PURCELL; ALTER *et al.*, 1975).

O HCV é um vírus de estrutura genômica composta por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA) envelopado, que infecta apenas humanos e atinge principalmente as células do fígado. É pertencente ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae* (BUKH, 2016; PIETSCHMANN; BROWN, 2019).

O genoma do HCV consiste em aproximadamente 9.600 nucleotídeos. Tem uma longa estrutura de leitura aberta (ORF), com cerca de 9.000 nucleotídeos, que termina em duas regiões não traduzidas de 5' e 3' (UTR), críticas para a replicação e tradução virais (BUKH, 2016; MOOSAVY; DAVOODIAN; NAZARNEZHAD; NEJATIZAHEH *et al.*, 2017).

A tradução do ORF do HCV produz uma lipoproteína de cerca de 3.000 aminoácidos, que é clivada por uma combinação de proteases hospedeiras e virais. Além do mais, consiste de três proteínas envolvidas na produção de partículas virais, proteína estrutural e central, 2 glicoproteínas superficiais do envelope E1 e E2 e sete proteínas não estruturais (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B), que estão envolvidas no processamento e replicação viral (BUKH, 2016).

As cepas virais diferem em até 30% no nível dos nucleotídeos e são classificadas em sete genótipos primários do HCV (PIETSCHMANN; BROWN, 2019). Além disto, existem aproximadamente 87 subtipos deste vírus e sua distribuição é bastante ampla nas regiões geográficas mundiais (PETRUZZIELLO; MARIGLIANO; LOQUERCIO; COZZOLINO *et al.*, 2016).

No Brasil, os genótipos 1, 2 e 3 são os mais frequentemente encontrados, sendo o único país da América Latina que tem um percentual alto para o genótipo 3 (PETRUZZIELLO; MARIGLIANO; LOQUERCIO; COZZOLINO *et al.*, 2016).

3.1.2 Prevalência

A hepatite C, afeta aproximadamente 3% da população mundial. Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), no ano de 2015, a taxa de incidência global era de 23,7 casos a cada 100 mil habitantes (WHO, 2019). Anualmente os distúrbios hepáticos causados pela hepatite C ocasionam a morte de até meio milhão de pessoas (MOOSAVY; DAVOODIAN; NAZARNEZHAD; NEJATIZAHEH *et al.*, 2017).

No Brasil, a hepatite C é responsável pela maior parte dos óbitos por hepatites virais, e representa a terceira maior causa de transplantes hepáticos. No entanto, a incorporação de novas terapias para o tratamento da hepatite C tende a modificar o perfil epidemiológico dessa doença (BRASIL, 2018a).

Somente em território brasileiro, de 1999 a 2018, foram notificados 359.673 casos de hepatite C com pelo menos um dos marcadores (anti-HCV ou HCV-RNA reagente). No ano de 2018, foram 12,6 casos por 100 mil habitantes, sendo que a região sul do país apresenta maior taxa de detecção (26,8 casos para cada 100 mil habitantes), seguida pelo Sudeste (16,0), Norte (5,7), Centro-Oeste (5,7) e Nordeste (4,0) (BRASIL, 2019a).

Porto Alegre, capital do estado do Rio Grande do Sul, lidera o ranking das capitais com as maiores taxas de detecção de hepatite C, com 91,1 casos por 100 mil habitantes, seguida de São Paulo-SP (37,3) Curitiba-PR (23,8), Florianópolis-SC (19,1), Rio Branco-AC (18,2), Vitória-ES (18,1), Salvador-BA (18,0), Porto Velho-RO (17,7) e Boa Vista-RR (16,3), sendo estas superiores a taxa de detecção nacional (12,6 casos por 100 mil habitantes) (BRASIL, 2019a).

No município de Uruguaiana, de 1999 a 2018 foram registrados um total de 957 casos com pelo menos um dos marcadores, anti-HCV reagente ou HCV-RNA reagente. Em 2018, a taxa de incidência chegou a 71,6 casos por 100 mil habitantes, segundo o Painel de Indicadores Epidemiológicos (BRASIL, 2019b).

3.1.3 História Natural

A hepatite C é transmitida através do contato com o sangue contaminado. Podendo estar fortemente associada a reutilização ou esterilização inadequada de equipamentos médicos, especialmente seringas e agulhas em estabelecimentos de saúde, também a transfusão de sangue e seus derivados que não obtiveram rastreamento (WHO, 2019).

A transmissão do HCV tem sido relacionada a práticas sexuais que levam à exposição ao sangue. Homens que fazem sexo com homens são considerados bastante vulneráveis,

principalmente aqueles com infecção pelo HIV ou que fazem o uso de PrEP (profilaxia pré-exposição contra a infecção pelo HIV). Embora, menos comum, o HCV também pode ser transmitido por via vertical, através de uma mãe infectada para seu bebê (WHO, 2019).

Ainda, a transmissão do HCV pode estar relacionada ao compartilhamento de seringas para aplicação de medicamentos e drogas injetáveis (MOOSAVY; DAVOODIAN; NAZARNEZHAD; NEJATIZAHEH *et al.*, 2017).

Em muitos casos, é difícil reconhecer as causas da infecção pelo HCV pois, existem outros fatores de risco além dos já citados que devem ser considerados como meios de transmissão, como por exemplo, o uso de drogas intranasais (cocaína), contaminação ocupacional e procedimentos estéticos (piercings, tatuagens e manicure) (WHO, 2016)

Após o vírus entrar na corrente sanguínea, seu RNA é liberado nos hepatócitos, ocorrendo a replicação viral, liberando novas cadeias de RNA e infectando outros hepatócitos (DONALD GARDENIER, 2019).

É na fase aguda que os anticorpos contra o HCV se desenvolvem, sendo marcada pelos primeiros seis meses após a exposição. A Hepatite C Aguda (HCA) apresenta uma evolução subclínica, ou seja, silenciosa na maioria dos pacientes, pois não apresenta sintomas aparentemente visíveis, o que geralmente dificulta o diagnóstico precoce (BRASIL, 2018c; MOOSAVY; DAVOODIAN; NAZARNEZHAD; NEJATIZAHEH *et al.*, 2017).

Quando os sinais e sintomas aparecem, eles são comuns aos demais tipos de hepatites virais, podendo apresentar febre, fadiga, diminuição do apetite, náusea, vômito, dor abdominal, urina escura, fezes de cor cinza, dor nas articulações e icterícia (amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos) (WHO, 2019).

Na maioria dos casos, os sintomas aparecem junto com a elevação das transaminases que geralmente aumentam dentro de 8 a 10 semanas, com um nível de pico de alamina aminotransferase (ALT) de 10 a 20 vezes superior do normal (LINGALA; GHANY, 2015).

Entre 20% a 50% dos infectados, a eliminação do vírus ocorre espontaneamente, havendo consequente recuperação da infecção aguda (BRAGG; CROWL; MANLOVE, 2017). Algumas características do hospedeiro podem estar relacionadas a eliminação viral espontânea, tais como, idade inferior a 40 anos, sexo feminino, aparecimento de icterícia e fatores genéticos (BRASIL, 2018c).

Por outro lado, características do hospedeiro também podem auxiliar na progressão da doença, evoluindo para Hepatite C Crônica (HCC), como, sexo masculino, coinfeção pelo HBV e/ou HIV, consumo de álcool, resistência à insulina e esteatose hepática não alcoólica,

obesidade e imunossupressão (MOOSAVY; DAVOODIAN; NAZARNEZHAD; NEJATIZAHEH *et al.*, 2017).

A HCC é caracterizada por um processo inflamatório, devido a persistência do HCV-RNA, por mais de 6 meses após o início da infecção aguda, (LINGALA; GHANY, 2015). Frequentemente, só é diagnosticada quando na fase crônica devido à escassez dos sintomas e evolução lenta da doença. (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

A inflamação crônica leva a danos nos hepatócitos, incluindo a produção de fibrose e a perda da função hepática que, na maioria dos casos, ocorrem gradualmente ao longo do tempo. A inflamação pode causar elevação das transaminases hepáticas (DONALD GARDENIER, 2019).

Um fato importante na história natural da HCC é o desenvolvimento da cirrose. Aproximadamente 15% a 30% dos pacientes desenvolvem cirrose em até duas décadas (LINGALA; GHANY, 2015; MOOSAVY; DAVOODIAN; NAZARNEZHAD; NEJATIZAHEH *et al.*, 2017). Além disso, a progressão da cirrose hepática está correlacionada a um risco aumentado de desenvolver câncer hepatocelular, de 2% a 4% ao ano (MOOSAVY; DAVOODIAN; NAZARNEZHAD; NEJATIZAHEH *et al.*, 2017).

Os pacientes com HCC apresentam maiores riscos de desenvolverem complicações hepáticas, conseqüentemente, aumenta a possível necessidade de transplante de fígado. Em muitos casos as complicações hepáticas desencadeiam a evolução para o óbito (LINGALA; GHANY, 2015).

3.1.4 Manifestações Extra-Hepática

As complicações hepáticas da infecção pelo HCV não são as únicas manifestações clínicas relacionadas a esta patologia. Foram identificadas várias manifestações extra-hepáticas (MEH's) que podem influenciar nos resultados clínicos e econômicos (YOUNOSSI, 2017).

Cerca de 40% a 74% dos pacientes com hepatite C desenvolvem ao longo da doença ao menos uma manifestação extra-hepática, o que geralmente aumenta os custos e dificulta o acesso ao tratamento (BRAGG; CROWL; MANLOVE, 2017).

Algumas destas MEH's, são mediadas pelo sistema imunológico, enquanto outras parecem ser guiadas por inflamação crônica (Tabela 1.) (CACOUB; COMARMOND; DOMONT; SAVEY *et al.*, 2016).

Tabela 1. Manifestações extra-hepáticas da hepatite C

Manifestações extra-hepáticas	Etiologia relacionada ao HCV
Dermatológicas	Vasculite crioglobulinêmica
Renais	Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1
Hematológicas	Crioglobulinemia mista Linfoma não-Hodgkin Síndrome de Sicca
Reumatológicas	Artrite e poliartralgia
Neoplásicas	Linfoma de células β
Metabólicas	Diabetes mellitus tipo 2 Resistência Insulínica
Cardiovasculares	Síndrome coronariana aguda Miocardite Cardiomiopatia dilatada Aterosclerose carotídea
Neuropsiquiátricas	Depressão

Fonte: CACOUB; COMARMOND; DOMONT; SAVEY *et al.* (2016); (KUNA; JAKAB; SMOLIC; WU *et al.*, 2019); ROSENTHAL e CACOUB (2015).

Os profissionais de saúde necessitam conhecer estas MEH's, para melhorar o cuidado do paciente com HCC, além de traçar metas eficazes para a erradicação do vírus (CACOUB; COMARMOND; DOMONT; SAVEY *et al.*, 2016).

3.1.5 Diagnóstico

Devido as poucas manifestações clínicas aparentes, o diagnóstico da hepatite C se torna um desafio para o profissional de saúde. Uma abordagem inicial é necessária, realizar a triagem dos indivíduos assintomáticos que são considerados vulneráveis para infecções pelo HCV (BRAGG; CROWL; MANLOVE, 2017).

O Ministério da Saúde (MS) recomenda em seu PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas), que o diagnóstico da hepatite C seja realizado com, pelo menos, dois testes. O primeiro teste pode ser realizado através de Teste Rápido (TR), se positivo para a presença de anticorpos, é realizado um segundo teste para a investigação da replicação viral através do teste de biologia molecular que identifica a presença do RNA viral (BRASIL, 2018c).

Os TR's utilizam como metodologia a imunocromatografia de fluxo e não exigem ambientes laboratoriais para a sua realização, facilitando o acesso e produzindo resultados confiáveis em até 30 minutos, que indicam o contato prévio com o vírus da hepatite C (BRASIL, 2018b; c).

Também podem ser utilizados testes sorológicos do tipo Elisa para a testagem do anti-HCV, porém a desvantagem deste tipo de testagem é a necessidade de ambientes laboratoriais para a realização (BRASIL, 2018b).

Os testes moleculares são utilizados para a detecção de HCV-RNA circulante no organismo, pois o resultado isolado do anti-HCV não permite a identificação de uma infecção ativa (BRASIL, 2018c). O RNA do HCV é detectável dentro de 2 semanas e os anticorpos anti-HCV em 12 semanas após a exposição ao HCV (BRAGG; CROWL; MANLOVE, 2017; LINGALA; GHANY, 2015).

Estes testes são capazes de quantificar o número de cópias de genomas virais circulantes em um paciente. Estas metodologias quantitativas disponíveis são similares as qualitativas quanto à sensibilidade e especificidade (BRASIL, 2018c).

Após o diagnóstico da infecção pelo HCV, é importante avaliar a extensão da fibrose hepática para o prognóstico e tratamento. Pode-se utilizar o Sistema METAVIR, que qualifica a fibrose de acordo com um escore que varia de F0 (sem fibrose), F1,F2,F3 (estágios que precedem a cirrose) F4 (cirrose) (BRAGG; CROWL; MANLOVE, 2017).

A biópsia hepática é considerada padrão-ouro para avaliação da fibrose, pois fornece informações como a inflamação, esteatose hepática e necrose. Entretanto, o pequeno pedaço não representa toda a extensão do fígado, é mais invasiva e de alto custo (BRAGG; CROWL; MANLOVE, 2017).

O método conhecido como elastografia hepática utiliza sonda de ultra-som com 5 MHZ de potência. Através desta é estimado a rigidez do fígado e a apresenta como F0 até F4. A sensibilidade da elastografia hepática em F2, F3 é maior do que de testes sorológicos (MOOSAVY; DAVOODIAN; NAZARNEZHAD; NEJATIZAHEH *et al.*, 2017).

Outros exames complementares devem ser solicitados, como a avaliação da função hepática e renal, testes de HIV, HBV, medidas da glicemia, hemograma. Isso permitirá que todos os pacientes possam ser avaliados para doenças hepáticas e também para presença de comorbidades (VIANA; VELOSO; NETO; PAPACOSTA *et al.*, 2017).

Com a finalidade de monitorar o paciente com HCC, auxiliando melhor no uso dos recursos técnicos e financeiros, o MS, também recomenda em ser PCDT que exames complementares sejam incluídos na rotina de exames (BRASIL, 2018c).

3.1.6 Tratamento

O tratamento para hepatite C tem como objetivo principal a erradicação da infecção, com base na RVS, de 12 a 24 semanas após o tratamento, se o paciente apresentar carga viral indetectável (BRASIL, 2018c).

A RVS confere mais de 90% de chance de ter RNA negativo para o HCV a longo prazo e pode ser considerada a cura da hepatite C. Contudo, mesmo que se obtenha RVS, o anticorpo será detectável para HCV, mas isso não implicará na imunidade do paciente (BRAGG; CROWL; MANLOVE, 2017).

Outros objetivos do tratamento do HCV incluem a redução da incidência e transmissão do HCV, melhora da qualidade e expectativa de vida do paciente, evitando a progressão de possíveis manifestações clínicas hepáticas e extra-hepáticas associadas a esta patologia (BRAGG; CROWL; MANLOVE, 2017; BRASIL, 2018c).

É essencial que o genótipo do HCV, ou seja, a composição genética do vírus, seja determinado antes do início do tratamento, este é um fator importante para alcançar a resposta virológica sustentada, para os atuais esquemas terapêuticos a dosagem do fármaco e tempo de tratamento é definido a partir da genotipagem e as condições clínicas do paciente (Tabela 2). Também é necessário considerar a idade, sexo e distúrbios relacionadas a hepatite C, para a escolha do tratamento (MOOSAVY; DAVOODIAN; NAZARNEZHAD; NEJATIZAHEH *et al.*, 2017).

Mudanças no estilo de vida como, evitar o consumo de álcool e cigarro, dieta balanceada e hábito de exercitar-se reduzem os risco de complicações e progressão da doença hepática (BRAGG; CROWL; MANLOVE, 2017).

Tabela 2. Tratamento da hepatite C aguda e crônica para pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, não submetidos a tratamentos prévios com DAA

INDICAÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO POR MEDICAMENTO E CONDIÇÃO CLÍNICA						
		Pacientes não submetidos a tratamento prévio com DAA			Pacientes renais com depuração de creatinina inferior a 30mL/min não submetidos a tratamento prévio com DAA	
		Pacientes iniciais sem cirrose	Pacientes iniciais com cirrose Child-A	Pacientes iniciais com cirrose Child-B ou C	Pacientes renais sem cirrose	Pacientes renais com cirrose Child-A
Genótipo 1a	SOF+DAC ± RBV ¹ ou	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	Elbasvir/Grazoprevir	16 Semanas	16 Semanas	X	16 Semanas	16 Semanas
	Ledipasvir/Sofosbuvir ² ± RBV ¹ ou	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	Glecaprevir/Pibrentasvir ou	8 Semanas	12 Semanas	X	8 Semanas	12 Semanas
	Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirina ³	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X

Continuação.

