

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

EVOLUÇÃO DE LONGO PRAZO EM PACIENTES PORTADORES DE
HEPATITE C CRÔNICA NÃO CIRRÓTICOS: AVALIANDO
DESFECHOS HEPÁTICOS E CARDIOVASCULARES

ANA CAROLINA COSTA BRAGANÇA ROSTIROLLA

Tese de Doutorado

PORTO ALEGRE, BRASIL

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

EVOLUÇÃO DE LONGO PRAZO EM PACIENTES PORTADORES DE
HEPATITE C CRÔNICA NÃO CIRRÓTICOS: AVALIANDO
DESFECHOS HEPÁTICOS E CARDIOVASCULARES

ANA CAROLINA COSTA BRAGANÇA ROSTIROLLA

Orientador: Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção de título de Doutor.

PORTO ALEGRE, BRASIL

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Bragança Rostirolla, Ana Carolina Costa
EVOLUÇÃO DE LONGO PRAZO EM PACIENTES PORTADORES
DE HEPATITE C CRÔNICA NÃO CIRRÓTICOS: AVALIANDO
DESFECHOS HEPÁTICOS E CARDIOVASCULARES / Ana
Carolina Costa Bragança Rostirolla. -- 2018.
62 f.
Orientador: Mário Reis Álvares-de-Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. HCV. 2. Hepatite C Crônica . 3. Nutrição. 4.
Risco Cardiovascular. 5. Acompanhamento a longo
prazo. I. Álvares-de-Silva, Mário Reis, orient. II.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mário Reis Álvares- da- Silva, que me acolheu desde o mestrado e me proporcionou essa enorme oportunidade de aprendizado. Sempre muito bem-humorado e disposto a compartilhar o seu enorme conhecimento. Muito obrigada pela confiança.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, duas instituições de excelência, pela oportunidade. Agradeço também à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela concessão da bolsa durante todo o período de realização deste doutorado.

Aos colegas Camila Ripoll Kappel, Oscar Birkhan, Ari Ben-Hur Leão, Stela Marini, Matheus Michalczuk e Jacqueline Weis Bonfanti, que, entre outros, me acompanharam nos mutirões de pacientes.

À minha equipe de nutricionistas Alexandra Oshiro, Ana Paula Weber, Camila Marques, Carolina Barcellos, Carolina Prates, Felipe Amaral, Fernanda Bortolon, Jessica Stein e Josiani Pereira que são mais do que colegas, amigos que com quem tenho tido a oportunidade de ter uma convivência agradável e produtiva na Clínica Nutrissoma.

À colega e amiga Dra. Glaube Riegel por seu companheirismo e apoio dentro e fora da clínica Nutrissoma. Às minhas estagiárias Gabrieli Ávila e Julia Santos que me auxiliaram na minha ausência na clínica Nutrissoma, durante a fase de reclusão para a finalização da tese de doutorado.

Ao meu esposo Guilherme Veronezi Rostirolla, o “Bonito”, meu amor, meu parceiro de vida, pelo apoio, amor e motivação constante.

Aos meus sogros Flávio Luís Rostirolla e Gisele Veronezi Rostirolla pelo carinho e incentivo constante. Aos meus primos Giovanni Andreoli Rotirolla e Ana Cristina Leão Rostirolla pelas frequentes palavras de incentivo e motivação.

À minha família pela educação, formação e incentivo. Por me ensinarem a ir em busca dos meus objetivos, a acreditar que tudo é possível e não desanimar com os obstáculos da vida.

A todos aqueles que, embora não nomeados, me brindaram com seus inestimáveis apoios em distintos momentos, o meu reconhecido e carinhoso muito obrigado!

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	14
2.	REVISÃO BIBLIOGRAFICA	16
2.1	Hepatite C.....	16
2.1.1	Fibrose hepática.....	18
2.1.2	Evolução da hepatite C.....	19
2.2	Tratamento.....	20
2.3	HCV e distúrbio metabólico.....	21
2.4	HCV, estado nutricional e doença cardiovascular.....	25
3.	JUSTIFICATIVA	28
4.	QUESTÃO DE PESQUISA.....	29
5.	HIPÓTESE.....	30
6.	OBJETIVOS.....	31
7.	ARTIGO.....	41
7.1	Artigo em Inglês.....	32
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
9.	CONCLUSÕES	52
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
11.	ANEXOS.....	60

RESUMO

Introdução: A hepatite C é uma importante causa de doença hepática em todo mundo. A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é frequentemente associada à doença hepática significativa, bem como manifestações extra-hepáticas, incluindo crioglobulinemia, resistência insulínica (RI), diabetes melito (DM) e doença renal. Além disso, o vírus da hepatite C aumenta o risco cardiovascular. O estado nutricional costuma estar comprometido em fases avançadas da doença e se relaciona a pior evolução da hepatopatia. Há poucas evidências da influência do estado nutricional em desfechos clínicos significativos em pacientes portadores de hepatite C sem cirrose e com baixo risco metabólico, a fim de avaliar a influência direta do vírus na evolução. **Objetivo:** Avaliar a evolução a longo prazo (hepática e cardiovascular) de pacientes com HCV, não cirróticos, virgens de tratamento, com baixo risco metabólico. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal, com acompanhamento longitudinal a longo prazo (8 anos) em pacientes portadores de hepatite C, não cirróticos, com baixo risco metabólico e não tratados. Foram incluídos consecutivamente pacientes portadores de hepatite C crônica (anti-HCV e HCV RNA PCR positivos), de qualquer genótipo, independente do nível sérico de aminotransferases, submetidos à biópsia hepática em período inferior a 6 meses da avaliação clínica. Foram excluídos aqueles com cirrose e os portadores de síndrome metabólica, a saber, pacientes com obesidade (índice de massa corporal - IMC > 30), dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, glicemia de jejum elevada e circunferência abdominal aumentada. Diabetes melito foi estabelecido através da glicemia de jejum. Os índices HOMA-IR e HOMA- β foram calculados. A avaliação nutricional foi realizada por antropometria e força do aperto de mão, através da dinamometria. Os desfechos clínicos avaliados foram: evolução da fibrose, descompensação da doença hepática, risco cardiovascular (ASCVD) e eventos cardiovasculares e óbito. **Resultados:** Foram

avaliados 84 pacientes, adultos, com média de idade de 47 anos ($\pm 8,05$), 37 (43,5%) do sexo masculino, 58 (69%) HCV genótipo 1. Desnutrição esteve presente em 1 (1,2%) paciente pelo IMC, e 26 (31%) pela dinamometria. RI foi diagnosticada em 36 (42,9%) dos pacientes. Foram submetidos a tratamento para HCV durante o acompanhamento 39 pacientes (46,4%), sendo que 18 (24,4%) pacientes tiveram resposta virológica sustentada. Os desfechos clínicos a longo prazo foram: 16 pacientes (19%) desenvolveram cirrose, sendo que 8 (9,5%) apresentaram ascite, 1 (1,2%) encefalopatia hepática, 1 (1,2%) peritonite bacteriana espontânea, 2 (2,4%) carcinoma hepatocelular e 3 (3,6%) hemorragia digestiva. Nenhum paciente foi transplantado e 4 (4,8%) foram a óbito. Nos pacientes acima de 40 anos, 36 pacientes (42,85%) apresentavam risco cardiovascular aumentado de acordo com o escore ASCVD. Apenas 1 (1,2%) apresentou evento cardiovascular. Não houve associação entre estado nutricional e desfechos hepáticos ou cardiovasculares a longo prazo. **Conclusão:** Pacientes com HCV e baixo risco metabólico não apresentam evolução clínica negativa a longo prazo.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C is an important cause of liver disease worldwide. HCV infection is often associated with significant liver disease, as well as extrahepatic manifestations, including cryoglobulinemia, insulin resistance (IR), diabetes (DM), and renal disease. In addition to that, the hepatitis C virus increases cardiovascular risk. The patient's nutritional status is usually compromised in advanced stages of the disease and is related to the worse evolution of liver disease. There is little evidence of the influence of nutritional status on significant clinical outcomes in patients with hepatitis C without cirrhosis and with low metabolic risk in order to assess the direct influence of the virus on the evolution. **Objective:** Establish a relationship between nutritional status and long-term (liver and cardiovascular) evolution of non-cirrhotic, treatment-naive HCV patients with low metabolic risk. **Methods:** A cross-sectional study with longitudinal long-term follow-up (8 years) was performed in untreated, non-cirrhotic, hepatitis C patients, with low metabolic risk. Patients with chronic hepatitis C (anti-HCV and HCV RNA PCR positive) of any genotype, regardless of the serum aminotransferase level, were consecutively included, underwent liver biopsy less than 6 months after clinical assessment. Those with cirrhosis and those with metabolic syndrome, namely patients with obesity (body mass index - BMI > 30), dyslipidemia, systemic arterial hypertension, high fasting glucose and increased abdominal circumference were excluded. Diabetes mellitus was established through fasting glycaemia. The HOMA-IR and HOMA- β levels were calculated. The nutritional assessment was performed by subjective global assessment (SGA), anthropometry and hand grip strength, through dynamometry. Clinical outcomes were: fibrosis evolution, hepatic disease decompensation, cardiovascular risk (ASCVD), cardiovascular events and death. **Results:** A total of 84 adult patients with mean age of 47 years (\pm 8.05), 37 (43.5%) male subjects, 58 (69%)