Genótipo 1b	SOF+DAC ± RBV ¹ ou	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	Elbasvir/Grazoprevir ou	12 Semanas	12 Semanas	X	12 Semanas	12 Semanas
	Ledipasvir/Sofosbuvir ² ± RBV ¹ ou	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	Glecaprevir/Pibrentasvir ou	8 Semanas	12 Semanas	X	8 Semanas	12 Semanas
Genótipo 2	Sofosbuvir/Velpatasvir ± RBV ³	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	SOF+DAC ± RBV ¹ ou	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	Glecaprevir/Pibrentasvir ou	8 Semanas	12 Semanas	X	8 Semanas	12 Semanas
Genótipo 3	Velpatasvir/ Sofosbuvir ± RBV ³	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	SOF+DAC ± RBV ¹ ou	12 Semanas	24 Semanas	24 Semanas	X	X
	Glecaprevir/Pibrentasvir ou	8 Semanas	12 Semanas	X	8 Semanas	12 Semanas
Genótipo 4	Velpatasvir/ Sofosbuvir ± RBV ³	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	SOF+DAC ± RBV ¹ ou	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	Glecaprevir/Pibrentasvir ou	8 Semanas	12 Semanas	X	8 Semanas	12 Semanas
	Elbasvir/Grazoprevir	12 Semanas	12 Semanas	X	12 Semanas	12 Semanas
Genótipo 5	Velpatasvir/ Sofosbuvir ± RBV ³	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	SOF+DAC ± RBV ¹ ou	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	Glecaprevir/Pibrentasvir ou	8 Semanas	12 Semanas	X	8 Semanas	12 Semanas
Genótipo 6	Velpatasvir/ Sofosbuvir ± RBV ³	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	SOF+DAC ± RBV ¹ ou	12 Semanas	12 Semanas	24 Semanas ³	X	X
	Glecaprevir/Pibrentasvir ou	8 Semanas	12 Semanas	X	8 Semanas	12 Semanas

Fonte: (BRASIL, 2019c).

SOF: Sofosbuvir. DAC: Daclatasvir. RBV: Ribavirina.

¹ Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, a dose inicial de RBV deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar 11 mg/kg/dia. A adição de RBV, quando possível, e sempre recomendada em pacientes cirróticos e em todos aqueles com menor chance de resposta virológica: não respondedores aos esquemas com Interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade >40 anos, ou a critério da equipe médica. Deve-se investigar intolerância previa ou o risco de eventos adversos com RBV.

² Para o ledipasvir/sofosbuvir, o tempo de tratamento poderá ser reduzido para 8 semanas apenas para pacientes virgens de tratamento (“naive”, ou seja, pacientes nunca tratados anteriormente, com qualquer esquema terapêutico), com carga viral ≤6 milhões UI/mL, não afrodescendentes e/ou não co-infectados pelo HIV.

³ Pacientes com genótipos 1, 2, 4, 5 e 6 e com cirrose Child-B ou Child-C, sem contraindicação e tolerantes a RBV, poderão ter o tempo de tratamento diminuído para 12 semanas, desde que haja associação da RBV ao NS5A indicado.

3.1.6.1 Interferon (INF) e Ribavirina (RBV)

Desde a descoberta do HCV até o início da década de 1990 o primeiro e único tratamento disponível para a hepatite C, era o Interferon. Administrado por via subcutânea,

pelo período de 48 semanas, apenas 20% de RVS era observada nos pacientes (RODRIGUES; AGUIAR; PEREIRA, 2017).

As interferonas são glicoproteínas que possuem diversas ações biológicas e dentre elas incluem os efeitos imunomoduladores, antiproliferativos e antivirais (CONTE, 2000). A sua atividade antiviral é explicada pelo fato de se combinar aos receptores celulares superficiais específicos e inibir a penetração, proliferação e liberação do vírus, sendo o principal efeito a inibição da síntese proteica viral (MEDSCAPE, 2020).

Para o tratamento da hepatite C, o melhor método de utilização do INF é em associação com a Ribavirina (RBV), antiviral análogo sintético da guanosina. Entretanto, somente em 1998, que a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso da RBV associado ao INF, aumentando as taxas de RVS, que em geral, variavam de 30 a 40% (RODRIGUES; AGUIAR; PEREIRA, 2017).

As terapias baseadas em IFN, eram restritas a infecções causadas por alguns genótipos do HCV e demonstravam baixa eficácia (SCHACHER; SANTOS; AMÉRICO; LORETO *et al.*, 2016). Quando testado em um grupo de pacientes no Rio Grande do Sul, a terapia INF combinado com a RBV demonstrou que a taxa de resposta ao final do tratamento era de 49% e RVS de 32%, ou seja, essa associação para o tratamento da hepatite C, estava longe de constituir um tratamento ideal (VAESKEN; ZATTI, 2003).

3.1.6.2 Antivirais De Ação Direta (AAD's)

Em 2011, surgiu a primeira geração de Inibidores de Protease, Boceprevir e Telaprevir, que foram implementados a terapia com Interferon e Ribavirina para infecção pelo genótipo 1 do HCV, aumentando a RVS para índices de 65 a 75%. Entretanto, foi quando surgiu a segunda geração de fármacos AAD's, que incluía o Sofosbuvir, que as taxas de RVS melhoraram, para mais de 90% (ZHANG, 2016).

Os AAD's são licenciados e têm como alvo três proteínas virais: a protease NS3-4A necessária para o processamento da poliproteína viral, a fosfoproteína NS5A que regula a replicação de RNA e a montagem do vírus e a RNA polimerase dependente de RNA viral (NS5B) que catalisa o genoma replicação (PIETSCHMANN; BROWN, 2019).

Alguns destes antivirais, apresentados na Tabela 3., são medicamentos disponibilizados no Brasil, pelo Ministério da Saúde, outros, já foram descontinuados (BRASIL, 2018c).

Atualmente, a oferta terapêutica no SUS, proporciona ampliação ao acesso visando a eliminação da hepatite C até o ano de 2030. Em razão disso, é baseada em uma análise de custo-minimização, visto que as alternativas terapêuticas implicam um menor impacto financeiro ao sistema, sem deixar de garantir o acesso e a eficiência terapêutica (BRASIL, 2019c).

Tabela 3. Antivirais de Ação Direta utilizados no tratamento da hepatite C

Nome Genérico	Nome Comercial	Mecanismo de Ação	Status
Boceprevir	Victrelis	Inibidor de protease NS3/4A	Aprovado em 5/2011 Descontinuado em 12/2015
Telaprevir	Incivek	Inibidor de protease NS3/4A	Aprovado em 5/2011 Descontinuado em 10/2014
Simeprevir	Olysio	Inibidor de protease NS3/4A	Aprovado em 10/2013
Sofosbuvir *	Sovaldi	Inibidores da polimerase NS5B	Aprovado em 12/2013
Daclatasvir*	Daklinza	Inibidor da NS5A	Aprovado em 07/2015
Associação de ledipasvir e sofosbuvir *	Harvoni	Inibidor da NS5A + polimerase NS5B	Aprovado em 10/2014
Associação dos fármacos ombitasvir (3D) + dasabuvir + veruprevir + ritonavir	Viekira Pak	Inibidor do complexo enzimático NS5A + inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B + inibidor de protease NS3/4A + potencializador farmacocinético	Aprovado em 12/2014
Associação de glecaprevir e Pibrentasvir *	Maviret	Inibidor de protease NS3/4A + inibidor de protease NS5A	Aprovado 08/2017
Associação de elbasvir e grazoprevir *		Inibidor do complexo enzimático NS5A+ inibidor de protease NS3/4A	Fase III

* Disponibilizado no Brasil pelo Ministério da Saúde. Fonte: BELPERIO; SHAHOUMIAN; LOOMIS; MOLE *et al.* (2019); BRASIL (2019c); GOZLAN (2016); (LAMB, 2017); (ZHANG, 2016).

A OMS recomenda tratar todas as pessoas com infecção crônica pelo HCV acima de 12 anos de idade, nas formas aguda ou crônica, independente do estágio de fibrose hepática e o esquema terapêutico depende do genótipo e subtipo do vírus (BRASIL, 2018c; WHO, 2019).

Os atuais esquemas terapêuticos são bastante vantajosos quando comparados as terapias anteriores, devido a facilidade posológica e administração, menor tempo de tratamento e menos efeitos adversos, além da menor necessidade de exames para avaliação do tratamento e melhores taxas RVS, mesmo em pessoas consideradas “difíceis de tratar”, ou seja, com fibrose ou cirrose avançada, coinfeção pelo HIV e falha na terapia anterior (BRASIL, 2018c; BUTT; YAN; SHUAIB; ABOU-SAMRA *et al.*, 2019).

As terapias combinadas curam mais de 95% dos pacientes tratados, porém a cura induzida pelo tratamento não protege da reinfecção viral (PIETSCHMANN; BROWN, 2019).

Os AAD's são considerados medicamentos de alto custo em muitos países, entretanto, com a introdução de versões genéricas, os preços caíram, aumentando o acesso ao tratamento do HCV (WHO, 2019).

Até o final de 2017, estima-se que 19% (13,1 milhões) conheciam seu diagnóstico e, dentre as diagnosticadas com infecção crônica pelo HCV, cerca de 5 milhões de pessoas foram tratadas com AAD's. Muito mais precisa ser feito para que o mundo atinja a meta de tratamento até 2030 (WHO, 2019), e para melhorar as medidas profiláticas, uma vacina está em desenvolvimento (PIETSCHMANN; BROWN, 2019).

3.2 Implicações cardiometabólicas na hepatite C

As repercussões da hepatite C vão além de complicações hepáticas, refletindo em manifestações metabólicas sistêmicas e consequente probabilidade para elevação do risco de piora do quadro clínico da doença (LAZO; NWANKWO; DAYA; THOMAS *et al.*, 2017).

Diante da possibilidade de associação entre essas alterações metabólicas e aceleração do dano hepático, estratégias que visem ao manejo dessa condição metabólica antes ou durante a terapia antiviral, como mudanças de estilo de vida com adoção de práticas alimentares mais saudáveis, podem ser benéficas por reduzirem fatores de risco à progressão da lesão hepática (BRAGG; CROWL; MANLOVE, 2017).

3.2.1 HCV e alterações metabólicas

Uma das manifestações extra-hepáticas mais comuns consistem no diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que representa 14% a 50% dos pacientes com hepatite C crônica, mais prevalente do que em pessoas sem esta condição clínica (MOOSAVY; DAVOODIAN; NAZARNEZHAD; NEJATIZAHEH *et al.*, 2017).

Alguns estudos estabeleceram que a prevalência de resistência à insulina, aterosclerose acelerada e síndrome metabólica são maiores entre indivíduos com HCC, do que na população em geral (SHIFFMAN; GUNN, 2017). E que o HCV altera o metabolismo da glicose, podendo levar à resistência à insulina ou diabetes em indivíduos suscetíveis, ocasionando um aumento na progressão da doença hepática (GOOSSENS; NEGRO, 2014).

Outros afirmam que mesmo que, indivíduos com anti-HCV apresentem níveis mais altos de glicose em jejum e níveis mais baixos de colesterol e triglicerídeos em comparação

com aqueles sem anti-HCV reagente, a soropositividade anti-HCV pode não estar associada com a síndrome metabólica, independentemente da idade, sexo e estágio de fibrose hepática (HUM; JOU; GREEN; BERRY *et al.*, 2017).

Esses estudos podem não ter conseguido estabelecer uma associação direta entre a infecção pelo HCV e o metabolismo da glicose, em decorrência de viés no desenho do estudo, pois estudos transversais não estabelecem a sequência de eventos e possivelmente não representem populações em geral, e estes foram realizadas em populações específicas (LANINI; SCOGNAMIGLIO; PISAPIA; MINOSSE *et al.*, 2019).

Contudo sabe-se que, em relação a esquemas terapêuticos baseado em INF, a RVS foi alcançada em apenas 59% dos pacientes, mesmo assim estava associada a uma redução acentuada na incidência de DM2 entre outras manifestações extra-hepáticas (ROSSI; JEONG; WONG; MCKEE *et al.*, 2019). No entanto, existem controvérsias, pois o tratamento com INF induz a perda de peso, que afeta a resistência insulínica e a anemia induzida pelo tratamento, afeta os níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) (IOANNOU; FELD, 2019).

Atualmente, um grupo de pacientes egípcios com diabetes mellitus tipo 2, foram tratados para hepatite C com AAD's e após atingirem RVS, foi possível observar a melhora do controle glicêmico (BORAIE; ELNAGGAR; AHMED; MAHMOUD, 2019). A erradicação do vírus pode estar relacionada, sendo evidenciado pela diminuição da HbA1c média e pelo uso de insulina (HUM; JOU; GREEN; BERRY *et al.*, 2017).

A síndrome metabólica pode permanecer não diagnosticada em pacientes com HCV e levar a progressão da doença hepática, cirrose e CHC mesmo após terapia antiviral bem sucedida, por isso, o monitoramento de pacientes com ou em risco de síndrome metabólica é muito importante, mesmo após longo tempo depois de atingirem a RVS (SHIFFMAN; GUNN, 2017).

3.2.2 HCV e doenças cardiovasculares

A infecção pelo HCV é uma condição predominante associada a inúmeras manifestações extra-hepáticas, incluindo as cardiovasculares (GOOSSENS; NEGRO, 2017). Além disso, está relacionado a um risco aumentado de mortalidade cardiovascular (LAZO; NWANKWO; DAYA; THOMAS *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, estudos vem demonstrando esta associação independentemente da gravidade da doença hepática ou dos fatores de risco cardiovasculares comuns (DOMONT; CACOUB, 2016).

Entretanto, alguns fatores de risco, como tabagismo, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2, tem pronunciado um risco maior de desenvolvimento de aterosclerose carotídea subclínica e eventos cerebrovasculares, associados a infecção pelo HCV (PETTA; MAIDA; MACALUSO; BARBARA *et al.*, 2016). Sugerindo que indivíduos HCV positivo tenham maior probabilidade de apresentar placas ateroscleróticas carotídeas em comparação aos negativos para o HCV (ASLAM; ALAM; LAKKIS, 2010).

A infecção pelo HCV representa maior risco de desenvolvimento de DCV, sendo muito prevalente em países de baixa e média renda, onde a prevalência de hepatite C tende de aumentar substancialmente. Isto destaca a importância de estratégias de saúde pública para erradicação do vírus, com políticas de assistência à saúde que melhorem a estratificação de risco e estratégias de tratamento destinadas a reduzir não apenas de complicações hepáticas, mas extra-hepáticas, como as DCV (LEE; STELZLE; BING; ANWAR *et al.*, 2019).

Acredita-se que, a infecção crônica pelo HCV possa levar ao desenvolvimento DCV devido a distúrbios nas vias metabólicas e inflamação crônica (NEGRO, 2014). Entretanto, ainda existe algumas controvérsias sobre esta associação (BUTT; YAN; SHUAIB; ABOU-SAMRA *et al.*, 2019; VASSALLE; MASINI; BIANCHI; ZUCHELLI, 2004).

O tratamento para o HCV evidenciou estar associado a um risco menor de eventos cardiovasculares. Pessoas tratadas com AAD's, demonstraram ter 43% menos eventos cardiovasculares, do que os que receberam terapias com INF e RBV (22% mais baixo) em comparação com os não tratados. Ainda não está claro se isto está atribuído as taxas RVS mais altas em pessoas tratadas com AAD's (BUTT; YAN; SHUAIB; ABOU-SAMRA *et al.*, 2019).

3.3 Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica é representada por um conjunto de fatores de risco metabólicos associados a doenças cardiovasculares que incluem obesidade abdominal, combinada com pelo menos, dois dos seguintes fatores: a elevação da pressão arterial, hiperglicemia de jejum, níveis alto de triglicérides e redução do nível de HDL-c (Lipoproteína de Alta Densidade) (IDF, 2006).

A SM alcançou uma prevalência mundial em torno de 20% a 25% (IDF, 2006). Os dados globais são mais difíceis de medir devido à grande variabilidade, de acordo com a definição usada, etnia, idade, sexo, condição socioeconômica e aumento da obesidade e do estilo de vida sedentário (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018). Como a

SM é cerca de três vezes mais comum que o diabetes, a prevalência global pode ser estimada em cerca de um bilhão de pessoas no mundo são afetadas pela síndrome metabólica (SAKLAYEN, 2018).

A prevenção da obesidade é fundamental para a prevenção dessas condições patológicas (MONGRAW-CHAFFIN; FOSTER; ANDERSON; BURKE *et al.*, 2018). O exercício físico constitui uma ferramenta indispensável no manejo da obesidade, contribui para perda de peso e gordura, condicionamento físico, melhor qualidade de vida e também tem o potencial de combater as doenças crônicas associadas à obesidade (PETRIDOU; SIOPI; MOUGIOS, 2018).

O diagnóstico da SM é realizado de diferentes maneiras, de acordo com os critérios adotados por cada entidade. Os parâmetros da *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP -III) e da Organização Mundial da Saúde estão expostos na Tabela 4. A 1ª Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da SM recomenda o uso do NCEP- ATPIII (BRASIL, 2005).

Tabela 4. Definições da Síndrome Metabólica de acordo com OMS e NCEP/ATP - III

	OMS	NCEP/ATP - III
Critérios mínimos para o diagnóstico	Intolerância à glicose/ resistência à insulina, além de duas outras características	Quaisquer três parâmetros
Glicose/ Insulina	Diabetes, IGT ou resistência por clamp à insulina	Glicemia de jejum >110mg/dL
Lipídeos	Triglicerídeos ≤150 mg/dL; Colesterol HDL <35mg/dL nos homens e <39 mg/dL para mulheres Tratamento de dislipidemia	Triglicerídeos ≤150 mg/dL; Colesterol HDL <40mg/dL para homens e <50 mg/dL para mulheres
Pressão Arterial	PA ≥140/90mmHg (e/ou medicamento)	PA ≥130/≥85 mmHg (e/ou medicamento)
Obesidade/ adiposidade central	Razão cintura-quadril >0,9 para homens e >0,85 para mulheres e/ou IMC >30kg/m ²	Circunferência da cintura > 102 cm para homens e >88 cm para mulheres
Outros	Microalbuminúria (≥20µg/min de taxa de excreção de albumina ou razão	-

Fonte: BRASIL (2005); BRASIL (2017).

Entretanto, as atuais Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 preconizam os parâmetros da *International Diabetes Federation* (IDF), por serem os mais adequado para a população brasileira (Tabela 5) (IDF, 2006; SBD, 2019).

Tabela 5. Diagnóstico clínico da Síndrome Metabólica de acordo com os critérios da IDF

Fator de Risco	Valor de Referência
Circunferência abdominal	
Homens	>90 cm
Mulheres	>80 cm
Triglicerídeos	≥150mg/dL ou tratamento medicamentoso para dislipidemia
HDL-c	
Homens	<50 mg/dL ou tratamento medicamentoso para dislipidemia
Mulheres	<40mg/dL ou tratamento medicamentoso para dislipidemia
Pressão Arterial	≥130mmHg/ ≥85mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão
Glicemia em jejum	≥100mg/dL ou Diabetes ou tratamento medicamentoso para diabetes

Fonte: (SBD, 2019).

No tratamento da SM, o objetivo é prevenir doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, para isso a terapia medicamentosa inclui fármacos para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2. Além disso, o exercício físico e adoção de um plano alimentar saudável e individualizado associados a terapia medicamentosa, são fundamentais e preveem a redução de peso de 5% a 10% de peso corporal inicial (BRASIL, 2005).

3.4 Doenças cardiovasculares (DCV)

As doenças cardiovasculares estão presentes em todas as populações, causando um grande impacto sobre a saúde. Com múltiplas causas sinérgicas, exigem melhorias na prevenção, diagnóstico e tratamento para a redução da prevalência (LENNON; CLAUSSEN; KUERSTEINER, 2018).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são a principal causa de morte no mundo, estima-se que originem, aproximadamente, 38 milhões de mortes anualmente (SIQUEIRA; DE SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017). Entre elas, as doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 17 milhões de mortes ao ano, o que representa metade de todas as mortes por DCNT (STEVENS; PEZZULLO; VERDIAN; TOMLINSON *et al.*, 2018).

Desses óbitos, estima-se que 12,9 milhões sejam atribuídas à doença aterosclerótica, destas, 7,2 milhões ocorram devido às doenças coronarianas e 5,7 milhões a acidentes vasculares cerebrais (MENDIS, 2010).

No Brasil, somente no ano de 2015, as doenças cardíacas exerceram significativo impacto financeiro e no bem-estar da população, gerando um custo de R\$ 56,2 bilhões (STEVENS; PEZZULLO; VERDIAN; TOMLINSON *et al.*, 2018). Estes custos com DCV

vêm aumentando significativamente nos últimos anos e tendem a aumentar à medida que a população brasileira envelhece e que a prevalência de DCV aumentam (SIQUEIRA; DE SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017). A prevenção das DCV poderia resultar em significativos benefícios para melhorar o bem-estar e reduzir os custos envolvidos no tratamento destas doenças (STEVENS; PEZZULLO; VERDIAN; TOMLINSON *et al.*, 2018). É importante o envolvimento da sociedade na prevenção de fatores de risco (SIQUEIRA; DE SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017). Pois reduzir os possíveis fatores de risco, pode evitar cerca de 90% dos eventos cardiovasculares (REAMY; WILLIAMS; KUCKEL, 2018).

Um dos principais fatores de risco para DCV é tabagismo. É o principal motivo de mortalidade por infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, entre outras complicações graves, como amputações por doença arterial periférica, além de constituir a principal causa de morte que poderia ser evitada (BRASIL, 2015). A cessação do tabagismo reduz significativamente a incidência dessas patologias e pode ser benéfica em qualquer fase da vida do fumante, para isso, pode-se recomendar o uso de farmacoterapia antitabagista (FALUDI; IZAR; SARAIVA; CHACRA *et al.*, 2017).

Um plano alimentar é fundamental para o sucesso da prevenção e tratamento de DCV, sem a utilização de dietas restritivas que resultem no abandono. Estes planos, incluem a redução do consumo de sódio, redução no consumo habitual de álcool, ingestão de fibras, consumo de oleaginosas, laticínios com baixo teor de gordura, chocolate amargo e ácidos graxos insaturados, todos estes trazem benefícios não somente para a redução da pressão arterial, mas para outras DCV (MALACHIAS; SOUZA; PLAVNIK; RODRIGUES *et al.*, 2016).

A obesidade e sobrepeso estão diretamente relacionados a diversos fatores que aumentam o risco de DCV. O aumento da gordura visceral é considerado um fator de risco para a hipertensão arterial, quando se obtém a redução do peso e da circunferência abdominal há melhora deste parâmetro (MALACHIAS; SOUZA; PLAVNIK; RODRIGUES *et al.*, 2016).

O exercício físico também tem um papel muito importante na prevenção e tratamento de DCV, manter a intensidade e a frequência, reduz cerca de 20% o risco de DCV (LENNON; CLAUSSEN; KUERSTEINER, 2018). A adesão do paciente à dieta e mudança no estilo de vida reduz até 20% a concentração de triglicerídeos (FALUDI; IZAR; SARAIVA; CHACRA *et al.*, 2017).

É de extrema importância a inserção de políticas de promoção de saúde com ações que atuem sobre os indicadores de risco cardiovascular e promovam melhor qualidade de vida as pessoas (MASSAROLI; SANTOS; CARVALHO; CARNEIRO *et al.*, 2018).

3.5 Avaliação do Risco Cardiovascular (RCV)

Desde meados do século XX, a avaliação do RCV tem grande importância na prevenção de DCV e intervenções (PLETCHER; MORAN, 2017). As informações científicas sobre os fatores de RCV, como, tabagismo, alimentação não saudável e sedentarismo, não estavam disponíveis no final da década de 1940, quando o alto índice DCV era um problema crescente em saúde pública (MENDIS, 2010).

Naquela época, Franklin Delano Roosevelt, presidente dos EUA, desenvolveu uma longa doença que começou com hipertensão descontrolada e progrediu para insuficiência cardíaca e derrame cerebral. Então, após a sua morte, em 1945, o projeto de *Framingham Heart Study* foi assinado pelo seu sucessor e contribuiu para a compreensão das condições cardiovasculares que levaram à morte do ex-presidente (MAHMOOD; LEVY; VASAN; WANG, 2014).

O *Framingham Heart Study* foi organizado pelo Instituto Nacional do Coração dos EUA, na cidade de Framingham, Massachusetts, em 1949. Este estudo tinha como objetivo estudar eventos de DCV nesta população, em resposta a epidemia da época (MAHMOOD; LEVY; VASAN; WANG, 2014; PLETCHER; MORAN, 2017).

Em 1960, os pesquisadores de Framingham introduziram o conceito de fatores de risco, observados na fase pré-clínica, antes de um primeiro evento de DCV, que estão associados ao risco cardiovascular futuro (PLETCHER; MORAN, 2017; WILSON; D'AGOSTINO; LEVY; BELANGER *et al.*, 1998).

O *Framingham Heart Study* ajudou a esclarecer os principais fatores de risco para DCV, além de criar escores que ajudam a identificar pacientes com maiores riscos de desenvolver DCV. Essas estratégias de rastreamento contribuíram para a redução da mortalidade, mas avaliações adicionais também devem ser realizadas (BITTON; GAZIANO, 2010).

A avaliação do RCV continua sendo até hoje, uma área ativa de pesquisa para melhorar a predição de risco, considerando a adição de novos fatores de risco, como Proteína C-reativa, e futuramente, incrementando melhorias na predição do risco através da genética.

Entretanto são considerações que encarecem a pesquisa e o *Escore de Risco de Framingham* (ERF) continua sendo utilizado pela sua simplicidade (PLETCHER; MORAN, 2017).

O ERF é um método que oferece uma avaliação prospectiva dos riscos de doença coronariana em pessoas que não têm a doença arterial coronariana evidente. É calculado com base na idade, pressão arterial, níveis de colesterol total, HDL-c, tabagismo e presença de diabetes mellitus (MENDIS, 2010).

Para avaliar o Risco Cardiovascular deve-se verificar os fatores de risco, que são determinados por uma pontuação (Quadro 1.). As variáveis utilizadas para a definição do ERF apresentam pontuações diferentes para homens e mulheres. A soma de todas as variáveis estimará o risco de Doença Arterial Coronariana em até 10 anos.

Quadro 1. Estratificação do Risco de Framingham

Idade		Homens	Mulheres
30 – 34		-1	-9
35 – 39		0	4
40 – 44		1	0
45 – 49		2	3
50 – 54		3	6
55 – 59		4	7
60 – 64		5	8
65 – 69		6	8
70 – 74		7	8
Colesterol Total (mg/dL)		Homens	Mulheres
< 160		-3	-2
160 – 199		0	0
200 – 239		1	1
240 – 279		2	1
≥ 280		3	3
HDL-c (mg/dL)		Homens	Mulheres
< 35		2	2
35 – 41		1	2
45 – 49		0	1
50 – 59		0	0
≥ 60		-1	-3
PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Homens	Mulheres
< 120	< 80	0	-3
120 – 129	80 – 84	0	0
130 – 139	85 – 89	1	0
140 – 159	90 – 99	2	2
≥ 160	≥ 100	3	3
Diabetes		Homens	Mulheres
SIM		2	4
NÃO		0	0
Tabagismo		Homens	Mulheres
SIM		2	2
NÃO		0	0

Fonte Adaptada: BRASIL (2005).

Os resultados desta pontuação e a estratificação do risco estão apresentados no Quadro 2. Logo, são classificados como Baixo Risco (inferior a 10%), Risco Moderado (entre 10% a 20%) e Risco Elevado (igual ou superior a 20%).

Quadro 2. Resultado da Estratificação do Risco de Framingham

Pontuação para homens	Risco Doença Arterial Coronariana em 10 anos (%) em homens	Pontuação para mulheres	Risco Doença Arterial Coronariana em 10 anos (%) em mulheres
<-1	2	<-2	1
0	3	-1	2
1	3	0	2
2	4	1	2
3	5	2	3
4	7	3	3
5	8	4	4
6	10	5	4
7	13	6	5
8	16	7	6
9	20	8	7
10	25	9	8
11	31	10	10
12	37	11	11
13	45	12	13
≥ 14	53	13	15
		14	18
		15	20
		16	24
		17	≥27

Fonte Adaptada: BRASIL (2005).

4. Capítulo I

O capítulo I é constituído pelo manuscrito intitulado “**Efeito da terapia com antivirais de ação direta na prevalência e parâmetros bioquímicos da síndrome metabólica em pessoas com hepatite C**”. Este manuscrito foi escrito segundo as normas da revista **Cadernos de Saúde Pública**, no qual será posteriormente submetido. (Disponível em: <https://www.scielo.br/revistas/csp/iinstruc.htm>).

EFEITO DA TERAPIA COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA NA PREVALÊNCIA E PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DA SÍNDROME METABÓLICA EM PESSOAS COM HEPATITE C

Mariana Balhego Rocha

Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Uruguaiana, Brasil

Mariana Ilha Ziolkowski

Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Uruguaiana, Brasil

Raqueli Altamiranda Bittencourt

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, Brasil

Luciane Dias Quintana

Curso de Farmácia

Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, Brasil

Eduardo André Bender

Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Uruguaiana, Brasil

*Correspondência: Universidade Federal do Pampa. BR 472, Km 585. Caixa Postal 118, Uruguaiana, RS 97501970; Brasil. eduardobender@unipampa.edu.br

M. B. Rocha, M. I. Ziolkowski, R. A. Bittencourt, L. D. Quintana, E. A. Bender participaram da concepção do artigo, análise e interpretação dos dados, redação, revisão crítica e aprovação da versão final do artigo. Os autores são responsáveis por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte do artigo.

RESUMO

Este estudo se propôs a verificar dentro de uma amostra de pacientes com hepatite C características que avaliassem a prevalência de Síndrome Metabólica (SM) e seus componentes, por meio do protocolo da *International Diabetes Federation* (IDF) e prever se o tratamento com diferentes esquemas terapêuticos baseados em Antivirais de Ação Direta (AAD) é capaz de influenciar nos parâmetros bioquímicos de diagnóstico da SM. A coleta de dados incluiu a obtenção das variáveis sociodemográficas, antropométricas, pressóricas e bioquímicas a partir dos prontuários de uma *coorte* retrospectiva, composta por pacientes com hepatite C, do município de Uruguaiana. A análise estatística envolveu os testes de *Kolmogorov-Smirnov*, para verificar a normalidade, teste t de *Student* e qui-quadrado de *Pearson*, para comparação entre médias e categorias, respectivamente, regressão logística binária para prever os parâmetros bioquímicos após o tratamento com AAD. Com os resultados obtidos foi possível traçar um perfil dos pacientes com hepatite C e verificar prevalência de SM em 61,3% desta amostra. O tratamento com AAD composto pelo Sofosbuvir e Daclatasvir influenciou na hipertrigliceridemia, demonstrando que os pacientes tratados apresentaram menores chances de ter níveis altos de triglicérides após o tratamento. Os resultados deste estudo apresentam grande relevância, o que permitirá traçar metas eficazes de cuidado aos pacientes com hepatite C e comorbidades. O desenvolvimento de ações de prevenção, planejamento e estratégias econômicas podem trazer bem-estar a população e redução de gastos ao sistema público de saúde do município.

Palavras-chave: Síndrome metabólica, Obesidade, Diabete Mellitus, Hipertensão, Saúde pública.

Agradecimentos

Agradecemos a Secretaria Municipal de Saúde do município de Uruguaiana.

A CAPES pela bolsa de pesquisa concedida a M. B. Rocha.

INTRODUÇÃO

A Síndrome metabólica (SM) constitui um conjunto de fatores associados a um risco aumentado de doenças cardíacas, diabetes tipo 2 (DM2) e mortalidade. Essas condições incluem a obesidade central (particularmente caracterizadas por aumento da circunferência abdominal) como componente obrigatório, associada a hiperglicemia, hiperlipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS) ^{1,2,3}.

Recente estimativa da prevalência de SM em nível mundial aponta um quarto da população mundial, alcançando aproximadamente 9% da população brasileira. Esta prevalência vem crescendo à medida que a obesidade e a presença de doenças crônicas não transmissíveis também aumentam, tornando-se um grave problema de saúde pública ⁴. A presença de comorbidades como, obesidade e diabetes, em pessoas com hepatite C, aumenta consideravelmente a progressão da doença hepática para fibrose e cirrose. Além disso, há um risco aumentado de mortalidade cardiovascular em pacientes com hepatite C ⁵.