HCV genotype 1 were assessed. Malnutrition was present in 1 (1.2%) patient under by the BMI and 26 (31%) by dynamometry. IR was diagnosed in 36 (42.9%) patients. During the follow-up, 39 patients (46.4%) underwent HCV treatment, and 18 (24.4%) patients had a sustained virological response. Long-term clinical outcomes were: 16 patients (19%) developed cirrhosis, 8 (9.5%) had ascites, 1 (1.2%) hepatic encephalopathy, 1 (1.2%) spontaneous bacterial peritonitis, 2 (2.4%) hepatocellular carcinoma and 3 (3.6%) gastrointestinal bleeding. No patient underwent a transplant and 4 (4.8%) died. In patients over 40 years of age, 36 (42.85%) presented increased cardiovascular risk according to the ASCVD score. Only 1 (1.2%) presented a cardiovascular event. There was no association between nutritional status and long-term cardiovascular or hepatic outcomes.

Conclusion: Patients with HCV and low metabolic risk did not present a long-term negative clinical outcome.

LISTA DE ABREVIATURAS

HCV	vírus da hepatite C
HCC	carcinoma hepatocelular
CEHs	células estreladas hepáticas
DAA	agentes antivirais diretos
DM	diabetes melito
FAM	força do aperto de mão
FFA	ácidos graxos livres
G1	genótipo 1
G3	genótipo 3
HAART	terapia antirretroviral
HOMA	homeostasis model assessment
HOMA-IR	homeostasis model assessment – resistência insulínica
IDF	International Diabetes Foundation
IL-6,8,12	interleucinas 6, 8, 12
INF	interferon
IMC	índice de massa corporal
IRS-1 e IRS-2	substratos de receptores de Insulina 1 e 2
NO	óxido nítrico
PEG-INF	interferon peguilado
PBE	peritonite bacteriana espontânea
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
PPAR α	peroxisome proliferator-activated receptors alfa
RBV	ribavirina
RE	retículo endoplasmático
ETC	electron transport chain
RI	resistência insulínica
ROS	espécies reativas de oxigênio

NS3 e NS5B	genes não estruturais,
TLR4	toll-like receptor 4,
PKR	protein-kinase R,
NADPH Oxidase	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase
TNF α	fator de necrose tumoral
Ca	cálcio
NF-Kb	factor nuclear kappa B
Cyt C	cytochrome complex
ATP	trifosfato de adenosina
GSH	glutathiona
DHGNA	doença hepática gordurosa não-alcoólica
RVS	resposta virológica sustentada
SM	síndrome metabólica
TARV	tratamento antirretroviral
TG	triglicerídeos
TNF α	fator alfa de necrose tumoral
SM	síndrome metabólica
DCV	doença cardiovascular
F2	fibrose grau 2
F3	fibrose grau 3
ASCVD score	índice de risco cardiovascular
ETC	electron transport chain

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Evolução da infecção pelo vírus C.....	17
Figura 2. Efeitos Moleculares das Proteínas não-Estruturais do HCV.....	22
Figura 3. Efeitos Moleculares Sequenciais das Proteínas do Core do HCV.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação dos achados de artigos com evolução a longo prazo da hepatite C crônica	27
--	----

1 INTRODUÇÃO

A hepatite C crônica se caracteriza pela viremia após seis meses de infecção ⁽¹⁾, o que ocorre em 55 a 85% dos casos de infecção aguda ⁽²⁾. A infecção crônica costuma evoluir com fibrose hepática, sendo que 20 a 30% dos indivíduos progridem para cirrose após 25-30 anos de infecção e destes, até 4% evoluem para carcinoma hepatocelular (HCC) ⁽²⁾.

A hepatite C é uma importante causa de doença hepática em todo mundo. Estima-se que afete cerca de 123 milhões de pessoas no mundo, o que equivale a uma prevalência de 2,2% ⁽³⁾, e que surjam cerca de 3 a 4 milhões de novos casos por ano. O curso natural de uma infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é variável e dependente das características virais e do hospedeiro. Contudo, após a infecção aguda, que ocorre por transmissão parenteral, segue-se a cronicidade em 50% a 85% dos expostos, com evolução possível para hepatite crônica, cirrose, carcinoma hepatocelular e mesmo falência hepática com necessidade de transplante ⁽²⁾.

A infecção pelo HCV tem sido vista, atualmente, como causadora de um quadro metabólico e não apenas de uma simples infecção viral ⁽⁴⁾. O fígado participa do processamento de carboidratos, lipídeos, proteínas e hormônios e sua agressão crônica pode vir a determinar intolerância à glicose, diabetes melito (DM), resistência insulínica (RI), que estão diretamente associados ao desenvolvimento da aterosclerose e risco cardiovascular ⁽⁵⁾.

Estudos na literatura ao avaliar o estado nutricional de pacientes cirróticos, referem alta prevalência de desnutrição nessa população. Porém, Bruch e colaboradores afirmam que na hepatite C crônica é mais comum a prevalência de sobrepeso e obesidade ⁽⁶⁾. Além disso há poucos achados sobre avaliação de pacientes portadores de HCV sem

cirrose, com baixo risco metabólico e virgens de tratamento para que se possa analisar a influência direta do vírus.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Hepatite C

A hepatite C é uma importante causa de doença hepática a nível mundial. A literatura descreveu na década de 70 os primeiros casos de hepatite viral causada por um agente diverso dos já conhecidos vírus da hepatite A e B ⁽⁷⁾. Em 1989 foi identificado e isolado pela primeira vez por técnicas moleculares o vírus da hepatite C, responsável pelos casos da então chamada não-A, não-B ⁽⁸⁾.

Tendo em vista que é geralmente assintomática, estima-se que 100 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo vírus C ⁽⁹⁾, e que em 2014 existiam 1.450.000 portadores no Brasil ⁽¹⁰⁾, o que equivale a uma prevalência de 2,2%, e que surjam cerca de 3 a 4 milhões de novos casos por ano. Apesar de ser endêmica, existe uma variação significativa na prevalência regional. Na África e na Ásia situam-se os países com maior prevalência; na América do Norte, Austrália, Norte da Europa e Europa Ocidental os de menor ⁽³⁾.

A via de transmissão do vírus é parenteral- pelo uso de drogas ilícitas, transfusão sanguínea e transplante de órgãos ⁽¹⁾. Procedimentos de manicure, realização de tatuagens, colocação de *piercings*, tratamentos odontológicos, uso de seringas de vidro, procedimentos médicos e relações sexuais desprotegidas também configuram fatores de risco para transmissão do vírus. No Brasil, a hepatite C acomete com maior frequência a faixa etária dos indivíduos com mais de 40 anos, já que somente a partir de 1993 a tecnologia necessária para identificação o vírus C chegou aos bancos de sangue ⁽¹¹⁾.

A hepatite C é causada por um RNA vírus da família *Flaviviridae* ⁽¹⁾ e existem sete genótipos já descritos ⁽¹²⁾. Os genótipos 1,2 e 3 têm distribuição mundial; dentre eles,

os subtipos 1a e 1b são mais comuns, representando 60% das infecções no mundo ⁽¹⁰⁾. No Brasil, Campiotto e colaboradores estudaram a distribuição dos genótipos em diferentes cidades e mostraram que aproximadamente 65% dos portadores crônicos do vírus C eram o genótipo 1; 30% do genótipo 3; e menos de 5% apresentavam os genótipos 2, 4 e 5 ⁽¹³⁾. No entanto, diferentemente dos outros estados, no Rio Grande do Sul, o genótipo 3 foi o mais frequente (62,5%) entre os indivíduos estudados ⁽¹³⁾.