Em 2015, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e o Ministério da Saúde incorporaram novos antivirais de ação direta (AAD) para o tratamento da hepatite C, que incluía o Sofosbuvir e Daclatasvir. Com a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções esses medicamentos passaram a ser disponibilizados a partir de 2017 ⁶.

As novas terapias com AAD foram desenvolvidas objetivando a cura da hepatite C, através da eliminação viral, na maioria dos pacientes. Neste caso inclui-se também aqueles que anteriormente eram considerados difíceis de tratar. Dado o perfil de segurança ideal, estes medicamentos permitem tratar pacientes com várias comorbidades, o que anteriormente era a preocupação com as terapias baseadas em Interferon ⁷.

Levando em consideração os diferentes aspectos envolvidos na condução do paciente portador do vírus da hepatite C, estudos epidemiológicos que avaliam o comprometimento metabólico devem ser conduzidos, visando a construção de intervenções que estimulem a mudança no estilo de vida e que possam ainda contribuir na redução da incidência de complicações atribuídas a estas patologias.

Dessa forma, o objetivo deste estudo consistiu em verificar as características de uma amostra de pacientes com hepatite C, avaliar a prevalência de síndrome metabólica e seus componentes, por meio de critérios estabelecidos pela *International Diabetes Federation* (IDF) e prever se o tratamento com diferentes esquemas terapêuticos baseados em AAD é capaz de influenciar nos parâmetros bioquímicos do diagnóstico da SM.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

População de estudo e coleta de dados

Trata-se de uma *Coorte* retrospectiva de pacientes com hepatite C, conduzido no município de Uruguaiana, localizado no extremo oeste do estado do Rio Grande do Sul/Brasil, fronteira com Argentina.

A coleta de dados foi realizada a partir dos registros de 92 prontuários de pacientes portadores da hepatite C, que se encontravam em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Assistência Especializada IST's/HIV, AIDS e HP da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) da cidade de Uruguaiana, no período de janeiro de 2018 a junho de 2019 e que passaram a receber a terapêutica baseada em antivirais de ação direta.

Crítérios de inclusão e exclusão

Para a composição da amostra os pacientes portadores do vírus da hepatite C deveriam atender aos critérios de elegibilidade: idade (≥ 18 anos), Anti-HCV reagente positivo, RNA-HCV detectável e receber o tratamento com AAD conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções 2018⁸. O tratamento para a hepatite C, era composto pelos seguintes esquemas terapêuticos:

- 1- Sofosbuvir/Daclatasvir (SOF/DAC)
- 2- Sofosbuvir/Daclatasvir + Ribavirina (SOF/DAC + RBV)
- 3 - Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir+ Dasabuvir (OMB/VER/RIT+DAS)
- 4- Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir+ Dasabuvir + RBV (OMB/ VER/ RIT + DAS + RBV)

Foram excluídos do estudo os pacientes onde os dados de seus prontuários não demonstravam todas as informações necessárias para a realização da avaliação proposta.

Características Sociodemográficas

Para compor o perfil sociodemográfico, foi considerada a idade como variável contínua e como variáveis categóricas o sexo (feminino, masculino), faixa etária, estado civil (solteiro, casado, viúvo, divorciado), escolaridade (sem escolaridade, fundamental incompleto, fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, ensino superior), cor da pele autorreferida (branca, preta, parda, amarela, outras), e genótipo do vírus.

Síndrome Metabólica

O Brasil adota os critérios estabelecidos pela IDF para o diagnóstico da SM. Este consiste na obrigatoriedade de presença de obesidade abdominal com valores de referência específicos para sul-americanos a saber: circunferência abdominal >90 cm para homens e >80 cm para mulheres, associados à pelo menos dois dos seguintes critérios: triglicerídeos ≥ 150 mg/dL, HDL para homens <50 mg/dL e para mulheres <40mg/dL, pressão arterial ≥ 130 mmHg/ ≥ 85 mmHg e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou tratamento farmacológico para o controle dos parâmetros supracitados ^{3,9}. O tratamento para os componentes da SM (dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica), foram incluídos quando descrito nos prontuários dos pacientes ou quando a prescrição médica estava anexada ao prontuário.

Foram consideradas as medidas antropométricas, peso (kg) e altura (m), para a definição do Índice de Massa Corporal (IMC), calculado por meio da relação entre o peso (kg) e a altura ao quadrado (m²). Os resultados ≥ 25 kg/m² foram considerados excesso de peso ¹⁰.

Determinação do potencial efeito dos Antivirais de Ação direta (AAD) sobre os parâmetros bioquímico

Para esta avaliação foram considerados os dados coletados dos exames bioquímicos de glicemia de jejum, HDL-c e triglicerídeos realizados antes e após o tratamento, para serem comparados e assim verificar a influência dos esquemas terapêuticos envolvendo os Antivirais de Ação Direta sobre estes parâmetros bioquímicos.

Não foi avaliado a influência dos AAD frente aos parâmetros pressóricos e antropométricos dos pacientes com hepatite C, pois estes dados não são coletados após o tratamento.

Análise de Dados

Os dados foram inseridos em planilha eletrônica e as análises estatísticas foram realizadas no Software IBM SPSS® (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 20. Os dados foram descritos como médias, desvios-padrão e medianas para variáveis contínuas. As proporções e números absolutos foram usadas para expressar variáveis categóricas. O ajuste para distribuição normal dos dados foi realizado utilizando o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Foi utilizada estatística descritiva para determinar as características da população estudada e a

prevalência de síndrome metabólica. Para comparação entre médias foi realizado o teste t de *Student* e a comparação entre os grupos estratificado pela presença de SM foi realizado pelo teste do qui-quadrado de *Pearson*. A influência dos AAD nos parâmetros bioquímicos da SM, foi realizada por regressão logística binária, método *Enter*.

Para todos os testes estatísticos, foi considerado o nível de significância de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Pampa, registrado sob CAAE 06063118.1.0000.5323. de acordo com a Resolução nº 466/12¹¹. Um termo de consentimento foi assinado pelos pesquisadores para garantir a confidencialidade dos dados pessoais dos pacientes. Após a coleta de dados o nome dos pacientes foi substituído por um número de identificação e as análises foram realizadas de forma agregada e não individual.

RESULTADOS

Características da Amostra

Dentro do período de janeiro de 2018 a junho de 2019 existiram 92 pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites Virais de Uruguaiana, que receberam o tratamento com AAD. Entretanto, foram incluídos para amostra inicial 75 pacientes com hepatite C, os quais apresentavam todos os critérios requeridos de seleção para a caracterização da possível ocorrência de SM.

Conforme demonstrado na Tabela 1, do total de pacientes incluídos, 39 eram do sexo masculino (52%) e 36 do sexo feminino (48%). A idade variou entre 34 a 76 anos, com média de $55,75 \pm 9,46$ anos (mediana = 56). Em relação a faixa etária, a maior parte da amostra se manteve entre 50 a 59 anos, com maior frequência em homens (61,5%). No entanto, em segundo lugar vieram a população de idosos com 60 a 69 anos e, neste caso, as mulheres foram mais frequentes (52,2%).

Quanto as demais características, predominaram indivíduos com cor de pele branca (46,7%) e casados (36,6%). A respeito da escolaridade, 34,7% do total não tinham o ensino fundamental completo. Por fim, o genótipo viral mais frequente foi o 1b (55%), seguido de 1a (25%) e em menor ocorrência o tipo 3 (20%).

[Inserir Tabela 1 aqui]

Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica foi estimada em 61,3% da amostra total (n=75), destes 52,2% (n=24) eram homens e 47,8% (n=22) eram mulheres. As características antropométricas, pressóricas e bioquímicas dos pacientes que compunham a amostra para avaliação da SM, estão descritas na Tabela 2.

[Inserir Tabela 2 aqui]

No geral, os índices obtidos de circunferência abdominal indicaram que a população, na sua maioria, é obesa. Já o índice de massa corporal as classifica como sobrepeso. A pressão arterial apresentou limítrofe e glicemia um pouco elevada. Em relação ao perfil lipídico, os triglicerídeos foi um parâmetro que apresentou bastante alteração e HDL-c apresentou menores níveis em homens do que em mulheres.

A partir dos parâmetros obtidos, a amostra de pacientes foi dividida de acordo com presença ou não de SM. Este fato pode demonstrar que o peso, a circunferência abdominal, a glicemia de jejum e os triglicerídeos são diferentes estatisticamente entre os grupos.

Através da análise descritiva dos dados, foi possível observar que o fator de risco mais prevalente em pessoas cronicamente infectadas pelo HCV foi a obesidade abdominal, seguido de níveis de pressão sanguínea alterada, HDL-c baixo, elevados níveis de triglicerídeos e glicemia de jejum, ou uso de medicação (Tabela 3).

[Inserir Tabela 3 aqui]

O teste de qui-quadrado de independência mostrou que há associação entre elevação da glicemia de jejum [$X^2(1)=12,495$; $p=0,000$], hipertrigliceridemia [$X^2(1)=15,492$; $p=0,000$], HDL-c baixo [$X^2(1) = 9,9595$; $p=0,002$] e a pressão arterial [$X^2(1)= 7,975$; $p=0,005$] com a síndrome metabólica (Tabela 3).

Efeito dos AAD

Entre os 75 pacientes selecionados para esta avaliação, 20 receberam o esquema terapêutico composto por Sofosbuvir/Daclatasvir, 7 receberam Sofosbuvir/Daclatasvir + Ribavirina, 36 Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir+ Dasabuvir e 14 receberam Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir+ Dasabuvir + Ribavirina.

Ao analisar os prontuários dos pacientes observamos que alguns pacientes não apresentavam todas as informações necessárias para verificar o efeito do tratamento. Para

isso, foi realizado um cálculo amostral para um nível de significância de 95%, erro máximo de 5%, resultando na necessidade de uma amostra estimada em 58 pacientes ao final do tratamento. Desta forma, para o nosso estudo puderam ser incluídos na amostragem final 66 pacientes que apresentavam todos os exames bioquímicos após o período da terapia com AAD, que foram representativos da amostra inicial.

A partir disso, foi realizada uma regressão logística binária para verificar se o tratamento é previsor do desenvolvimento de alterações nos componentes bioquímicos da síndrome metabólica (Tabela 4). Foi possível observar que o tratamento não mudou a previsão de hiperglicemia e baixo HDL-c. O modelo para hipertrigliceridemia foi significativo [$X^2(1) = 11,201$; $p=0,001$, R^2 Nagelkerke= 0,104] e o tratamento foi um previsor significativo neste parâmetro (OR= 0,301; IC 95% 0,146-0,622), demonstrando que indivíduos que fazem o tratamento com antivirais de ação direta tem uma chance de 0,301 vezes menor de apresentarem hipertrigliceridemia ao final do tratamento.

[Inserir Tabela 4 aqui]

Também foi verificado se o tratamento com AAD é capaz de prever alterações nos componentes bioquímicos em pacientes com hepatite C que apresentavam a condição de síndrome metabólica. Este resultado se mostrou semelhante ao anterior, onde o tratamento influenciou significativamente ($p=0,000$), apenas, na condição de hipertrigliceridemia (OR= 0,195; IC 95% 0,079 -0,483).

Além disso, foi avaliado os diferentes esquemas terapêuticos com AAD, entretanto só puderam ser analisados os esquemas composto por Sofosbuvir/Daclatasvir e o Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir+ Dasabuvir, pois o tamanho reduzido da amostra de pacientes que receberam os esquemas em associação com a Ribavirina foi uma considerada uma limitação relevante nesta análise. Com isso, foi possível observar que apenas o esquema composto por Sofosbuvir/Daclatasvir sem Ribavirina foi significativo estatisticamente (Tabela 5), demonstrando que pacientes que fazem tratamento com esquema terapêutico composto por Sofosbuvir/Daclatasvir sem a Ribavirina apresentam menores chances de desenvolver hipertrigliceridemia (OR= 0,063; IC 95% 0,013-0,308).

[Inserir Tabela 5 Aqui]

DISCUSSÃO

A caracterização das variáveis antropométricas, pressóricas e bioquímicas que compõem o tratamento de pessoas portadoras de hepatite C permitiu traçar um perfil sociodemográfico dos pacientes que são atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais da SMS de Uruguaiana, para auxiliar profissionais de saúde no rastreamento de novos casos de hepatite C, principalmente com tais características, permitindo ampliar critérios de definição do diagnóstico.

De modo paralelo, o levantamento das características sociodemográficas demonstrou que a maioria dos casos de hepatite C atendidos ocorreram em indivíduos do sexo masculino, maiores de 55 anos, brancos, casados e de baixa escolaridade. Este fato tem sido comum também ao relatado em outros estudos ^{12,13,14,15,16}.

Ficou também evidenciado neste estudo que o perfil genotípico viral com maior predomínio é o 1b. De modo geral, os genótipos 1, 2, e 3 têm ampla distribuição mundial e também são os mais predominantes no Brasil ¹⁷.

A SM constitui uma condição clínica que tem sido objeto de crescente preocupação em todo mundo, pois é um forte preditor de mortalidade cardiovascular ². Desta forma, devemos destacar a importância no ponto de vista epidemiológico, em que doenças cardiovasculares, permanecem como a maior causa de mortes no mundo ¹⁸. Apesar dos fatores de riscos para a definição do seu diagnóstico já serem bem estabelecidos, a multifatorialidade torna difícil comparar as taxas de prevalência, uma vez que, há grande variabilidade devido as diferenças comportamentais, antropométricas, atributos étnicos, composição etária da amostra e a utilização de vários critérios diagnósticos ¹⁹.

Segundo Ramires et al. (2018), através da harmonização dos critérios de diagnóstico, aproximadamente 9% da população brasileira apresenta a condição de SM, entretanto demonstra dados preocupantes, ao revelar que somente 23,8% da população não apresenta nenhum dos componentes da SM, e que 67,3% apresentam entre um e dois componentes para caracterizar este desfecho, demonstrando que há um elevado o risco desses indivíduos desenvolverem SM.

Em um estudo com brasileiros e idade superior a 40 anos, a prevalência de SM foi 53,7%, com tendência de elevação com a idade. Em nosso estudo observamos que a prevalência de SM em pacientes com hepatite C foi superior (61,3%), e este é um fato extremamente preocupante, pois a SM permanece mesmo após a cura da hepatite C, com subsequentes gastos com o monitoramento de doenças crônicas e complicações.

Recomenda-se que pacientes identificados como tendo a síndrome metabólica, a intervenção agressiva no estilo de vida (redução de peso, atividade física) é necessária para reduzir os riscos de diabetes tipo 2 e DCV, principalmente, quando associado a terapia medicamentosa. Com isso, é extremamente importante que os profissionais de saúde avaliem os indivíduos quanto ao risco metabólico nas consultas clínicas de rotina ³.

Em relação aos fatores de risco para SM, a obesidade desempenha um papel importante no desenvolvimento das doenças cardiometabólicas ⁴. O aumento do estresse oxidativo na gordura acumulada é um importante mecanismo patogênico da síndrome metabólica associada à obesidade ²⁰. No presente estudo, a presença de obesidade foi expressa em 84% dos pacientes com hepatite C, segundo o critério de avaliação utilizado. Sendo este o fator de risco caracterizado como o mais importante para o diagnóstico da SM ^{3,9}.

Silva et al, 2015, em seu estudo com pacientes portadores da hepatite C revelou através do IMC revelou sobrepeso e através da medida da circunferência abdominal a presença de obesidade em 79% dos pacientes ²¹. Em nossos resultados, a média do IMC ($27,77 \pm 5,50$ kg/m²) caracterizou a população estudada como tendo sobrepeso e o valores da circunferência abdominal como obesidade. De fato, há um aumento acentuado na prevalência da síndrome metabólica, que é observado em homens e mulheres com sobrepeso (ou seja, $IMC \geq 25$ e < 30) ²².

É importante esclarecer que o IMC serve como um bom indicador de obesidade, mas não é capaz de distinguir a massa magra de gordura, o que faz da medida da circunferência abdominal um bom critério de avaliação ¹⁰. Além disso, o fato da maior parte da população em estudo apresentar obesidade abdominal pode ser explicado justamente pelo critério de diagnóstico utilizado. Como por exemplo, a *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) que institui valores de circunferência abdominal, diferentes (102 cm para homens e 88 cm para mulheres) ^{2,23} ou pela OMS que considera a razão cintura-quadril $> 0,9$ para homens e $> 0,85$ para mulheres e/ou $IMC > 30$ kg/m² ^{2,3}.

Quanto aos outros critérios da SM, observamos que a elevação da pressão arterial apareceu com maior frequência entre os componentes analisados, comprovando a importante contribuição deste fator para a SM. Isso vai ao encontro com outros estudos ^{22,25}. Entretanto, quando analisada a prevalência de hipertensão arterial como desfecho, foi possível verificar que há uma alta prevalência de HAS 84,8% entre os pacientes com SM (n=46), assim como entre os indivíduos não sindrômicos (55,2%). Recentemente, estudos revelaram que através dos critérios de medição da pressão arterial e/ou uso de medicamento anti-hipertensivo, a

prevalência de hipertensão arterial representa cerca de 32,3% da população brasileira ²⁶, com tendência a ser maior em pessoas idosas (74,9%) ²⁷.

Estudos envolvendo pacientes com hepatite C revelaram que a prevalência de HAS foi de 64,3% ¹⁴, sendo inferior ao encontrado em nossa amostra de paciente (73,3%). Este fato pode ser explicado pela identificação de uma mais alta prevalência de obesidade entre nossos pacientes. Sabe-se que o aumento da gordura visceral está fortemente relacionado a fatores que aumentam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, como por exemplo, a hipertensão arterial ^{28,29}.

Em relação às doenças metabólicas, as evidências sugerem que a interferência do HCV no metabolismo da glicose e lipídios leva os pacientes a adquirir diabetes com mais frequência ³⁰. A maioria das pessoas com síndrome metabólica apresenta alguma elevação da glicose plasmática, essa elevação pode estar na faixa de pré-diabetes ou diabetes ²⁹.

A principal causa de hiperglicemia em pacientes com síndrome metabólica e DM2 resulta da secreção de insulina prejudicada e da resistência insulínica ³¹. Estudos recentes, mostraram que pacientes com hepatite C e DM2 representam cerca de (42,8%) ¹⁴. Nossos resultados demonstraram semelhantes, pois no geral, em nossa amostragem de pacientes com hepatite C, a hiperglicemia representou cerca de 42,7%, demonstrando estar diretamente associada a SM, como mostrado na Tabela 3. Já em pacientes com hepatite C sem SM (n=29), a hiperglicemia como desfecho representa cerca de 17,2% e nos pacientes com SM (n=46) a hiperglicemia representou cerca de 58,7%. Nos Estados Unidos, estudos mostraram que DM2 parece ocorrer com mais frequência em pessoas com infecção pelo HCV com mais de 40 anos de idade ³².

A hipertrigliceridemia também foi associada a SM, entre os pacientes com hepatite C, apresentou maior proporção em indivíduos com SM (81,0%) do que os não sindrômicos (19,0%). A maior parte das pessoas com SM apresentam dislipidemia com potencial aterogênico ²⁹. Este complexo de dislipidemia aterogênica é caracterizado pela presença do seguinte conjunto de anormalidades: hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol HDL-c, altos níveis de LDL, níveis elevados de lipoproteínas remanescentes e hiperlipidemia pós-prandial ³³. O HDL-c baixo também foi altamente prevalente nos pacientes com hepatite C associados a SM presente.

Após o tratamento com AAD foi possível verificar que os diferentes esquemas terapêuticos não influenciaram na hiperglicemia e baixo HDL-c, mesmo naqueles pacientes que apresentavam a condição de SM. Alguns estudos demonstram que a síndrome metabólica

não afeta a resposta virológica sustentada ³⁴. A comparação dos valores do tratamento final com os da linha de base, diminui significativamente os níveis séricos de glicose e insulina de jejum ³⁵ e um tratamento bem-sucedido com diferentes esquemas terapêuticos contendo AAD também está associado a melhorias na hemoglobina glicosilada (HbA1c) ³⁴. No entanto, Stine et al. 2017, demonstra que a HbA1c não é afetada pela erradicação do HCV crônico com AAD em pacientes diabéticos com e sem cirrose, podendo estar atribuído em parte ao tratamento clínico do diabetes e da hiperglicemia com terapia farmacológica, em vez de um processo primário de depuração viral, já que quase um terço desta coorte tinha doses crescentes de sua terapia anti-hiperglicêmica ³⁶.

Os pacientes com hepatite C atendidos pelo Ambulatório de Hepatites Virais da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) da cidade de Uruguaiiana são encaminhados à consulta farmacêutica antes de iniciar o tratamento com AAD, para avaliação da farmacoterapia e possíveis interações medicamentosas, orientações sobre a interrupção ou ajuste de dose, principalmente das estatinas devido a possíveis interação medicamentosa com os AAD. Mesmo assim, o modelo adotado contendo a hipertrigliceridemia e o tratamento com AAD, demonstrou que os indivíduos com HCV, com ou sem SM e tratados com Sofosbuvir/Daclatasvir, apresentam significativamente menores chances de apresentar hipertrigliceridemia ao final do tratamento.

Nossos resultados foram ao encontro de estudos que demonstraram que o tratamento com AAD resultou na diminuição dos triglicerídeos, independentemente da cirrose estabelecida antes do tratamento ³⁷. Por outro lado, outros autores demonstram que indivíduos tratados com Sofosbuvir e Ribavirina apresentaram aumento precoce na concentração sérica de LDL-c, enquanto que a concentração de triglicerídeos diminuiu, independente do resultado do tratamento, sem alterações significativas no colesterol total e no HDL-c ³⁸.

Em adição ao relatado acima, estudos demonstram que a exposição ao AAD e Ribavirina, durante o tratamento para o HCV, não influenciou na glicemia, mas aumentou os níveis lipídicos, e esse aumento está relacionado a exposição a Ribavirina ³⁹. Em nosso caso, os resultados obtidos não foram significativos nos modelos de glicemia de jejum e HDL-c, além disso, não pudemos avaliar as consequências da exposição de AAD e Ribavirina frente aos componentes bioquímicos da SM.

Nos últimos anos, o Sistema Único de Saúde, vem implementando melhorias no diagnóstico, cuidado e tratamento da hepatite C, que incluiu novos medicamentos, como os AAD, com previsão de erradicação do vírus até 2030 ⁴⁰. No entanto, a introdução de novas

tecnologias terapêuticas possui também alto valor agregado e isso implica em um impacto econômico em vários níveis de assistência médica no sistema de saúde brasileiro ³⁰.

Somado a isso, as doenças cardiovasculares também exercem significativo impacto financeiro e no bem-estar da população brasileira ¹⁸. Além disso, os custos vêm aumentando à medida que a população brasileira envelhece ⁴¹. Diante deste cenário, acredita-se que a prevenção e melhor manejo de doenças crônicas, como a Hepatite C e seus possíveis distúrbios cardíacos, possam resultar em significativos benefícios para a qualidade de vida dos pacientes. Desenvolver estratégias que auxiliem o profissional de saúde no gerenciamento do HCV e comorbidades, visando um planejamento financeiro, preservaria a economia, destacando aspectos da doença que são mais caros e podem ter tratamento e monitoramento eficazes ³⁰.

CONCLUSÃO

Podemos considerar que o reconhecimento das características sociodemográficas dos pacientes com hepatite C permitirá traçar metas eficazes de prevenção e cuidado, ampliando o diagnóstico de hepatite C e monitoramento de pacientes com comorbidades, o que atualmente constituem um desafio para a assistência.

A alta prevalência de SM encontrada nos pacientes co HCV é um desfecho extremamente preocupante, pois há necessidade de subsequente acompanhamento, o que impõe um ônus econômico ao sistema de saúde brasileiro. Desta forma, nossos resultados ajudar a divulgar informações e servem de alerta a órgãos públicos e profissionais da saúde sobre a importância da prevenção, diagnóstico precoce e tratamento de doenças crônicas, sejam elas transmissíveis como a hepatite C, ou não transmissíveis como as doenças cardiometabólicas.

REFERÊNCIAS

1. Internacional Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9ª edição. Bruxelas, Bélgica; 2019.
2. Saklayen, MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. Current hypertension reports, 2018. 20(2): p. 12.
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes 2019-2020. 2019.

4. Ramires EKNM, Menezes RCEd, Longo-Silva G, Santos TGd, Marinho PdM, Silveira JACd. Prevalência e fatores associados com a Síndrome Metabólica na população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde-2013. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;110(5):455-66.
5. Hong YS, Chang Y, Ryu S, Cainzos-Achirica M, Kwon M-J, Zhang Y, et al. Hepatitis B and C virus infection and diabetes mellitus: A cohort study. *Scientific reports*. 2017;7(1):4606.
6. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Departamento De Vigilância, Do HIV/AIDS e Das Hepatites Virais. 2017.
7. Lanini S, Scognamiglio P, Pisapia R, Minosse C, Agresta A, Ippolito G. Recovery of metabolic impairment in patients who cleared chronic hepatitis C infection after direct-acting antiviral therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019;53(5):559-63.
8. Brasil. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite C E Coinfecções. In: Departamento De Vigilância Pecdi, Do Hiv/Aids E Das Hepatites Virais. Brasília; 2018.
9. Internacional Diabetes Federation. The IDF worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels, Belgium; 2006.
10. Abeso. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. In: Metabólica. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4ª edição. São Paulo 2016.
11. Brasil. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União. 2013.
12. Sette-Jr H, Cheinquer H, Wolff FH, de Araujo A, Coelho-Borges S, Soares SR, et al. Treatment of chronic HCV infection with the new direct acting antivirals (DAA): first report of a real world experience in Southern Brazil. *Annals of hepatology*. 2017;16(5):727-33.
13. Portari-Filho LH, Álvares-da-Silva MR, Gonzalez A, Ferreira AP, Nogueira CV, Mendes-Correa MC, et al. How are HCV-infected patients being identified in Brazil: a multicenter study. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2019;23(1):34-9.
14. Da Silva Leite JM, de Oliveira Inácio J, de Melo Monteiro RS, da Câmara Marques C, Barreto VP, Feijão AR. Sociodemographic and clinical characterization of patients with chronic hepatitis C. *Enfermería Global*. 2019;18(3):183-94.

15. Torres AD, Sparvoli JMH, Sparvoli AC, Gonçalves CV. Sustained virologic response rate in chronic hepatitis C patients through direct-acting antivirals therapy. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2019;56(4):394-8.
16. Brasil. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais 2019. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2019.
17. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(34):7824.
18. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018;111(1):29-36.
19. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018;36(1):14-20.
20. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2017;114(12):1752-61.
21. Silva VADSE, Ferraz MLG, Carvalho-Filho Rd, Lanzoni VP, Silva AEB, Silva IS. Association of the nutritional profile with histological findings of patients with genotype 1 chronic hepatitis c infection. *Arquivos de gastroenterologia*. 2015;52(4):315-20.
22. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine*. 2003;163(4):427-36.
23. National Cholesterol Education Program (US). Expert Panel on Detection, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). No. 2. National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, 2002.

24. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina M. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitoria, ES-Brazil. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2007;51(7):1143-52.
25. Dambroso D, Moretti M, Moretti MP, Fiorentin JZ, Moretti GP, Simões PW. Prevalência De Síndrome Metabólica no município de Ouro Verde, Santa Catarina. *Inova Saúde*. 2016;5(2):110-23.
26. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado ÍE, Freitas MIdeF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2018;21:e180021.
27. Sousa ALL, Batista SR, Sousa AC, Pacheco JAS, Vitorino PVdO, Pagotto V. Hypertension Prevalence, Treatment and Control in Older Adults in a Brazilian Capital City. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2019.
28. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):1-103.
29. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends in cardiovascular medicine*. 2016;26(4):364-73.
30. Castelo A, Mello CEB, Teixeira R, Madruga JVR, Reuter T, Pereira LMMB, et al. Hepatitis C in the Brazilian public health care system: burden of disease. *Arquivos de gastroenterologia*. 2018;55(4):329-37.
31. Kamenova P. Therapeutic potential of metformin in normal glucose tolerant persons with metabolic syndrome. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2020;34(1):30-7.
32. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Annals of internal medicine*. 2000;133(8):592-9.
33. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: the next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes*. 2016;65(7):1767-78.
34. Dong TS, Aby ES, Benhammou JN, Kawamoto J, Han S-H, May FP, et al. Metabolic syndrome does not affect sustained virologic response of direct-acting antivirals while

hepatitis C clearance improves hemoglobin A1c. *World journal of hepatology*. 2018;10(9):612.

35. Adinolfi LE, Nevola R, Guerrera B, D'Alterio G, Marrone A, Giordano M, et al. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018;33(7):1379-82.

36. Stine JG, Wynter JA, Niccum B, Kelly V, Caldwell SH, Shah NL. Effect of treatment with direct acting antiviral on glycemic control in patients with diabetes mellitus and chronic hepatitis C. *Annals of hepatology*. 2017;16(2):215-20.

37. Pedersen MR, Patel A, Backstedt D, Choi M, Seetharam AB. Genotype specific peripheral lipid profile changes with hepatitis C therapy. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(46):10226.

38. Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, et al. Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1–infected patients. *Hepatology*. 2015;61(3):790-801.

39. Doyle M-A, Galanakis C, Mulvihill E, Crawley A, Cooper CL. Hepatitis C direct acting antivirals and ribavirin modify lipid but not glucose parameters. *Cells*. 2019;8(3):252.

40. Brasil. Manual Técnico Para O Diagnóstico Das Hepatites Virais. Departamento De Vigilância, Do HIV/AIDS e Das Hepatites Virais. Brasília; 2018.

41. Siqueira AdSE, de Siqueira-Filho AG, Land MGP. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):39-46.

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes com hepatite C

Características sociodemográficas	n=75	%
Sexo		
Masculino	39	52,0
Feminino	36	48,0
Faixa Etária		
30- 39	3	4,0
40- 49	18	18,0
50- 59	26	34,7
60-69	23	30,7
70-79	5	6,7
Cor autorreferida		
Branca	35	46,7
Preta	9	12,0
Parda	10	13,3
Amarela	1	1,3
Outros	7	9,3
Não informado	13	17,3
Estado Civil		
Solteiro (a)	25	33,3
Casado (a)	27	36,6
Viúvo (a)	9	12,0
Divorciado (a)	7	9,3
Não informado	7	9,3
Escolaridade		
Sem escolaridade	2	2,7
Fundamental incompleto	26	34,7
Fundamental completo	14	18,7
Ensino médio incompleto	4	5,3
Ensino médio completo	19	25,3
Ensino superior completo	5	6,7
Não informado	5	6,7

Tratamento Estatístico: Análise descritiva de dados. Representação por n e percentual.

Tabela 2. Características antropométricas, pressóricas e bioquímicas dos pacientes com Hepatite C e estratificada por presença de Síndrome Metabólica

Variáveis	Amostra Total* Média±DP	Síndrome Metabólica		p-valor**
		Não Média±DP	Sim Média±DP	
Idade	55,75±9,46	57,03±10,53	54,93±8,7	0,353
Estatura (cm)	1,65±0,08	1,63±0,09	1,66±0,08	0,242
Peso (Kg)	78,87±16,12	71,15±15,74	78,85±15,80	0,044
IMC (Kg/m ²)	27,77±5,50	26,64±6,3	28,48±4,85	0,160
CA (cm)	97,68±15,50	90,38±17,47	102,28±12,21	0,001
PAS (mmHg)	135,36±21,91	131,48±25,92	137,87±18,79	0,224
PAD (mmHg)	80,45±12,33	79,66±14,37	80,96±10,96	0,661
Glicose (mg/dL)	104,73±38,64	86,79±12,36	116,29±45,07	0,001
HDL-c (mg/dL)	45,09±13,91	47,55±14,50	43,51±13,44	0,234
HDL-c homens (mg/dL)	42,56±13,01	45,27±13,36	40,88±12,78	0,312
HDL-c mulheres (mg/dL)	47,91±14,52	50,00±15,76	44,41±16,76	0,325
Triglicérides (mg/dL)	160,35±74,69	127,31±52,78	181,64±79,38	0,002

*Tratamento Estatístico: Análise descritiva de dados. **Tratamento Estatístico: test t de *Student* (Comparação quanto a presença de Síndrome Metabólica); Representação por média ± desvio padrão. Nível de significância: p<0,05. IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência abdominal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade.

Tabela 3. Prevalência de fatores de risco estratificado pela presença de Síndrome Metabólica

Variáveis	Amostra Total*		Síndrome Metabólica				p-valor**
	(75)	%	Não		Sim		
			(29)	%	(46)	%	
Obesidade abdominal	63	84,0	17	27,0	46	73,0	
Hipertensão arterial	55	73,3	16	29,1	39	70,9	0,005
Hiperglicemia	32	42,7	5	15,6	27	84,4	0,000
HDL-c baixo	45	60,0	11	24,4	34	75,6	0,002
Hipertrigliceridemia	42	56,0	8	19,0	34	81,0	0,000

* Análise descritiva dos dados. ** Qui-Quadrado de *Pearson*. Representação por n e percentual. Nível de significância: p<0,05.