O curso da doença é em geral silencioso. As infecções agudas são normalmente assintomáticas e a resolução espontânea ocorre em 15 a 45% dos casos ⁽²⁾. A hepatite C crônica se caracteriza pela viremia persistente após seis meses de infecção ⁽¹⁾, o que acomete de 55% a 85% dos casos (Figura1) ⁽²⁾.

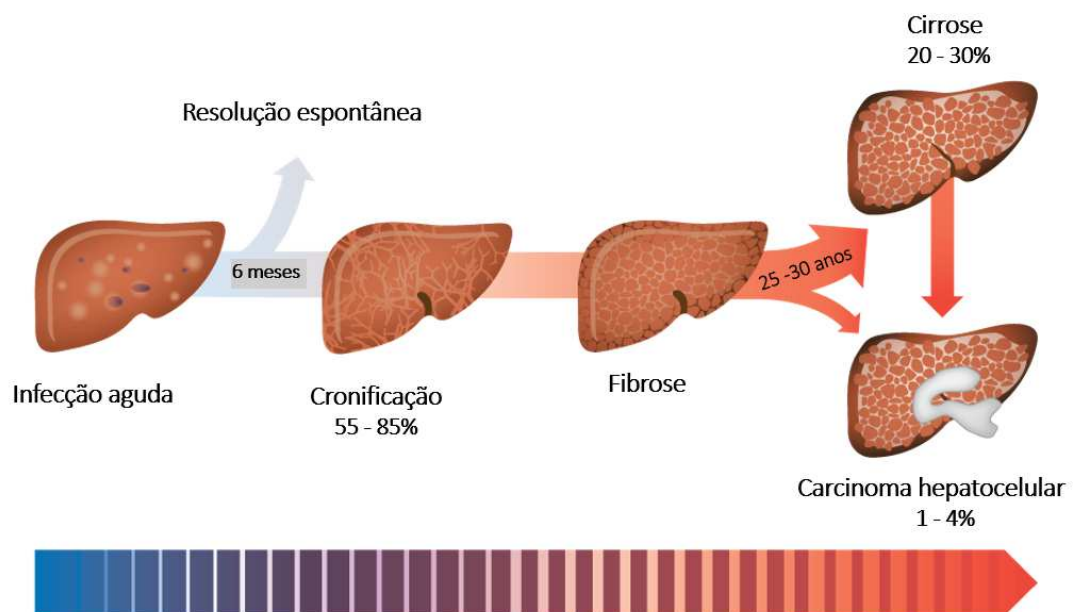


Figura 1. História natural da infecção pelo vírus C.
Fonte: modificado de <http://www.keywordlister.com>

2.1.1 Fibrose hepática

A fibrose hepática é definida pelo acúmulo de matriz extracelular (MEC) com consequente perda da função hepática ⁽¹⁴⁾. A membrana basal normal, de baixa densidade, é substituída por tecido conjuntivo do tipo intersticial, de alta densidade, contendo colágeno fibrilar. A formação de tecido fibroso não depende apenas da síntese excessiva de matriz extracelular, mas também de deficiências na sua remoção. A evolução da fibrose constitui um processo complexo, com vários componentes, sobretudo as células estreladas hepáticas (CEHs), citocinas, proteinases e seus inibidores ⁽¹⁵⁾.

Um dos principais passos no manejo dos pacientes com hepatite C crônica é o estadiamento do estágio da doença hepática, em particular da fibrose hepática. O estadiamento da fibrose é classicamente avaliado por biópsia. A biópsia permite não só o estadiamento da fibrose, mas também da atividade necroinflamatória. Sistemas de escores numéricos tornaram-se populares em ensaios clínicos dos anos 90 para tratamento das hepatites B e C ⁽¹⁶⁾. Os sistemas mais usados são score Knodell ⁽¹⁷⁾, que tem apenas três estágios de fibrose (porta, pontes e cirrose), Batts-Ludwig ⁽¹⁸⁾ e Scheuer ⁽¹⁹⁾ com quatro estágios (portal, periportal, septos com nódulos e cirrose), METAVIR ⁽²⁰⁾ com quatro estágios e Ishak ⁽²¹⁾ com seis estágios de fibrose.

Diversos fatores influenciam na formação da fibrose hepática na hepatite C, como a presença de necroinflamação, idade, consumo de álcool, duração a infecção, presença de infecções virais e alterações como esteatose e resistência insulínica ⁽²²⁾.

2.1.2 Evolução da hepatite C

Na história natural da Hepatite C crônica pode ocorrer fibrose e evolução à cirrose, que é caracterizada por uma fase assintomática, chamada “cirrose compensada” seguida de uma rápida fase progressiva marcada pelo desenvolvimento de complicações de hipertensão portal e/ou disfunção hepática, denominada “cirrose descompensada” ⁽³⁾. Na fase compensada, a pressão portal pode ser normal ou abaixo do nível limiar identificado para o desenvolvimento de varizes ou ascite. A hipertensão portal é definida como a elevação do gradiente de pressão venosa hepática acima de 5 mmHg. A hipertensão portal ocorre por um aumento da resistência intra-hepática à passagem do sangue venoso devido à cirrose e por causa da vasodilatação esplâncnica ⁽²³⁾.

Conforme a doença progride, ocorre o aumento da pressão portal e a perda de função do fígado, resultando no desenvolvimento de ascite, sangramento gastrointestinal, encefalopatia e icterícia. O desenvolvimento de qualquer uma destas complicações marca a transição de uma fase descompensada. Progressão pode ser acelerada pelo desenvolvimento de outras complicações, tais como insuficiência renal (ascite refratária, síndrome hepato-renal), síndrome hepatopulmonar e peritonite bacteriana espontânea (PBE). O desenvolvimento de HCC pode acelerar o curso da doença, em qualquer fase ⁽³⁾.

A hepatite C crônica é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular ⁽⁴⁾. Aproximadamente 700.000 pessoas morrem de HCC a cada ano no mundo, fazendo dele a terceira causa de morte por câncer ⁽²³⁾. Globalmente, a porcentagem de doentes com cirrose ou HCC que é atribuível a infecção pelo HCV foi

estimada em 27% e 25% respectivamente, resultando em um total de 211.000 mortes por cirrose e 155.000 mortes por HCC em 2002 ⁽⁵⁾.

2.2 Tratamento

Em 1984 o primeiro estudo piloto para o tratamento da hepatite não-A não-B ocorreu com o uso de interferon (INF) no Centro Clínico do Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH- National Health Institute), sendo identificado que os pacientes com o vírus C genótipo1 apresentavam taxas de cura muito baixas após 48 semanas de tratamento, em torno de 7 a 11% ⁽⁴⁾. Em 1999 a associação de INF e ribavirina (RBV), um análogo nucleosídeo, se tornou o tratamento de escolha para hepatite C crônica. Logo em seguida o tratamento sofreu modificação, passando a ser usado interferon peguilado (PEG-INF) ao invés do comum, que aumentou as taxas de resposta virológica sustentada (RVS) para cerca de 40%, tornando-se este o tratamento padrão durante 10 anos ⁽²⁴⁾. Em 2009, o estudo IDEAL, desenhado para comparar a efetividade de três regimes de tratamento envolvendo PEG-INF α -2a e PEG-INF α -2b combinados com RBV, descreveu pela primeira vez o polimorfismo rs12979860 do gene *IL28B*, um forte preditor de resolução da hepatite C após tratamento com INF-PEG e RBV ⁽²⁴⁾. A coorte de 3070 pacientes portadores do vírus C mostrou que indivíduos homozigotos para o alelo C deste polimorfismo apresentavam taxas de RVS duas vezes maior que aqueles portadores do alelo T durante o tratamento com INF-PEG e RBV ⁽²⁴⁾. O gene *IL28B* codifica o INF tipo III (λ 3), proteína com potencial de induzir atividade antiviral em suas células alvo, assim como os INFs do tipo I (α/β) ⁽²⁵⁾.