Tabela 4. Influência do Tratamento com Antivirais de Ação Direta frente aos componentes da Síndrome Metabólica em pacientes com hepatite C

	Hiperglicemia			HDL-c baixo			Hipertrigliceridemia		
	Exp(β)	IC 95%	p-valor*	Exp(β)	IC 95%	p-valor*	Exp(β)	IC 95%	p-valor*
Tratamento	1,031	0,523-	0,930	0,650	0,341-	0,191	0,301	0,146-	0,001
		2,031			1,240			0,622	

Exp(β)= exponencial beta; IC 95%= Intervalo de confiança com limites inferior e superior 95%; Tratamento estatístico: Análise de regressão logística binária: p≤0,05.

Tabela 5. Influência dos esquemas terapêuticos com Antivirais de Ação Direta frente a hipertrigliceridemia em pacientes com hepatite C

	Hipertrigliceridemia		
	Exp (β)	IC 95 %	p-valor*
Sofosbuvir/ Daclatasvir	0,063	0,013 – 0,308	0,001
Ombitasvir/ veruprevir/ ritonavir + dasabuvir	0,395	0,143 – 1,092	0,395

Exp (β) = exponencial beta; IC 95 % = Intervalo de confiança com limites inferior e superior 95 %;
Tratamento estatístico: Análise de regressão logística binária: $p \leq 0,05$.

5. Capítulo II

O capítulo II é constituído pelo manuscrito intitulado “**Estratificação de Risco Cardiovascular em pacientes com hepatite C no Ambulatório Especializado de Uruguaiana/Brasil** ”. Este manuscrito foi escrito segundo as normas da **Revista Panamericana de Salud Pública**, no qual será posteriormente submetido. (Disponível em: <https://scielosp.org/journal/rpsp/about/#instructions>).

**ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM
HEPATITE C NO AMBULATÓRIO ESPECIALIZADO DE URUGUAIANA/BRASIL**

Mariana Balhego Rocha¹, Mariana Ilha Ziolkowski¹, Raqueli Altamiranda Bittencourt²,
Luciane Dias Quintana³, Eduardo André Bender^{1,*}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pampa,
Uruguaiana 97500-970, RS, Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

³ Curso de Farmácia da Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana, 97500-970, RS, Brasil

*Correspondência Universidade Federal do Pampa. BR 472, Km 585. Caixa Postal 118,
Uruguaiana, RS 97501970; Brasil.

E-mail: eabender@hotmail.com

M. B. Rocha, M. I. Ziolkowski, R. A. Bittencourt, L. D. Quintana, E. A. Bender
participaram da concepção do artigo, análise e interpretação dos dados, redação, revisão
crítica e aprovação da versão final do artigo. Os autores são responsáveis por todos os
aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte do artigo.

RESUMO

Este estudo procurou avaliar o risco da ocorrência de possíveis eventos coronarianos em um período de até 10 anos em pacientes com hepatite C tratados com antivirais de ação direta. Desta forma, foi verificado se há correlação entre as possíveis variáveis intervenientes com o *Escore de Risco de Framingham* (ERF), e se estas variáveis são capazes de prever o Risco Cardiovascular (RCV) nos pacientes. Os dados foram coletados dos prontuários de uma *Coorte* de pacientes com hepatite C, que estiveram em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites Virais do município de Uruguaiana/RS. O RCV foi avaliado a partir do ERF. A análise estatística envolveu os testes de *Kolmogorov-Smirnov*, teste t de *Student* para comparação entre médias, Qui-quadrado de *Pearson* para associação do RCV com as variáveis categóricas e correlação de *Pearson* ou de *Spearman* para avaliar correlações com variáveis contínuas intervenientes, de acordo com a distribuição. Um modelo de regressão linear múltipla foi utilizado. Os resultados demonstram que maior parte da amostragem apresentou RCV moderado/alto. O uso de anti-hipertensivo e o diagnóstico autorreferido de diabetes foi marcadamente associado ao RCV. Com exceção do tempo de diagnóstico da hepatite C, as outras variáveis contínuas avaliadas foram correlacionadas ao RCV. O modelo de regressão linear foi capaz de prever em até 62% o RCV em pacientes com hepatite C. Foi possível verificar que a estratificação de risco cardiovascular pelo ERF, é um método simples de avaliação e disponível aos profissionais para que estes possam atuar na prevenção de comorbidades associadas à hepatite C.

PALAVRAS-CHAVES: Hepatite C; Risco cardiovascular; *Escore de Risco de Framingham*; Diabete mellitus; Hipertensão.

INTRODUÇÃO

A hepatite C afeta aproximadamente 150 milhões de pessoas no mundo, causando distúrbios hepáticos que acarretam em até meio milhão mortes anualmente ⁽¹⁾. A infecção crônica pelo vírus HCV está predominantemente associada a inúmeras manifestações extra-hepáticas, que incluem as doenças cardiovasculares (DCV) ⁽²⁾.

Atualmente, as doenças cardiovasculares, estão entre as principais causas de morte no mundo e representam a metade de todos os óbitos por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), sendo responsáveis por cerca de 17 milhões de mortes ao ano ⁽³⁾.

Em 2013, a Sociedade Brasileira de Cardiologia em sintonia com as metas de redução de DCNT propostas pela Organização Mundial da Saúde, publicou a I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular, com o objetivo de ampliar a prevenção de DCV e modificar esta realidade epidemiológica no Brasil ⁽⁴⁾.

Avaliar o risco cardiovascular (RCV) tem grande importância na prevenção de DCV e intervenções, desde meados do século XX ⁽⁵⁾. O *Escore de Risco de Framingham* (ERF), constitui um bom método de avaliação devido sua simplicidade e capacidade preditiva de estimar o RCV em pessoas que não têm a doença arterial coronariana evidente ⁽⁶⁾.

Diante do exposto, é fundamental ampliar e aprimorar o conhecimento sobre os fatores de RCV em pessoas com hepatite C, para que profissionais de saúde possam orientar e desenvolver estratégias de cuidados eficazes que melhorem a qualidade de vida destas pessoas.

Questiona-se, desta forma, o risco de ocorrer eventos coronarianos em um período de até 10 anos em pacientes com hepatite C. Além disso, se há correlação de possíveis variáveis intervenientes com o *Escore de Risco de Framingham*, e se estas variáveis são capazes de prever o RCV.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Neste estudo de *Coorte* Retrospectiva, os dados foram coletados a partir das informações contidas em 92 prontuários de pacientes em tratamento para hepatite C com antivirais de ação direta, atendidos no Serviço de Assistência Especializada em IST's/HIV, AIDS e Hepatites Virais do município de Uruguaiana, Rio Grande do Sul. As informações contidas nos prontuários dos pacientes foram coletadas antes do início do tratamento para hepatite C.

Foram incluídos nesta pesquisa, os pacientes com idade superior a 18 anos, com HCV reagente positivo e RNA-HCV detectável. Foram excluídos os indivíduos que em seu prontuário não havia descrito os critérios necessários para avaliação proposta.

Para compor o perfil desta amostra, foram considerados os fatores: sexo, idade, histórico familiar de doenças cardiovasculares, o uso de medicação (anti-hipertensiva e hipoglicemiante), consumo de bebidas alcóolicas, atividade física e tempo de diagnóstico da hepatite C (em anos).

As estimativas de risco cardiovascular foram realizadas por meio do *Escore de Risco de Framingham* ⁽⁷⁾. O ERF foi usado para investigar o risco de doença cardiovascular, calculados com base em seis fatores de risco coronários, a saber: idade, tabagismo, diabetes mellitus (diagnóstico prévio com uso de medicamentos para redução de glicemia e/ou observação de glicemia ≥ 100 mmHg) ⁽⁸⁾, colesterol total, pressão arterial e HDL-colesterol. O risco percentual em 10 anos foi calculado pelo total de pontos e a porcentagem absoluta de risco de DCV em 10 anos foi classificada de baixo risco quando a taxa de eventos era $< 10\%$, intermediário quando $> 10\%$ e $< 20\%$ e de alto risco quando $> 20\%$ ⁽⁷⁾.

A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para todas as variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal, os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão e variáveis categóricas como número e porcentagem.

Para verificar a associação das variáveis com o RCV, primeiramente, a amostra foi dividida em dois grupos, sendo eles, indivíduos com baixo risco de doenças cardiovasculares e indivíduos com risco moderado/alto de doenças cardiovasculares. Então as análises foram realizadas pelo teste de Qui-quadrado de *Pearson* para variáveis categóricas e teste t *Student* para comparação entre médias.

O teste de correlação de *Pearson* (dados paramétricos) ou de *Spearman* (não paramétricos) foi utilizado para avaliar as possíveis correlações de variáveis contínuas intervenientes com o risco de doenças cardiovascular. Os coeficientes de correlação foram interpretados considerando a força de correlação fraca (0,1 a 0,3), moderado (0,4 a 0,7) e forte (0,8 a 1) (⁹). Também foi utilizado um modelo de regressão linear múltipla para avaliar a influência de potenciais variáveis preditoras.

Todos os dados foram inseridos em planilhas eletrônicas e as análises estatísticas foram realizadas no software IBM SPSS® (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 25. Em todos os casos, as diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Pampa, registrado sob CAAE 06063118.1.0000.5323. de acordo com a Resolução nº 466/12 (¹⁰). Os pesquisadores assinaram um termo de consentimento para garantir a confidencialidade dos dados pessoais dos pacientes. Após a coleta de dados o nome dos indivíduos foi substituído por um número de identificação.

RESULTADOS

Neste estudo foram incluídos 71 pacientes que se encontravam em acompanhamento farmacoterapêutico para o tratamento da hepatite C, apresentando média de idade de $56,4 \pm 9,2$ anos, variando de 34 a 76 anos.

Em relação ao risco de 10 anos para doenças coronarianas, os pacientes apresentaram uma faixa de risco intermediária (10 – 20 %) com valor médio de $11,5 \pm 10$ de risco. A

maioria dos pacientes apresentou algum tipo de risco, sendo que 15,5 % alto risco e 36,6 % apresentaram risco moderado. Os pacientes apresentaram uma média de $5,59 \pm 4,51$ do tempo em que descobriram seu diagnóstico até o início do tratamento. A caracterização da amostra bem como os hábitos dos pacientes, são apresentados na Tabela 1.

[Inserir Tabela 1 Aqui]

A análise de *Spearman* mostrou que há uma correlação moderada entre o RCV com os níveis de colesterol total e glicemia em jejum, evidenciando que quanto maior estes valores, maior o risco de desenvolver doenças coronariana em 10 anos. O mesmo foi observado na correlação de *Pearson*, em que os resultados apresentaram uma força de correlação moderada e positiva, para as variáveis idade e pressão arterial sistólica. Por outro lado, o HDL-c demonstrou um coeficiente de correlação inverso, indicando que a medida que o HDL-c aumenta o Risco de doenças cardiovasculares diminui (Tabela 2).

[Inserir Tabela 2 Aqui]

A análise de regressão linear múltipla resultou em um modelo de regressão significativo para prever o risco cardiovascular ($p < 0,05$), demonstrando que as variáveis avaliadas explicam em até 62% do risco cardiovascular ($R^2 = 0,628$; $p < 0,05$). Há evidências que comprovaram que a idade, pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL-c, e diagnóstico de diabetes foram relacionadas com o RCV, com um nível de significância $p < 0,05$.

[Inserir Tabela 3 Aqui]

DISCUSSÃO

As estimativas de determinação do risco cardiovascular em pacientes com hepatite C são medidas importantes na tentativa de controlar e minimizar possíveis eventos cardiovasculares capazes de debilitar ou levar o paciente a óbito em um futuro próximo. Segundo já verificado em outro estudo realizado de modo transversal, também foi possível observar que os pacientes com HCV positivo tendem a apresentar uma faixa de risco

intermediária ⁽¹¹⁾, assim como identificado nesta *coorte*. O risco cardiovascular foi significativamente associado a infecção pelo HCV, o que torna altamente importante o incentivo da terapia antiviral, pois pode melhorar diretamente o risco cardiovascular e as complicações hepáticas, resultantes da infecção crônica ⁽¹¹⁾.

A análise de uma população com HCV demonstrou que pacientes tratados com Antivirais de Ação Direta (AAD) tiveram uma melhora significativa em alguns biomarcadores de RCV ⁽¹²⁾. O tratamento com AAD reduziu significativamente os eventos cardiovasculares, independente do grau de fibrose hepática, trazendo benefícios clínicos e econômicos ⁽¹³⁾.

Além disso, nossos resultados demonstraram que maior parte dos pacientes foram classificados com algum tipo de RCV, com base nos fatores de risco clássicos do ERF. O baixo risco presente em 47,8 % (n=34) dos pacientes é baseado apenas nos critérios tradicionais de Framingham. Atualmente a realidade da população inclui outros fatores de riscos que podem estar relacionados a maior grau de risco cardiovascular. Sendo assim, quando incluímos o uso de anti-hipertensivo para avaliação do risco cardiovascular, através da Calculadora de Risco Cardiovascular desenvolvida pelo TelesaúdeRS/UFRGS ⁽¹⁴⁾, observamos maior prevalência de alto risco cardiovascular ⁽¹⁵⁾.

De fato, o uso de medicamentos anti-hipertensivos foi significativamente associado ao risco cardiovascular, assim como a presença de diabetes. Estudos tem demonstrado que através da medição da pressão arterial e/ou uso de medicamentos anti-hipertensivos cerca de um quinto dos pacientes (21,5%) foram classificados como RCV alto, assim como todos os pacientes com diabetes, de acordo com o *Escore de risco de Framingham* utilizado e modificado pela inclusão do anti-hipertensivo ⁽¹⁶⁾.

Desta forma, como já identificado em outros estudos, a utilização do ERF modificado pela inclusão de fatores de risco emergentes e agravantes sensibiliza a predição do risco,

quando comparado com o escore tradicional. Tornando desta forma mais interessante a detecção do risco cardiovascular quando incorporado com variáveis relacionadas aos hábitos de vida e histórico familiar ⁽¹⁷⁾. Ainda que, somente o uso de anti-hipertensivo e o diagnóstico de diabetes tenham sido significativo na associação ao RCV, novas avaliações devem ser consideradas pois, a tendência da medicina atual é utilizar, cada vez mais, modelos para estimativa de risco e estabelecimento de metas como forma de auxiliar a decisão terapêutica ⁽¹⁸⁾.

Em relação ao tempo de diagnóstico da hepatite C, os pacientes esperam em média 5,5 anos para iniciar o tratamento com Antivirais de Ação Direta, no que diz respeito aos gastos públicos, sem dúvida, reduzir o tempo decorrido entre o diagnóstico e início do tratamento de pacientes com hepatite C crônica e comorbidades é menos dispendioso do que o manejo de complicações ou transplante de fígado e subsequente acompanhamento ⁽¹⁹⁾.

O tabagismo ativo foi uma variável igualmente distribuída entre pessoas que apresentavam baixo risco e aqueles que apresentavam risco moderado/alto, não demonstrando correlação com RCV nesta amostra. Da mesma forma, o consumo de bebidas alcoólicas, histórico familiar de doenças cardiovasculares e o tempo de diagnóstico foram fatores que não foram associados ao risco moderado/alto de DCV.

No que diz respeito a atividade física, cerca de 69% dos pacientes apresentaram baixos níveis de atividade física ou sedentarismo. Este fato pode levar a um baixo gasto energético e contribuir para o sobrepeso/obesidade encontrado nesta amostra, porém não se observou correlação com o Escore de Framingham ⁽¹⁵⁾. Bertani et al. (2016) acredita que o elevado percentual de gordura corporal observado em pacientes com hepatite C crônica pode ser um importante fator de risco para o surgimento de doenças cardiovasculares e outras complicações associadas, além de ter um impacto direto na qualidade de vida dessas pessoas ⁽²⁰⁾.

Como esperado, neste estudo, o RCV aumentou com a idade e as variáveis contínuas demonstraram uma correlação moderada com o ERF, sendo semelhante a outros estudos. A pressão arterial e glicemia sérica em jejum, que são parâmetros da Síndrome Metabólica (SM), foram associados a um risco significativamente aumentado de DCV ⁽²¹⁾. Também foram associados ao colesterol total e HDL-c, demonstrando uma forte influência positiva com os componentes da SM (circunferência abdominal, glicemia em jejum, e triglicerídeos) ⁽²²⁾.