Porém a descoberta do polimorfismo do gene *IL28B* apareceu tarde, pois com o rápido avanço no conhecimento da estrutura molecular do vírus C e dos componentes do seu ciclo de vida, rapidamente foram desenvolvidos novos agentes antivirais diretos (DAA) em um ritmo memorável ⁽²⁶⁾, com taxas de resposta muito superiores ao tratamento com INF-PEG/RBV. Os DAA visam sua ação em três alvos principais do vírus: a protease NS3/4A, a RNA polimerase NS5B e a proteína NS5A. Os inibidores de protease telaprevir e boceprevir foram aprovados em 2011 e foram a primeira classe de DAA que teve uso com sucesso na clínica ⁽²⁷⁾, com taxas de RVS mais altas, porém com maior toxicidade. No entanto, a partir do ano de 2013 novas drogas foram incorporadas, proporcionando regimes terapêuticos apenas com agentes orais, livres de interferon e com taxas de resposta acima de 90%, sugerindo a erradicação da doença ⁽²⁸⁾. Atingir a erradicação verdadeira não é tão simples devido ao alto custo do tratamento ⁽²⁹⁾. No Brasil, por exemplo, apenas 15% dos indivíduos são diagnosticados e menos de 1% recebe tratamento, panorama que reflete também no resto do mundo. Segundo Pawlotsky, é extremamente improvável que a erradicação verdadeira seja viável sem uma vacina profilática eficiente ⁽²⁸⁾.

2.3 HCV e distúrbio metabólico

A infecção pelo HCV é vista, atualmente, como causadora de um quadro metabólico e não apenas de uma simples infecção viral ⁽³⁰⁾. O fígado participa do processamento de carboidratos, lipídeos, proteínas e hormônios e sua agressão crônica pode vir a determinar intolerância à glicose e diabetes melito (DM) através de mecanismos de resistência à insulina (RI) e disfunção de células beta pancreáticas ⁽³¹⁾. O HCV, nesse contexto, parece desencadear mecanismos complexos que levam à inflamação, RI, esteatose, fibrose, apoptose hepatocitária e HCC ⁽³²⁾.

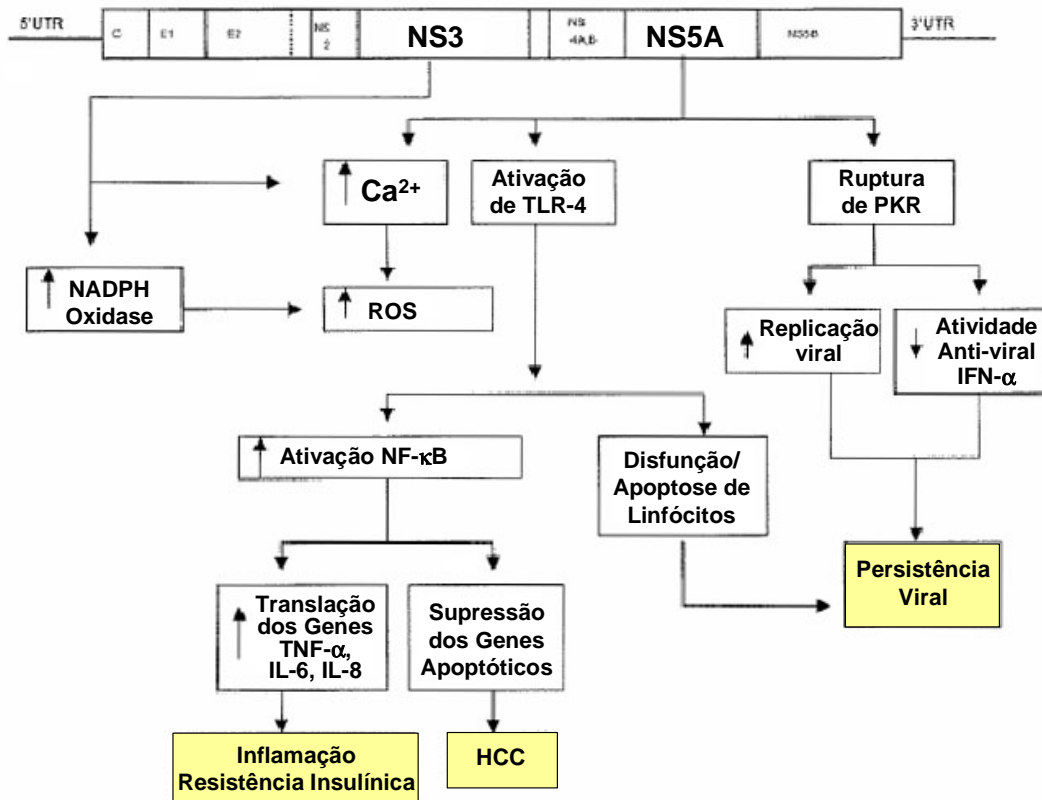


Figura 2. Efeitos Moleculares das Proteínas não-Estruturais do HCV. NS3 e NS5B=genes não estruturais, TLR4= toll-like receptor 4, PKR= protein-kinase R, NADPH Oxidase= nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase, ROS= espécies reativas de oxigênio, IFN- α =interferon alfa, TNF α = fator de necrose tumoral. Ca= cálcio, HCC= Carcinoma Hepatocelular, NF-Kb= factor nuclear kappa B, IL-6= Interleucina 6, IL-8= Interleucina 8. (Modificada de Sheikh, Choi et al., 2008).

Como demonstrado acima, na Figura 2, o genoma do HCV é composto por genes não estruturais (NS2—NS5B) e estruturais (core, E1 e E2). NS3 e NS5A, através de sua ligação com o retículo endoplasmático (RE), parecem atuar como mediadores na indução da inflamação e da resistência insulínica basicamente através da produção de *reactive oxygen species* (ROS) e aumento da produção de fator alfa de necrose tumoral (TNF- α), de interleucina 6 (IL-6) e de interleucina 8 (IL-8) ⁽³⁰⁾.

As proteínas do core também parecem aumentar a produção de ROS e de óxido nítrico (NO) os quais induzem inflamação, dano ao DNA e morte celular ⁽³³⁾. Durante a replicação do HCV o core também se relaciona com o RE e o estresse resultante pode ativar a cadeia inflamatória ⁽³²⁾. Por fim, as proteínas do core também parecem inibir o *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) expressos em uma série de enzimas envolvidas na oxidação mitocondrial, peroxisomal e microsomal, necessárias para o metabolismo dos triglicerídeos (TG) e lipídeos ⁽³⁴⁾. O acúmulo resultante de TG no fígado parece estar associado com perda dos receptores hepáticos de adiponectina e, juntamente com a diminuição de adiponectina circulante, contribui para RI ^(33,35). Entretanto, os níveis de adiponectina em pacientes com HC ainda é motivo de debate, recentemente um estudo realizado em nosso grupo, concluiu que o HCV promove resistência insulínica sem afetar a adiponectina.

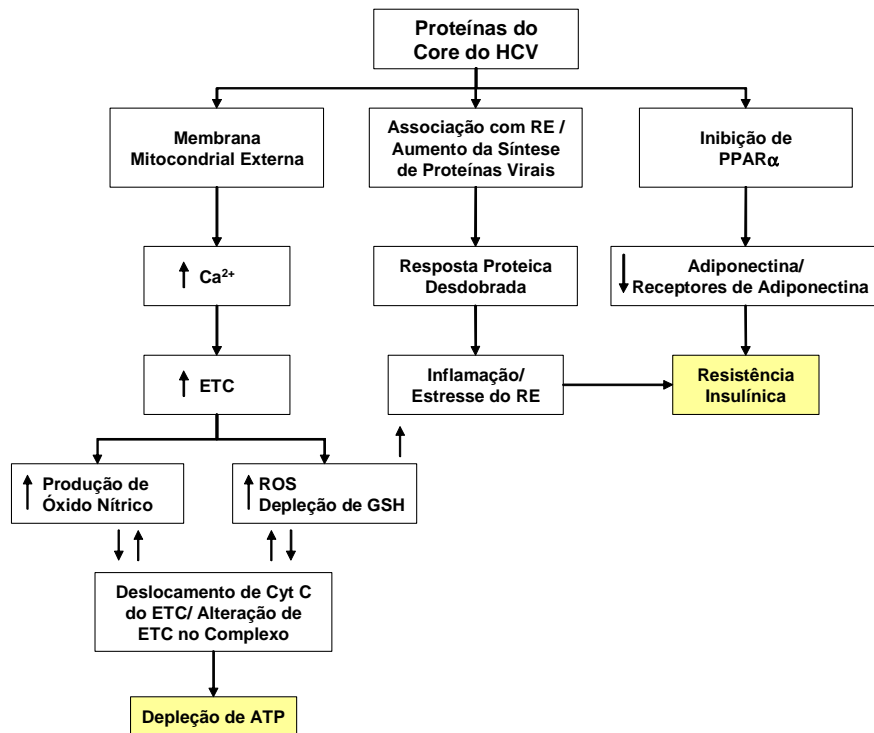


Figura 3. Efeitos Moleculares Sequenciais das Proteínas do Core do HCV. PPAR α = peroxisome proliferator-activated receptors alfa, RE= retículo endoplasmático, ROS= espécies reativas de oxigênio, Cyt C= Cytochrome complex, ATP= Trifosfato de adenosina. Ca=cálcio, ETC= electron transport chain, GSH= glutationa. (Modificada de Sheikh, Choi *et al.*, 2008).

O HCV também parece interferir diretamente na rota da insulina através da degradação proteossomal dos substratos dos receptores de insulina (IRS-1 e IRS-2) ⁽³⁶⁾. A RI, impedindo o adequado aproveitamento da glicose, gera um estado de hiperglicemia e faz com que o organismo desencadeie um processo de gliconeogênese formando glicose a partir de aminoácidos e glicerol dos lipídios. Com o aumento da lipólise ocorre aumento de ácidos graxos livres - *Free Fatty Acids* (FFA) os quais devem ser metabolizados pelo fígado. Esse excesso de FFA sobrecarrega a capacidade de oxidação hepática e gera um desbalanço na homeostase dos ácidos graxos levando a estresse oxidativo e ao acúmulo de triglicerídeos no fígado, conhecido como esteatose hepática ⁽³⁷⁾ que é uma das formas de Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA). O principal impacto da esteatose no HCV é sua associação com a fibrose hepática. Dessa forma, a RI, estando diretamente relacionada à esteatose, parece ser um importante preditor clínico do estágio e progressão da fibrose hepática ^(38,39,40).

O HCV, nesse contexto, parece desencadear mecanismos complexos que levam à inflamação, esteatose, fibrose e carcinoma hepatocelular (HCC) ⁽⁶⁾.

Estudo de nosso grupo, publicado em 2012, avaliou pacientes com HCV sem cirrose, com a hipótese de que a expressão das células IRS1 poderia ser usada como marcador de resistência à insulina (IR) em pacientes infectados com HCV sem cirrose. Os resultados do estudo mostraram que o vírus da hepatite C influencia diretamente na glicemia ⁽⁴¹⁾.

Outro estudo, também do nosso grupo, avaliou a RI em uma amostra de HCV não cirróticos, não diabéticos e virgens de tratamento. Os achados deste estudo reforçam que o vírus da hepatite C provoca alterações metabólicas ⁽⁴²⁾.

A esteatose é um achado histológico comum nos pacientes infectados pelo HCV, ocorrendo em aproximadamente 55% dos casos ^(39,40). Apresenta-se de forma mais frequente e grave naqueles com genótipo 3 (G3) ⁽⁴³⁾ onde parece decorrer da ação citopática direta do vírus. Nos genótipos não-3, no entanto, a esteatose parece ser consequência de distúrbios metabólicos, via RI ⁽³⁷⁾.

Alguns estudos têm demonstrado que a esteatose encontra-se associada com a gordura visceral no HCV G1 sendo que um elevado HOMA-IR representa um fator de

risco para esteatose severa a moderada, corroborando a gênese metabólica nesse genótipo ⁽⁴³⁾. Shaheen et al averiguou a relação entre HCV, SM e marcadores inflamatórios no *Third National Health and Nutrition Examination*. Entre 10.383 sujeitos estudados 2,3% tinham infecção pelo HCV e 16,7% tinham síndrome metabólica. Na análise multivariada o HCV não foi associado à SM, mas sim com HOMA-IR e marcadores inflamatórios ⁽⁴⁴⁾.

2.4 HCV, estado nutricional e doença cardiovascular

A avaliação do estado nutricional de pacientes com doença hepática é importante e traz muitos desafios, uma vez que não existe um método único que possa ser usado para diagnosticar com precisão ⁽⁴⁵⁾.

Em nosso meio, Álvares-da-Silva e Silveira, através da FAM encontraram desnutrição em 63% de pacientes cirróticos ambulatoriais, 88% deles Child-Pugh A, ou seja, com doença compensada ⁽⁴⁶⁾. Avaliando apenas portadores de cirrose pelo vírus C, Gottschall e colaboradores ⁽⁴⁷⁾, também em nosso meio, também encontraram alta prevalência de desnutrição. Outro estudo, de mesma autoria, avaliando pacientes com hepatite C crônica, incluindo pacientes em tratamento antiviral, encontrou alta prevalência de desnutrição e diminuição da ingestão alimentar ⁽⁴⁵⁾.

O fígado controla o balanço proteico-energético do organismo, regula a glicemia e influencia diretamente o estado nutricional. Na cirrose, ocorre uma diminuição noturna da oxidação de glicose, aumento do catabolismo de lipídios e proteínas e consequentemente, aumento de desnutrição proteico calórica ⁽⁴⁸⁾.

Segundo Bruch e colaboradores, embora exista muitos estudos na literatura avaliando o estado nutricional de pacientes cirróticos, encontrando anormalidades significativas que evidenciam desnutrição, há poucos estudos sobre o perfil antropométrico e nutricional de pacientes com doença hepática crônica. Os autores

afirmam que é mais comum que pacientes com hepatite C crônica apresentem IMC elevado e que estes apresentem pior prognóstico do que aqueles com IMC adequado ⁽⁴⁹⁾.

A infecção por HCV é reconhecida por causar estimulação imunológica crônica, levando a uma resposta inflamatória e produção de citocinas. Acredita-se ainda que o estado inflamatório crônico do vírus nesses pacientes pode promover evolução negativa desses pacientes e ainda aumentar risco cardiovascular. No entanto, achados de outros estudos parecem ser conflitantes e com grande heterogeneidade ⁽⁵⁰⁾.

Em 2016, Petta e colaboradores, publicaram uma meta-análise que teve como objetivo, avaliar o risco de infecção pelo HCV na morbidade e mortalidade relacionadas a doença cardiovascular (DCV), comparando a ocorrência de DCV entre HCV infectados e indivíduos HCV não infectados, ou avaliaram a prevalência da infecção pelo HCV entre os sujeitos com DCV. Os autores sugerem que as anormalidades metabólicas comuns em pessoas com hepatite C podem proporcionar uma explicação para o aumento do risco cardiovascular, mas também apontam para a evidência recente que mostra que a hepatite C promove inflamação, o que contribui para o desenvolvimento da doença cardiovascular ⁽⁵¹⁾.

Usando os seguintes termos “Hepatitis C”, “long-term follow-up”, “LIVER DECOMPENSATION”, “transplant” e “death” foram encontrados 55 artigos na base de dados Pubmed. Após a revisão dos artigos encontrados, 5 artigos avaliaram a evolução a longo prazo de pacientes com HCV. A Tabela 1 compara os achados desses artigos.

TABELA 1. Comparação dos achados de artigos com evolução a longo prazo da hepatite C crônica

Autor, ano	População, n	Desfechos avaliados	Resultados	Limitações
Van der Meer, 2016 ⁽⁵²⁾	n= 530 Hepatite C crônica e fibrose hepática avançada.	Avaliar RVS e mortalidade	RVS foi associada a melhora da qualidade de vida e maior sobrevida.	Duração do seguimento de pacientes com RVS mais curta do que em pacientes sem RVS; Estudo retrospectivo; Perda amostral.
Martínez, 2015 ⁽⁵³⁾	Hepatite C crônica, n=74	Mortalidade e complicações da hepatite C crônica entre pacientes tratados e não tratados após acompanhamento a longo prazo.	Os pacientes tratados apresentaram menor progressão da doença hepática.	Estudo retrospectivo, tamanho da amostra, 15% de perda amostral e viés de seleção.
Bruno, 2015 ⁽⁵⁴⁾	Cirrose compensada por hepatite C crônica, n=264	Avaliar a influência dos polimorfismos genéticos do interferon (CC vs não CC) na evolução clínica (HCC, transplante de fígado e morte)	Evolução clínica não foi diferente entre os grupos	Focado apenas nos polimorfismos do interferon
Huang, 2015 ⁽⁵⁵⁾	Hepatite C crônica, n=880	HCC, complicações hepáticas, morte e transplante hepático.	F2: menos complicações hepáticas após 15 anos. F3: aumento significativo da morte após 13 anos e das complicações hepáticas após 7.	Estudo retrospectivo; falta de informações sobre consumo de álcool e número de pacientes que foram tratados sem sucesso.
Nakagawa, 2015 ⁽⁵⁶⁾	Hepatite C crônica, n=325	Níveis séricos de IL-6 e adiponectina e desenvolvimento de carcinoma	IL-6 e adiponectina foram associadas a maior mortalidade.	Apenas grau de fibrose como indicador de mortalidade

Onde, RVS= Resposta Viroológica Sustentada, HCC=Carcinoma hepatocelular, F2=Fibrose grau 2, F3=Fibrose grau 3, IL6=Interleucina 6.