O melhor modelo avaliado, através de regressão linear, incluiu as variáveis de risco de *Framingham* e foi capaz de prever em 62% o risco nos pacientes com hepatite C. O uso do *Score de risco de Framingham* demonstrou ser eficaz com bastante simplicidade na avaliação preditiva do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Entretanto, novos estudos demonstram que a precisão de modelos de aprendizado em máquina “*Machine learning*” demonstram ser superior aos modelos de regressão linear padrão que utilizam o ERF ⁽²³⁾.

Com os recentes avanços em tecnologia digital, a inteligência artificial, de fato, vem mostrando ser uma ferramenta importante em diversas áreas da medicina, porém requer uma aquisição de conhecimento que não é tradicionalmente encontrado em profissionais da área da saúde ⁽²⁴⁾.

Não podemos deixar de fazer algumas observações referentes às limitações deste estudo. Os dados utilizados nessa pesquisa foram obtidos a partir das informações contidas nos prontuários dos pacientes. Não se pode afirmar que as informações como perfil lipídico, glicêmico e sobre os hábitos contidas em prontuários seguiram padronização. Além disso, o estudo inclui casos de uma única instituição, com características próprias de cuidado com o paciente com hepatite C, razão pela qual apresenta limitações para ser generalizado para outras situações.

CONCLUSÃO

A presença de comorbidades e complicações associadas à hepatite C torna esta patologia ainda mais desafiadora na execução de corretos protocolos para a sua assistência. O conhecimento das características dos pacientes com hepatite C, em especial da estratificação do risco cardiovascular, pode ajudar na organização da assistência e cuidado destes pacientes. Métodos eficazes de prevenção, como uso de escore de risco ou até mesmo inteligência artificial, devem estar disponíveis aos profissionais de saúde para reduzir o custo de saúde associado à infecção pelo HCV. Além disso, para que o Brasil consiga atingir uma redução do impacto da DCV no Brasil é essencial o envolvimento de todos na luta por prevenção e melhoria da qualidade de vida da população, principalmente, devido aos poucos recursos de nosso país.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Secretaria Municipal de Saúde do município de Uruguaiana. A CAPES pela bolsa de pesquisa concedida a M. B. Rocha.

REFERÊNCIAS

1. Moosavy SH, Davoodian P, Nazarnezhad MA, Nejatizadeh A, Eftekhar E, Mahboobi H. Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of hepatitis C virus infection. *Electronic physician*. 2017;9(10):5646.
2. Goossens N, Negro F. Cardiovascular manifestations of hepatitis C virus. *Clinics in liver disease*. 2017;21(3):465-73.
3. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018;111(1):29-36.
4. Simão AF, Précoma DB, Andrade JPd, Correa Filho H, Saraiva J, Oliveira G, et al. I Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013;101(6):1-63.
5. Pletcher MJ, Moran AE. Cardiovascular risk assessment. *Medical Clinics*. 2017;101(4):673-88.

6. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Progress in cardiovascular diseases*. 2010;53(1):10-4.
7. Framingham Heart Study. Boston University; The National Heart, Lung and Blood Institute; [acesso em 20 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/coronary-heart-disease-10-year-risk/>.
8. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes 2019-2020. 2019.
9. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turkish journal of emergency medicine*. 2018;18(3):91-3.
10. Brasil. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União. 2013.
11. 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*. 2018;13(12).
12. Mehta DA, Cohen E, Charafeddine M, Cohen DE, Bao Y, Gonzalez YS, et al. Effect of hepatitis C treatment with Ombitasvir/Paritaprevir/R+ Dasabuvir on renal, cardiovascular and metabolic extrahepatic manifestations: a post-hoc analysis of phase 3 clinical trials. *Infectious diseases and therapy*. 2017;6(4):515-29.
13. Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, Coppola C, Narciso V, Nevola R, 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*. 2020;296:40-7.
14. TelesaúdeRS – UFRGS. [acesso em 10 de fevereiro de 2020]. Disponível em : <https://www.ufrgs.br/telessauders/noticias/aplicativo-do-telessaudersufrgs-calcula-risco-de-morte-por-doencas-cardiovasculares/>
15. Rocha MB. Comunicação pessoal. 2020.
16. Sarno F, Bittencourt CAG, Oliveira SAd. Perfil de pacientes com hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus de unidades de Atenção Primária à Saúde. *Einstein (São Paulo)*. 2020;18.
17. Paula EAd, Paula RBd, Costa DMNd, Colugnati FAB, Paiva EPd. Avaliação do risco cardiovascular em hipertensos. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2013;21(3):820-7.
18. Gouveia M, Rodrigues IP, Pinto D. Importância da validação dos modelos de risco cardiovascular nos cuidados de saúde primários. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2018;34(3):163-7.
19. Castelo A, Mello CEB, Teixeira R, Madruga JVR, Reuter T, Pereira LMMB, et al. Hepatitis C in the Brazilian public health care system: burden of disease. *Arquivos de gastroenterologia*. 2018;55(4):329-37.
20. Bertani JPB, Álvares-da-Silva MR, Alves BC, Dall'Alba V. Reduced hand grip strength in overweight and obese chronic hepatitis C patients. *Arquivos de gastroenterologia= Archives of gastroenterology* Vol 53, n 1 (2016), p 31-35. 2016.

21. Jahangiry L, Farhangi MA, Rezaei F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2017;36(1):36.
22. Takahashi MM, de Oliveira EP, de Carvalho ALR, de Souza Dantas LA, Burini FHP, Portero-McLellan KC, et al. Metabolic syndrome and dietary components are associated with coronary artery disease risk score in free-living adults: a cross-sectional study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2011;3(1):7.
23. Samad MD, Ulloa A, Wehner GJ, Jing L, Hartzel D, Good CW, et al. Predicting survival from large echocardiography and electronic health record datasets: optimization with machine learning. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018:2641.
24. Souza Filho EMd, Fernandes FdA, Soares CLdA, Seixas FL, Santos AAS, Gismondi RA, et al. Inteligência Artificial em Cardiologia: Conceitos, Ferramentas e Desafios-“Quem Corre é o Cavalo, Você Precisa ser o Jôquei”. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2019(AHEAD).

Tabela 1. Caracterização da amostra do estudo

Variáveis avaliadas	Amostra total (n=71)	Baixo Risco de DCV (n=34)	Risco Moderado/Alto de DCV (n=37)	Valor do p*
Sexo – n (%)				
Masculino	39 (55,0)	17 (50)	22 (59,5)	0,424
Feminino	32 (45,0)	17 (50)	15 (40,5)	
Tabagismo – n (%)				
Nunca fumou	36 (50,7)	20 (58,8)	16 (43,2)	0,265
Sim, mas parou	21 (29,6)	7 (20,6)	14 (37,8)	
Tabagista ativo	14 (19,7)	7 (20,6)	7 (18,9)	
Uso de bebida alcoólica – n (%)				
Nunca bebeu	22 (31,0)	9 (26,5)	13 (35,1)	0,495
Sim, mas parou	36 (50,7)	17 (50,0)	19 (51,4)	
Bebe atualmente	13 (18,3)	8 (23,5)	5 (13,5)	
Diabetes – n (%)				
Não	43 (60,6)	25 (73,5)	18 (48,6)	0,032
Sim	28 (39,4)	9 (26,5)	19 (51,4)	
Histórico familiar de DCV– n (%)				
Não	19 (26,7)	12 (35,3)	7 (18,9)	0,119
Sim	52 (73,2)	22 (64,7)	30 (81,1)	
Sedentarismo – n (%)				
Sim	49 (69,0)	23 (67,6)	26 (70,3)	0,811
Não	22 (31,0)	11 (32,4)	11 (29,7)	
Hipoglicemiantes – n (%)				
Não	56 (78,9)	29 (85,3)	27 (73,0)	0,204
Sim	15 (21,1)	5 (14,7)	10 (27,0)	
Anti-hipertensivos – n (%)				
Não	41 (57,7)	24 (70,6)	17 (45,9)	0,036
Sim	30 (42,3)	10 (29,4)	20 (54,1)	
Tempo de diagnóstico – Média ± DP				
Anos	5,59 ± 4,51	5,71 ± 3,52	5,49 ± 5,31	0,840**

DP: Desvio Padrão. DCV: Doenças Cardiovascular. Tratamento Estatístico: Análise descritiva de dados. Resultados apresentados em número absoluto e porcentagem e Média ± DP. *Teste de qui-quadrado. ** Teste t *Student*. Nível de significância p<0,05.

Tabela 2. Avaliação das características dos pacientes e correlação com o Risco Cardiovascular

Domínios avaliados	Média ± DP	Mediana (variação)	Correlação com RCV	Valor do p
Idade	56,39 ± 9,16	56 (34 – 76)	0,559	0,000
Tempo de diagnóstico	5,59 ± 4,51	4 (2 – 23)	-0,071	0,556
PAS	136,1 ± 21,9	135,0 (99,0 – 206,0)	0,532	0,000
HDL-c	45,4 ± 13,9	45,0 (12,0 – 82,0)	-0,218	0,034
CT	157,3 ± 44,0	148,0 (101,0 – 362,0)	0,410*	0,000
GJ	104,4 ± 39,5	93,0 (68,0 – 290,0)	0,376*	0,001

IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade. CT: Colesterol Total; GJ: Glicemia em Jejum.

* Correlação de *Spearman*. Nos domínios não indicados, foi utilizada a Correlação de *Pearson*.

Tabela 3. Modelo de Regressão linear múltipla incluindo variáveis preditoras e o Escore de Framingham

Parâmetros	B	Erro padrão de B	Valor do p
Constante	-34,253	5,216	0,000
Idade	0,410	0,068	0,000
Sexo	2,218	1,241	0,079
PAS	0,131	0,029	0,000
CT	0,052	0,013	0,000
HDL-c	-0,182	0,042	0,000
Diabetes	3,411	1,210	0,006
Tabagismo	1,478	1,466	0,317

B: Coeficiente não padronizado; PAS: Pressão Arterial Sistólica; CT: Colesterol Total; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade.

6. DISCUSSÃO GERAL

A caracterização das variáveis sociodemográficas, antropométricas, pressóricas e bioquímicas permitiu traçar um perfil dos pacientes como hepatite C, que são atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais da SMS de Uruguaiana. De fato, reconhecer a amostra de paciente pode auxiliar os profissionais de saúde no rastreamento de novos casos de hepatite C, principalmente com tais características, permitindo ampliar o diagnóstico e melhorar o atendimento

Observou-se que a maioria dos indivíduos com hepatite C corresponderam ao sexo masculino, idade superior a 55 anos, brancos, casados e de baixa escolaridade, o que vai ao encontro a outros estudos e com o último Boletim Epidemiológico de Hepatites de Virais (BRASIL, 2018a; PORTARI-FILHO; ÁLVARES-DA-SILVA; GONZALEZ; FERREIRA *et al.*, 2019; SETTE-JR; CHEINQUER; WOLFF; DE ARAUJO *et al.*, 2017).

Em relação a outras características observou-se que existe o predomínio do genótipo 1b. Quanto aos fatores avaliados como possíveis fatores de risco para doenças cardiometabólicas observamos alta prevalência de sedentarismo (69%), histórico familiar de doenças DCV (64,2%), maior parte dos pacientes já consumiu bebidas alcoólicas, mas parou (50,7%), 18,3% fazem o uso de bebidas alcoólicas atualmente e 19,7% são tabagistas ativos.

Observamos que os pacientes esperam em média $5,59 \pm 4,51$ anos para o início do tratamento para hepatite C. Estudos tem demonstrado que reduzir o tempo decorrido entre o diagnóstico e início do tratamento de pacientes com hepatite C crônica e comorbidades é menos dispendioso do que o manejo de complicações ou transplante de fígado e subsequente acompanhamento (CASTELO; MELLO; TEIXEIRA; MADRUGA *et al.*, 2018).

Neste estudo a SM foi altamente prevalente (61,3%), o que traz preocupação, pois é um forte preditor de mortalidade cardiovascular (SAKLAYEN, 2018). Quando avaliado o risco cardiovascular, observou-se que a maior parte apresentou risco moderado/alto (52,1%). As variáveis do risco de Framingham foram capazes de prever em 62% o RCV nos pacientes com hepatite C.

Sabe-se que o aumento da gordura visceral está fortemente relacionado a fatores que aumentam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, (GRUNDY, 2016; MALACHIAS; SOUZA; PLAVNIK; RODRIGUES *et al.*, 2016). Neste estudo, o índice de massa corporal demonstrou que a população apresentou-se com sobrepeso ($27,77 \pm 5,50$ kg/m²), com isso, consideramos que o IMC mostrou ser um bom indicador de obesidade, porém não é capaz de distinguir a massa magra de gordura (BRASIL, 2016). Já a obesidade

abdominal, medida pela CA, foi o fator de risco mais prevalente encontrada em 84% dos pacientes e desempenha um papel importante no desenvolvimento de SM (RAMIRES; MENEZES; LONGO-SILVA; SANTOS *et al.*, 2018).

Quanto aos outros fatores de risco, observou-se que a elevação da pressão arterial apareceu com maior frequência entre os componentes analisados, comprovando a importante contribuição para a SM (DAMBROSO; MORETTI; MORETTI; FIORENTIN *et al.*, 2016; SALAROLI; BARBOSA; MILL; MOLINA, 2007).

Atualmente a realidade da população inclui hábitos que podem ser considerados fatores de risco cardiovascular, a inclusão destes fatores ao *Escore de risco de Framingham* tradicional sensibiliza o risco (PAULA; PAULA; COSTA; COLUGNATI *et al.*, 2013) Estudos tem demonstrado que através da medição da pressão arterial e/ou uso de medicamentos anti-hipertensivos cerca de um quinto dos pacientes (21,5%) foram classificados como RCV alto, assim como todos os pacientes com diabetes, de acordo com o *escore de risco de Framingham* utilizado e modificado pela inclusão do anti-hipertensivo (SARNO; BITTENCOURT; OLIVEIRA, 2020).

Em nosso estudo o uso de medicamentos anti-hipertensivos foi associado ao risco cardiovascular, assim como a presença de diabetes. Com isso, observamos que a estratificação do risco pelo *Escore de Risco de Framingham* demonstrou que 52,1% dos pacientes a apresentaram um risco moderado/alto e quando incluímos o uso do anti-hipertensivo foi possível observar que esta prevalência foi encontrada em 60,6%. Para esta avaliação utilizamos a Calculadora de Risco Cardiovascular desenvolvida pelo TelessaúdeRS/UFRGS (UFRGS, 2014), sendo possível observar que esta pode ser uma ferramenta importante para apoiar a tomada de decisões, além de ser de fácil acesso aos profissionais de saúde.

A maioria das pessoas com SM apresentam alguma elevação da glicose plasmática (GRUNDY, 2016). Neste estudo, a hiperglicemia representou cerca de 42,7%, demonstrando estar associada a SM.

Em relação a hipertrigliceridemia e o HDL-c baixo, observamos que foi bastante prevalente em pacientes com síndrome metabólica demonstrando que há associação. Geralmente pessoas com SM apresentam dislipidemia aterogênica que pode ser caracterizada pelo aumento dos níveis de triglicerídeos e diminuição dos níveis de HDL-c (GRUNDY, 2016).

Estudos anteriores demonstram que pacientes tratados com AAD's tiveram uma melhora significativa em alguns biomarcadores de RCV (MEHTA; COHEN;

CHARAFEDDINE; COHEN *et al.*, 2017). Reduzindo significativamente os eventos cardiovasculares, conseqüentemente, trazendo benefícios clínicos e econômicos (ADINOLFI; PETTA; FRACANZANI; COPPOLA *et al.*, 2020).

Nossos resultados demonstraram que após o tratamento com AAD verificou-se que os diferentes esquemas terapêuticos não influenciaram na hiperglicemia e baixo HDL-c, mesmo naqueles pacientes que apresentavam a condição de SM. Entretanto, os resultados obtidos para o modelo da hipertrigliceridemia, demonstraram que o tratamento com AAD's resultou na diminuição dos triglicerídeos, indo ao encontro de outros estudos, que observam que esta alteração pode ocorrer independentemente da cirrose estabelecida antes do tratamento (PEDERSEN; PATEL; BACKSTEDT; CHOI *et al.*, 2016).

Pode-se considerar que os resultados desta pesquisa venham a alertar órgãos públicos e profissionais da saúde sobre a importância da prevenção, diagnóstico precoce e tratamento de doenças crônicas, sejam elas transmissíveis como a hepatite C, ou não transmissíveis como as doenças cardiometabólicas.