3 JUSTIFICATIVA

A infecção crônica pelo HCV promove, além de definido risco de doença hepática avançada, com fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular, uma série de alterações metabólicas reconhecidas, como resistência insulínica, diabetes melito, bem como interfere na homeostase lipídica. Quanto mais importantes as alterações metabólicas secundárias à infecção, mais rápida é a evolução da doença hepática. Pacientes com doença hepática mais avançada estão sob maior risco nutricional, e a desnutrição é um fator importante na pior evolução clínica desses indivíduos. Por outro lado, o HCV causa inflamação sistêmica crônica, que, aliada às alterações metabólicas, determina maior risco cardiovascular nos indivíduos infectados, como já demonstrado em uma série de estudos. Resta saber se a simples presença do HCV em indivíduos de baixo risco metabólico, não-obesos, não diabéticos e não dislipidêmicos, é capaz de exercer a longo prazo, em pacientes com doença hepática leve a moderada, influência sobre desfechos hepáticos e cardiovasculares. O fato de que esta questão segue ainda indefinida na literatura justifica o presente estudo.

4 QUESTÃO DE PESQUISA

Qual a evolução a longo prazo de pacientes portadores de infecção crônica pelo vírus C com baixo risco metabólico em relação a desfechos hepáticos e cardiovasculares?

5 HIPÓTESE

Pacientes com HCV e baixo risco metabólico têm evolução favorável a longo prazo em relação a desfechos hepáticos e cardiovasculares.

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo Geral

Avaliar a evolução a longo prazo em uma população de pacientes portadores de HCV, não cirróticos, virgens de tratamento, com baixo risco metabólico.

6.2 Objetivos Específicos

- Avaliar eventos hepáticos a longo prazo em uma população de portadores de HCV, não cirróticos, virgens de tratamento, com baixo risco metabólico.

- Avaliar risco cardiovascular e eventos cardiovasculares a longo prazo em uma população de portadores de HCV, não cirróticos, virgens de tratamento, com baixo risco metabólico.

7.1 ARTIGO – INGLÊS

LONG-TERM IMPACT OF NUTRITIONAL STATUS IN NON-CIRRHOTIC HEPATITIS C PATIENTS: ASSESSING HEPATIC AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES

Ana Carolina Costa Bragança, RD, MsC

(ACCB) Nutritionist, Graduate Program in Gastroenterology and Hepatology,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul. E-mail: carolbnutri@hotmail.com

Mário Reis Álvares-da-Silva, MD, PhD

(MRAS) Hepatologist, Gastroenterology and Hepatology Unit, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Graduate Program in Gastroenterology and Hepatology, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul. E-mail: marioreis@live.com.

Correspondence address:

Ana Carolina Costa Bragança
Marques do Pombal, 1824/303
Porto Alegre, RS, Brazil Postal Code 90540-000

Mário Reis Álvares-da-Silva
Gastroenterology and Hepatology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350, 2º andar.
Porto Alegre, RS, Brazil CEP 90035003
e-mail: marioreis@live.com

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C is an important cause of liver disease worldwide. HCV infection is often associated with significant liver disease, as well as extrahepatic manifestations, including cryoglobulinemia, insulin resistance (IR), diabetes (DM), and renal disease. In addition to that, the hepatitis C virus increases cardiovascular risk. The patient's nutritional status is usually compromised in advanced stages of the disease and is related to the worse evolution of liver disease. There is little evidence of the influence of nutritional status on significant clinical outcomes in patients with hepatitis C without cirrhosis and with low metabolic risk in order to assess the direct influence of the virus on the evolution. **Objective:** Establish a relationship between nutritional status and long-term (liver and cardiovascular) evolution of, non-cirrhotic, treatment-naive HCV patients with low metabolic risk. **Methods:** A cross-sectional study with longitudinal long-term follow-up (8 years) was performed in untreated, non-cirrhotic, hepatitis C patients, with low metabolic risk. Patients with chronic hepatitis C (anti-HCV and HCV RNA PCR positive) of any genotype, regardless of the serum aminotransferase level, were consecutively included, underwent liver biopsy less than 6 months after clinical assessment. Those with cirrhosis and those with metabolic syndrome, namely patients with obesity (body mass index - BMI > 30), dyslipidemia, systemic arterial hypertension, high fasting glucose and increased abdominal circumference were excluded. Diabetes mellitus was established through fasting glycaemia. The HOMA-IR and HOMA- β levels were calculated. The nutritional assessment was performed by anthropometry and hand grip strength, through dynamometry. Clinical outcomes were: fibrosis evolution, hepatic disease decompensation, cardiovascular risk (ASCVD), cardiovascular events and death. **Results:** A total of 84 adult patients with mean age of 47 years (\pm 8.05), 37 (43.5%) male

subjects, 58 (69%) HCV genotype 1 were assessed. Malnutrition was present in 1 (1.2%) patient under by the BMI and 26 (31%) by dynamometry. IR was diagnosed in 36 (42.9%) patients. During the follow-up, 39 patients (46.4%) underwent HCV treatment, and 18 (24.4%) patients had a sustained virological response. Long-term clinical outcomes were: 16 patients (19%) developed cirrhosis, 8 (9.5%) had ascites, 1 (1.2%) hepatic encephalopathy, 1 (1.2%) spontaneous bacterial peritonitis, 2 (2.4%) hepatocellular carcinoma and 3 (3.6%) gastrointestinal bleeding. No patient underwent a transplant and 4 (4.8%) died. In patients over 40 years of age, 36 (42.85%) presented increased cardiovascular risk according to the ASCVD score. Only 1 (1.2%) presented a cardiovascular event. There was no association between nutritional status and long-term cardiovascular or hepatic outcomes. **Conclusion:** Patients with HCV and low metabolic risk did not present a long-term negative clinical outcome.

INTRODUCTION

Hepatitis C is an important cause of liver disease worldwide. It is estimated to affect around 123 million people worldwide, which is equivalent to a prevalence of 2.2%^(1,2), and around 3-4 million new cases a year. The natural course of an HCV infection is variable and dependent on viral and host characteristics. However, after acute infection, which occurs through parenteral transmission, chronicity occurs in 50% to 85% of those exposed, with possible progression to chronic hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and even liver failure requiring transplant⁽³⁾.

HCV infection has currently been seen as causing a metabolic disease, not just a simple viral infection⁽⁴⁾. The liver is responsible for processing carbohydrates, lipids,

proteins, and hormones and its chronic aggression can ultimately determine glucose intolerance, diabetes mellitus (DM), insulin resistance (IR), which are directly associated with the development of atherosclerosis⁽⁵⁾. HCV, in this context, seems to trigger complex mechanisms that lead to inflammation, steatosis, fibrosis and hepatocellular carcinoma (HCC)⁽⁶⁾.

Our study, published in 2012, evaluated patients with HCV without cirrhosis, with the hypothesis that IRS1 cell expression could be used as a marker of insulin resistance (IR) in HCV-infected patients without cirrhosis. The results of the study showed that the hepatitis C virus directly influences glycaemia⁽⁷⁾.

Another study, also from our group, evaluated IR in a sample of non-cirrhotic, non-diabetic, and treatment-naive HCVs. The findings of this study reinforce that the hepatitis C virus causes metabolic alterations⁽⁸⁾.

The liver is an essentially metabolic organ, controlling a series of reactions that culminate in the control of the protein-energy balance of the organism. It is not surprising, therefore, that liver disease has a direct influence on nutritional status. Liver acts as a regulator of glycaemia and in cirrhosis this function is impaired. There is a nocturnal decrease in glucose oxidation, an increase in the catabolism of lipids and proteins and, consequently, an increase in caloric protein malnutrition⁽⁹⁾.

While much research has been conducted with cirrhotic patients, few studies have been conducted to evaluate nutritional risk in chronic hepatitis C patients at earlier stages of disease progression. The deterioration of nutritional status seen in patients with cirrhosis is well known, but patients with chronic hepatitis C appear to exhibit more overweight and obesity⁽¹⁰⁾.

HCV infection is recognized to cause chronic immune stimulation, leading to an inflammatory response and production of cytokines. It is also believed that the chronic

inflammatory state of the virus in these patients can promote negative evolution of these patients and also increase cardiovascular risk. However, findings from other studies appear to be conflicting and highly heterogeneous⁽¹¹⁾. In addition to that, there are few findings on the evaluation of HCV patients without cirrhosis and treatment-naïve in order to analyze the direct influence of the virus. Therefore, the purpose of this study was to relate nutritional status and clinical outcome in the long-term for HCV-positive, non-cirrhotic, treatment-naïve patients with low metabolic risk.

METHODS:

A total of 101 outpatients, aged 30 to 60 years, with chronic HCV infection (confirmed by ELISA 3 and HCV-RNA PCR), were treated consecutively, regardless of levels of aminotransferases and genotype.

After counseling and signing the informed consent form, the patients underwent a clinical and nutritional evaluation and a collection of blood tests.

Patients with clinical, laboratory and/or pathological liver disease not associated with HCV were excluded, as well as patients with pancreatic disease, severe cardiovascular disease, and chronic renal failure on hemodialysis. Obese individuals (BMI over 30) were also excluded, as were those with current excessive alcohol consumption (above 40g/day), those with DM, and users of corticosteroids, other immunosuppressants or lipid-lowering drugs. Also excluded were those with current malignant disease, those with active opportunistic infections, and transplant recipients, as well as pregnant women, nursing mothers and athletes. Patients who did not continue to attend the hepatitis clinic were also excluded.

The nutritional assessment of patients was performed objectively and subjectively through anthropometry: Weight and height, BMI and Hand Grip Strength (HGS).

To measure the weight, a Flillizola® scale was used with capacity of 140 kg, duly calibrated. The height was measured by means of a stadiometer with an accuracy of 1mm, fixed on the scale, with the patient barefoot, in an orthostatic position.

The Body Mass Index was calculated, according to the formula proposed by the WHO Committee in 1985 ⁽¹²⁾, from the weight (in kg) divided by the square of the height in meters ($\text{Weight/Height}^2 - \text{kg/m}^2$).

The Hand Grip Strength (HGS) was measured by dynamometry. A Kratos® brand dynamometer with 100kgf capacity was used, with a reading clock with divisions of 1kgf and a maximum load pointer. Individuals were instructed on the use of the apparatus primarily using the dominant hand for familiarization. Then, with the non-dominant hand, the maneuver was performed to approximate the two rods located in the lower part of the apparatus, with the force exerted being shown on the indicators. Three measurements were taken from each patient, using the highest of the three. The reference cut-off used was proposed by Haverkort in 2012 ^(13,14).

The diagnosis of DM was established through two fasting glucose test results, according to the table below, as per WHO data. The dosages of fasting glycemia will be made through the enzymatic-colorimetric oxidase method (Modular P-Roche apparatus), both made in the attendance routine. Plasma glucose was determined by the enzymatic calorimetric oxidase method. Serum insulin will be determined by the electrochemiluminescence method ⁽¹⁵⁾. For the evaluation of HOMA-IR and HOMA- β , serum insulin in mU/ml was dosed after a 12-hour fast, using the electrochemiluminescence method to calculate the HOMA-IR index, using the formula: $\text{HOMA-IR} = \text{insulin (mU/mL)} \times \text{glycemia (mMol/L*)}/22.5$, used to estimate peripheral

resistance and HOMA- β index, through the formula $\text{HOMA-beta (\%)} = 20 \times (\text{mU/mL}) / (\text{glycemia (mMol/L} - 3.5))$, to evaluate the function of β -pancreatic cells, where $\text{glycemia mg/dL} = \text{glycemia (mMol/L)} \times 0.0555$ ⁽¹⁶⁾. A diagnosis of IR was considered when HOMA-IR was greater than 2.71. β -cell function was considered adequate when HOMA- β was $<100\%$. Table 4 shows how calculations will be performed to arrive at the abovementioned indexes⁽¹⁷⁾.

Cardiovascular risk was estimated through the calculation of ASCVD, an index that evaluates cardiovascular risk for 10 years in adults aged 40 to 79 years⁽¹⁸⁾.

The cirrhosis diagnosis was established by conventional methods (history, physical examination, ultrasonography, computed tomography, liver biopsy, or surgery with direct visualization of the liver).

Long-term follow-up of patients was performed retrospectively. Data recorded in medical records were used 8 years after their inclusion in the study. The follow-up of patients with indication of treatment was stopped at the time of initiation of treatment. Long-term clinical outcomes were hepatic (evolution to cirrhosis, decompensation and complications of cirrhosis) and cardiovascular events (cardiovascular risk and cardiovascular events), as well as liver transplant and death.

For descriptive analysis, absolute and relative frequencies were used for the categorical variables; mean and standard deviation for continuous variables. For inferential analysis, the Chi-Square or Fisher's exact test was used. The data were analyzed by the software SPSS 21.0 and the level of significance adopted will be 5%.

The study was approved by the HCPA Research and Graduate Group, number 07/291. Each patient was advised regarding the Free and Informed Consent Term, and they were only included after signing it. Patients diagnosed with malnutrition IR, MS, DM and/or dyslipidemia were referred for specialized treatment.

RESULTS

A total of 101 patients were evaluated, and 84 patients remained in clinical follow-up. The median (IQR) follow-up duration was 8.4 years. Of these, the mean age was 47 (\pm 8.05), 37 (43.5%) males, 58 (69%) genotype 1, 16 (19%) genotype 3, 5 (6%) of genotype 1a, 3 (3.6%) of genotype 2, 1 (1.2%) of genotype 1b and 1 (1.2%) of genotype 3a. The nutritional parameters obtained are shown in Table 1. 36 (42.9%) of the patients had IR and 3 (3.6%) patients had adequate cell secretion β .

39 (46.4%) patients were submitted to hepatitis C treatment. Of these, 2 had their treatment interrupted and 18 (24.4%) patients had sustained virological response (SVR). Long-term clinical outcomes were as follows: 16 (19%) patients developed cirrhosis, 8 (9.5%) had ascites, 1 (1.2%) encephalopathy, 1 (1.2%) spontaneous bacterial peritonitis, 2 (2.4%) hepatocellular carcinoma, and 3 (3.6%) gastrointestinal bleeding of varicose origin. No patient underwent a transplant and 4 (4.8%) died. Cardiovascular risk was assessed using the ASCVD score, and 36 (42.85%) patients had increased risk. Only 1 (1.2%) presented a cardiovascular event at follow-up. (Table 2).

There was no association between nutritional status due to BMI and HGS, and worse evolution, cirrhosis, DM, IR, ascites, encephalopathy, SBP, hepatocellular carcinoma, digestive hemorrhage, liver transplantation and long term death. There was no association between nutritional status and long-term cardiovascular risk.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population.

Variables	Results
Male / Female (%)	37 (43.5%) /47 (55.95%)
Age (average)	47 years (\pm 8.5)
HVC Genotypes	
Genotype 1	58 (69%)
Genotype 3	16 (19%)
Genotype 1a	5 (6%)
Genotype 2	3 (3,6%)
Genotype 1b	1 (1,2%)
Genotype 3a	1 (1.2%).
Nutritional parameters	
BMI malnutrition	1 (1.2%)
BMI eutrophy	36 (42.9)
BMI overweight	47 (55.9%)
HGS malnutrition	26 (31%)
IR (Homa IR)	36 (42.9%)
Adequate cell secretion β	10 (11.9%)
Serum cholesterol (mg/dL)	167,41 mg/dL (\pm 11,2)
Fating Gyceamia (mg/dL)	97,64 (\pm 3,8)
Abdominal circumference (cm)	92cm (\pm 7,3)

TABLE 2. Clinical outcomes found in the long-term.

Outcome	n (%)
Cirrhosis	16 (19%)
DM	18 (21.4%)
IR (Homa IR)	50 (59.5%)
Homa β (adequate secretion)	3 (3.6%)
Ascites	8 (9.5%)
Encephalopathy	1 (1.2%)
SBP	1 (1.2%)
Hepatocellular carcinoma	2 (2.4%)
Digestive bleeding	3 (3.6%)
Liver transplantation	0
HCV Treatment	39 (46.4%)
Cardiovascular risk - ASCVD	36 (42.85%)
Cardiovascular event	1 (1.2%)
SVR	18 (24.4%)
Death	4 (4.8%)

There was no association between nutritional status and hepatic and cardiovascular outcomes in patients with and without SVR (Table 3).