No presente estudo, foi possível observar que o tamanho da amostra foi uma limitação importante, não sendo possível avaliar os esquemas terapêuticos compostos pela associação com a Ribavirina, devido ao "n" amostral. Além disso, os dados foram coletados a partir de informações contidas nos prontuários dos pacientes e não se pode afirmar que a obtenção das informações seguiu padronização. Este estudo não pode ser generalizado para outras situações, pois inclui casos de uma única instituição, com características próprias de cuidado ao paciente com hepatite C.

7. CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou resultados importantes, pois conhecer as características sociodemográficas, hábitos e comorbidades permitirá traçar metas eficazes de cuidado ao paciente com hepatite C do município de Uruguaiana. A síndrome metabólica e o risco cardiovascular moderado/alto foram expressos em maior parte dos pacientes, atualmente o monitoramento destas patologias, são um desafio para assistência. Acredita-se que os profissionais de saúde devem estar aptos utilizar métodos de prevenção e a orientar os pacientes sobre mudanças no estilo de vida, pois sabe-se que as comorbidades avaliadas respondem positivamente ao tratamento medicamentoso associado a hábitos saudáveis.

Os resultados apresentados têm fortes implicações para a economia do sistema de saúde do município. Acreditamos que investir em medicamentos de alto custo para o tratamento da hepatite C e reduzir o tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento, pode diminuir os custos com medicamentos, complicações hepáticas, extra-hepáticas e subsequente monitoramento, além de gerar melhor qualidade de vida ao paciente.

Ainda, os métodos de avaliação utilizados nesta pesquisa apresentam simplicidade na execução e necessitam de poucos recursos, podendo mudar o desfecho clínico e gerar economia.

REFERÊNCIAS

ADINOLFI, L. E.; PETTA, S.; FRACANZANI, A. L.; COPPOLA, C. *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**, 296, p. 40-47, 2020.

ASLAM, F.; ALAM, M.; LAKKIS, N. M. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis. **Atherosclerosis**, 209, n. 2, p. 340-343, 2010.

BELPERIO, P. S.; SHAHOUMIAN, T. A.; LOOMIS, T. P.; MOLE, L. A. *et al.* Real-world effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C genotype 2 and 3. **Journal of hepatology**, 70, n. 1, p. 15-23, 2019.

BITTON, A.; GAZIANO, T. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. **Progress in cardiovascular diseases**, 53, n. 1, p. 68-78, 2010.

BORAIE, M. B.; ELNAGGAR, Y. A.; AHMED, M. O.; MAHMOUD, A. M. Effect of direct acting antiviral therapy of Chronic Hepatitis C virus on insulin resistance and Type2 DM in Egyptian patients (prospective study). **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 13, n. 4, p. 2641-2646, 2019.

BRAGG, D. A.; CROWL, A.; MANLOVE, E. Hepatitis C: A New Era. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, 2017.

BRASIL. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Arq Bras Cardiol. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. 84: 3-28 p. 2005.

BRASIL. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: O cuidado da pessoa tabagista. BÁSICA, D. d. A. Brasília 2015.

BRASIL. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. São Paulo 2016.

BRASIL. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2018. Ministério da Saúde 2018a.

BRASIL. Manual Técnico Para O Diagnóstico Das Hepatites Virais. Departamento De Vigilância, Prevenção E Controle Das IST, Do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Brasília 2018b.

BRASIL. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite C E Coinfecções. Departamento De Vigilância, Prevenção E Controle Das IST, Do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Brasília 2018c.

BRASIL. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil 2019a.

BRASIL. **Indicadores de Hepatites Virais**. Ministério da Saúde, 2019b. Disponível em: <http://indicadoreshepatites.aids.gov.br/>. Acesso em: Setembro de 2019.

BRASIL. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite C E Coinfecções. Departamento De Vigilância, Prevenção E Controle Das IST, Do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Brasília - DF 2019c.

BRASIL, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes 2017-2018. São Paulo 2017.

BUKH, J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. **Journal of hepatology**, 65, n. 1, p. S2-S21, 2016.

BUTT, A. A.; YAN, P.; SHUAIB, A.; ABOU-SAMRA, A.-B. *et al.* Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events. **Gastroenterology**, 156, n. 4, p. 987-996. e988, 2019.

CACOUB, P.; COMARMOND, C.; DOMONT, F.; SAVEY, L. *et al.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. **Therapeutic advances in infectious disease**, 3, n. 1, p. 3-14, 2016.

CASTELO, A.; MELLO, C. E. B.; TEIXEIRA, R.; MADRUGA, J. V. R. *et al.* Hepatitis C in the Brazilian public health care system: burden of disease. **Arquivos de gastroenterologia**, 55, n. 4, p. 329-337, 2018.

CHOO, Q.-L.; KUO, G.; WEINER, A. J.; OVERBY, L. R. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, 244, n. 4902, p. 359-362, 1989.

CONTE, V. P. Hepatitis C virus. Part 2. Therapy. **Arquivos de Gastroenterologia**, 37, n. 4, p. 235-242, 2000.

DAMBROSO, D.; MORETTI, M.; MORETTI, M. P.; FIORENTIN, J. Z. *et al.* Prevalência De Síndrome Metabólica no município de Ouro Verde, Santa Catarina. **Inova Saúde**, 5, n. 2, p. 110-123, 2016.

DOMONT, F.; CACOUB, P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? **Liver International**, 36, n. 5, p. 621-627, 2016.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. d. O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M. *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 109, n. 2, p. 1-76, 2017.

FEINSTONE, S. M.; KAPIKIAN, A. Z.; PURCELL, R. H.; ALTER, H. J. *et al.* Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. **New England Journal of Medicine**, 292, n. 15, p. 767-770, 1975.

FERREIRA, A. P. d. S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 22, p. e190024, 2019.

GOOSSENS, N.; NEGRO, F. The impact of obesity and metabolic syndrome on chronic hepatitis C. **Clinics in liver disease**, 18, n. 1, p. 147-156, 2014.

GOOSSENS, N.; NEGRO, F. Cardiovascular manifestations of hepatitis C virus. **Clinics in liver disease**, 21, n. 3, p. 465-473, 2017.

GOZLAN, J. Les nouveaux traitements de l'hépatite C. **Revue Francophone des Laboratoires**, 2016, n. 487, p. 65-73, 2016.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome update. **Trends in cardiovascular medicine**, 26, n. 4, p. 364-373, 2016.

HUM, J.; JOU, J. H.; GREEN, P. K.; BERRY, K. *et al.* Improvement in glycemic control of type 2 diabetes after successful treatment of hepatitis C virus. **Diabetes care**, 40, n. 9, p. 1173-1180, 2017.

IDF, I. D. F. The IDF worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels, Belgium 2006.

IOANNOU, G. N.; FELD, J. J. What are the benefits of a sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection? **Gastroenterology**, 156, n. 2, p. 446-460. e442, 2019.

KUNA, L.; JAKAB, J.; SMOLIC, R.; WU, G. Y. *et al.* HCV extrahepatic manifestations. **Journal of clinical and translational hepatology**, 7, n. 2, p. 172, 2019.

LAMB, Y. N. Glecaprevir/pibrentasvir: first global approval. **Drugs**, 77, n. 16, p. 1797-1804, 2017.

LANINI, S.; SCOGNAMIGLIO, P.; PISAPIA, R.; MINOSSE, C. *et al.* Recovery of metabolic impairment in patients who cleared chronic hepatitis C infection after direct-acting antiviral therapy. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 53, n. 5, p. 559-563, 2019.

LAZO, M.; NWANKWO, C.; DAYA, N. R.; THOMAS, D. L. *et al.* Confluence of epidemics of hepatitis C, diabetes, obesity, and chronic kidney disease in the United States population. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, 15, n. 12, p. 1957-1964. e1957, 2017.

LEE, K. K.; STELZLE, D.; BING, R.; ANWAR, M. *et al.* Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, 4, n. 10, p. 794-804, 2019.

LENNON, R. P.; CLAUSSEN, K. A.; KUERSTEINER, K. A. State of the Heart: An Overview of the Disease Burden of Cardiovascular Disease from an Epidemiologic Perspective. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, 45, n. 1, p. 1-15, 2018.

LINGALA, S.; GHANY, M. G. Natural history of hepatitis C. **Gastroenterology Clinics**, 44, n. 4, p. 717-734, 2015.

MAHMOOD, S. S.; LEVY, D.; VASAN, R. S.; WANG, T. J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. **The lancet**, 383, n. 9921, p. 999-1008, 2014.

MALACHIAS, M.; SOUZA, W.; PLAVNIK, F.; RODRIGUES, C. *et al.* 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol**, 107, n. 3, p. 1-103, 2016.

MASSAROLI, L. C.; SANTOS, L. C.; CARVALHO, G. G.; CARNEIRO, S. A. J. F. *et al.* Qualidade de vida e o imc alto como fator de risco para doenças cardiovasculares: revisão sistemática. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, 16, n. 1, 2018.

MCCRACKEN, E.; MONAGHAN, M.; SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in dermatology**, 36, n. 1, p. 14-20, 2018.

MEDSCAPE. **Drugs & Diseases - Interferon alfa 2b (Rx)**. 2020. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/intron-a-interferon-alfa-2b-interferon-alfa-2b-342615#10>. Acesso em: Abril de 2020.

MEHTA, D. A.; COHEN, E.; CHARAFEDDINE, M.; COHEN, D. E. *et al.* Effect of hepatitis C treatment with Ombitasvir/Paritaprevir/R+ Dasabuvir on renal, cardiovascular and metabolic extrahepatic manifestations: a post-hoc analysis of phase 3 clinical trials. **Infectious diseases and therapy**, 6, n. 4, p. 515-529, 2017.

MENDIS, S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. **Progress in cardiovascular diseases**, 53, n. 1, p. 10-14, 2010.

MONGRAW-CHAFFIN, M.; FOSTER, M. C.; ANDERSON, C. A.; BURKE, G. L. *et al.* Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. **Journal of the American College of Cardiology**, 71, n. 17, p. 1857-1865, 2018.

MOOSAVY, S. H.; DAVOODIAN, P.; NAZARNEZHAD, M. A.; NEJATIZAHEH, A. *et al.* Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of hepatitis C virus infection. **Electronic physician**, 9, n. 10, p. 5646, 2017.

NEGRO, F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. **Journal of hepatology**, 61, n. 1, p. S69-S78, 2014.

PAULA, E. A. d.; PAULA, R. B. d.; COSTA, D. M. N. d.; COLUGNATI, F. A. B. *et al.* Avaliação do risco cardiovascular em hipertensos. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 21, n. 3, p. 820-827, 2013.

PEDERSEN, M. R.; PATEL, A.; BACKSTEDT, D.; CHOI, M. *et al.* Genotype specific peripheral lipid profile changes with hepatitis C therapy. **World journal of gastroenterology**, 22, n. 46, p. 10226, 2016.

PETRIDOU, A.; SIOPI, A.; MOUGIOS, V. Exercise in the Management of Obesity. **Metabolism**, 2018.

PETRUZZIELLO, A.; MARIGLIANO, S.; LOQUERCIO, G.; COZZOLINO, A. *et al.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. **World journal of gastroenterology**, 22, n. 34, p. 7824, 2016.

PETTA, S.; MAIDA, M.; MACALUSO, F. S.; BARBARA, M. *et al.* Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies. **Gastroenterology**, 150, n. 1, p. 145-155. e144, 2016.

PIETSCHMANN, T.; BROWN, R. J. Hepatitis C Virus. **Trends in microbiology**, 27, n. 4, p. 379-380, 2019.

PLETCHER, M. J.; MORAN, A. E. Cardiovascular risk assessment. **Medical Clinics**, 101, n. 4, p. 673-688, 2017.

PORTARI-FILHO, L. H.; ÁLVARES-DA-SILVA, M. R.; GONZALEZ, A.; FERREIRA, A. P. *et al.* How are HCV-infected patients being identified in Brazil: a multicenter study. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 23, n. 1, p. 34-39, 2019.

RAMIRES, E. K. N. M.; MENEZES, R. C. E. d.; LONGO-SILVA, G.; SANTOS, T. G. d. *et al.* Prevalência e fatores associados com a Síndrome Metabólica na população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde-2013. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 110, n. 5, p. 455-466, 2018.

REAMY, B. V.; WILLIAMS, P. M.; KUCKEL, D. P. Prevention of Cardiovascular Disease. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, 45, n. 1, p. 25-44, 2018.

RODRIGUES, J. P. V.; AGUIAR, B. F.; PEREIRA, L. R. Evolução do tratamento farmacológico da Hepatite C crônica: da monoterapia com o Interferon convencional aos novos fármacos de ação direta. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences–JAPHAC**, 4, n. 2, p. 1-7, 2017.

ROSENTHAL, E.; CACOUB, P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. **Lupus**, 24, n. 4-5, p. 469-482, 2015.

ROSSI, C.; JEONG, D.; WONG, S.; MCKEE, G. *et al.* Sustained virological response from interferon-based hepatitis C regimens is associated with reduced risk of extrahepatic manifestations. **Journal of hepatology**, 2019.

SAKLAYEN, M. G. The global epidemic of the metabolic syndrome. **Current hypertension reports**, 20, n. 2, p. 12, 2018.

SALAROLI, L. B.; BARBOSA, G. C.; MILL, J. G.; MOLINA, M. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitoria, ES-Brazil. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, 51, n. 7, p. 1143-1152, 2007.

SARNO, F.; BITTENCOURT, C. A. G.; OLIVEIRA, S. A. d. Perfil de pacientes com hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus de unidades de Atenção Primária à Saúde. **Einstein (São Paulo)**, 18, 2020.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes 2019-2020. 2019.

SCHACHER, F. C.; SANTOS, D. C. d.; AMÉRICO, A. D.; LORETO, M. S. d. *et al.* Resultados da terapia dupla (interferon e ribavirina) para hepatite C em um centro de referência no sul do Brasil: um estudo da vida real. **Clinical and biomedical research. Porto Alegre. Vol. 36, n. 2 (2016), p. 66-70**, 2016.

SETTE-JR, H.; CHEINQUER, H.; WOLFF, F. H.; DE ARAUJO, A. *et al.* Treatment of chronic HCV infection with the new direct acting antivirals (DAA): first report of a real world experience in Southern Brazil. **Annals of hepatology**, 16, n. 5, p. 727-733, 2017.

SHIFFMAN, M. L.; GUNN, N. T. Impact of hepatitis C virus therapy on metabolism and public health. **Liver International**, 37, p. 13-18, 2017.

SIQUEIRA, A. d. S. E.; DE SIQUEIRA-FILHO, A. G.; LAND, M. G. P. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. **Arq Bras Cardiol**, 109, n. 1, p. 39-46, 2017.

STEVENS, B.; PEZZULLO, L.; VERDIAN, L.; TOMLINSON, J. *et al.* The economic burden of heart conditions in Brazil. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 111, n. 1, p. 29-36, 2018.

TRAJANO, D. H. L.; PONCE, M. A. Z.; DA SILVA, A. P. B.; DE CARVALHO JERICÓ, M. Análise do custo direto do tratamento de Hepatite C sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde em município do Estado de São Paulo. **Enfermagem Brasil**, 16, n. 6, p. 339-349, 2018.

UFRGS, TelesaúdeRS. **Calculadora de Risco Cardiovascular**. 2014 Acesso: 20 de fevereiro de 2020. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/noticias/aplicativo-do-telessaudersufrgs-calcula-risco-de-morte-por-doencas-cardiovasculares/>

VAESKEN, A.; ZATTI, G. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon- α e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. 2003.

VASSALLE, C.; MASINI, S.; BIANCHI, F.; ZUCHELLI, G. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. **Heart**, 90, n. 5, p. 565-566, 2004.

VIANA, D. R.; VELOSO, N. M.; NETO, O. C.; PAPACOSTA, N. G. *et al.* Hepatite B e C: diagnóstico e tratamento. **Revista de Patologia do Tocantins**, 4, n. 3, p. 73-79, 2017.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of hepatology**, 61, n. 1, p. S58-S68, 2014.

WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. : World Health Organization 2016.

WHO. **Hepatitis C**. 2019. Acesso em: Novembro de 2019. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

WILSON, P. W.; D'AGOSTINO, R. B.; LEVY, D.; BELANGER, A. M. *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, 97, n. 18, p. 1837-1847, 1998.

WONG, R. J.; GISH, R. G. Metabolic manifestations and complications associated with chronic hepatitis C virus infection. **Gastroenterology & hepatology**, 12, n. 5, p. 293, 2016.

YOUNOSSI, Z. M. Hepatitis C infection: a systemic disease. **Clinics in liver disease**, 21, n. 3, p. 449-453, 2017.

ZHANG, X. Direct anti-HCV agents. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, 6, n. 1, p. 26-31, 2016.