TABLE 3. Evolution of patients with and without SVR in relation to outcomes

Variables*	SVR	No SVR	p
Cirrhosis (n=16)	2 (12.5%)	14 (87.5%)	0,503
DM (n=18)	3 (16.66%)	15 (83.33%)	0,750
IR (n=50)	12 (24%)	38 (76%)	0,774
Ascites (n=8)	0	8 (100%)	0,192
SBP (n=1)	0	1 (100%)	1,000
Hepatocellular carcinoma (n = 2)	0	2 (100%)	1,000
Digestive bleeding (n = 3)	0	3 (100%)	1,000
Death (n=4)	0	4 (100%)	0,573

DISCUSSION

Caloric protein malnutrition of patients with HCV is associated with a worse evolution. Different methods usually find different prevalence of malnutrition, which attests to the difficulty of evaluating the nutritional status in liver disease ⁽⁹⁾. HGS is usually the best performing method in this respect ⁽¹⁴⁾.

In our group, Alvares-da-Silva and Silveira found malnutrition in 63% of cirrhotic outpatients, 88% of them Child-Pugh A, that is, with compensated disease ⁽¹⁹⁾. Assessing patients with cirrhosis due to C virus only, Gottschall et al.⁽²⁰⁾ also found a high prevalence of malnutrition in our setting. Another study, by the same authors, evaluating patients with chronic hepatitis C, including patients on antiviral treatment, found a high prevalence of malnutrition and decreased food intake ⁽²¹⁾.

Bruch and colleagues found prevalence of overweight/obesity considering the body mass index was 70.7%. However, 57.7% of men and 68.8% of women were considered malnourished according to hand grip strength ⁽¹⁰⁾.

In this study, the prevalence of malnutrition was higher when applied to HGS than other methods. Even so, in the sample studied, only 31% of the patients were malnourished according to the method. In the study by Gottschall et al, 79.4% of malnutrition was found in patients with chronic hepatitis C ⁽²⁰⁾. Perhaps the low prevalence of malnutrition in the study may justify the absence of a worse prognosis of these patients in the long term. On the other hand, obesity and chronic HCV infection itself may cause insulin resistance, which has been associated with impaired quality of life in these patients ⁽²²⁾. In this study, patients with obesity were not included. Michalczuk et al., however, assessed the prevalence of metabolic disorders in patients with hepatitis C with low metabolic risk, and found an increase in the prevalence of IR and DM in patients with viral infection ⁽⁸⁾. The treatment itself could influence the genesis of significant clinical outcomes, especially the use of interferon, part of conventional hepatitis C therapy up to 2013. Interferon alpha may lead to impaired glucose metabolism and could be a potential bias. Therefore, the population studied was initially treatment-naïve ⁽²³⁾. In the present study, we wanted to assess the direct ability of HCV to promote negative outcomes, which is why it includes patients with low metabolic risk and treatment-naïve subjects. In addition to that, it is discussed whether HCV, particularly genotype 3 virus, could still lead to an increased risk of DM and IR, which is suggested in some studies. Also, HCV genotype 3 is more associated with the genesis of hepatic steatosis ⁽²⁴⁾. In the present study, only slightly more than 20% of the patients were carriers of genotype 3, without a significant relationship with the clinical outcomes analyzed.

Oliveira et al. evaluated the cardiovascular risk of hepatitis C patients, showing that there is an altered inflammatory profile in this population, which correlates with a higher cardiovascular risk ⁽²⁵⁾. In fact, cardiovascular risk is increased in this population, as determined in an extensive study published in 2012 ⁽²⁶⁾. Risk assessment includes prognostic scores, such as the Framingham score and ASCVD. According to Chew KW et al, the ASCVD equation to estimate the 10-year CVD risk was not validated in populations infected with HCV ⁽²⁷⁾. Other methods may be employed, including mediastinum thickness via echography and coronary calcium index, but evaluation by prognostic scores has usually been suggested. A good part of the individuals included in this study had an increased cardiovascular risk, but only 1 patient had a cardiovascular event. The clinical follow-up of patients with long-term chronic hepatitis C as in this study in relation to liver outcomes is rarely seen in the literature review. Using the terms "Hepatitis C", "long-term follow-up", "LIVER DECOMPENSATION", "transplant" and "death" 55 articles were found. Regarding cardiovascular outcomes, the PubMed database search did not find any articles for comparison. After review, 5 articles assessed the long-term outcome of HCV patients.

Van der Meer et al., In 2016, evaluated 530 patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. The goal of the study was to evaluate SVR and long-term mortality of these patients. SVR was associated with improved quality of life and longer survival. Although the study presented a very significant n, it had some limitations, such as being retrospective, having the duration of the SVR segment shorter than the one without SVR, and a significant sample loss. In addition to that, researchers included patients with advanced fibrosis in the study population, which also makes it different from the present study ⁽²⁸⁾.

Another study, published by Martínez in 2015, evaluated 74 patients with chronic hepatitis C in the long term. Among the evaluated outcomes were mortality and HCV complications among treated and untreated patients. Treated patients had less progression of liver disease. Although the study presented sample size and sample loss similar to the present study, Martínez's study had an important selection bias ⁽²⁹⁾.

In 2015, Bruno et al. evaluated the influence of genetic polymorphisms of interferon on the evolution of 264 patients with chronic hepatitis C-compensated cirrhosis and found no difference. Although the study had a large sample size, it focused on an older topic, which had its importance when the treatment of hepatitis C was done with IFN, which no longer occurs, since the treatment of hepatitis C is now only conducted with oral medication ⁽³⁰⁾.

The study published by Huang in 2015 evaluated the presence of HCC, hepatic complications, death and liver transplantation as long-term outcomes of 880 patients with chronic hepatitis C. The study did not include cirrhotic patients and found a difference in long-term outcome of patients with more or less fibrosis (F3 vs F2). Although the study had a large sample size, it also had limitations, as it was a retrospective study, showing lack of information on alcohol consumption and on the number of patients who were treated without success ⁽³¹⁾.

Nakagawa in 2015 evaluated the long-term serum levels of IL-6 and adiponectin and HCC development of 325 patients with chronic hepatitis C. Among the findings, IL-6 and adiponectin were associated with higher mortality rates. Although it is an interesting study, it focuses only on HCC and showed limitations such as using solely the degree of fibrosis as an indicator of mortality, conducting biopsy in only a part of the sample, having a low number of non-liver related deaths due to having performed the study in tertiary hospital for liver disease ⁽³²⁾.

Finally, the present study evaluated a small but homogeneous population without cirrhosis, with low metabolic risk, and therefore more adequate to evaluate the evolution of the disease in relation to HCV in the long term. In addition to that, nutritional status was included as an important variable, contrary to other studies. The study found no relation between nutritional status, HCV and evaluated outcomes, but had limitations that deserve to be presented. During follow-up, some patients did not return to the hepatitis clinic, causing a sample loss of 16.8%. Another limitation to be considered was that the evaluation of clinical outcomes was done retrospectively. Also, the follow-up time of treated patients was censored at the time of initiation of treatment, causing a shorter follow-up time for patients who did not initiate treatment. Another limiting factor was not having the viral load information of the patients followed up, besides not having performed another nutritional evaluation after the follow-up period.

In conclusion, patients with HCV and low metabolic risk do not present negative long-term clinical evolution. Further studies on the subject are needed in patients with HCV, without metabolic risk.

REFERENCES

1. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, Reiss P, Thiebaut R, Weiland O, Yazdanpanah Y, Zeuzem S; ECC Jury. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol.* 2005 May;42(5):615-24.
2. Francisci D, Baldelli F, Papili R, Stagni G, Pauluzzi S. Prevalence of HBV, HDV and HCV hepatitis markers in HIV-positive patients. *Eur J Epidemiol.* 1995 Apr;11(2):123-6.
3. Wang, D'Souza LS, Jacobson IM, Hepatitis C – A clinical review. *Journal of medical virology*, 2016. Epub 2016/04/21.
4. Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology.* 2008 Jun;47(6):2127-33.
5. Romero-Gómez M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 Aug;98(8):605-15.
6. Pekow JR, Bhan AK, Zheng H, Chung RT. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer.* 2007 Jun 15;109(12):2490-6.
7. Kappel CR1, Kretzmann NA, Alvares-da-Silva MR. IRS1 Expression in Hepatic Tissue and Leukocytes in Chronic Hepatitis C Virus Infected Patients: A Comparative Study. *Int J Hepatol* 2012;2012:698905. doi: 10.1155/2012/698905. Epub 2012 Jul 5.
8. Michalczuk MT, Kappel CR, Birkhan O, Bragança AC, Alvares-da-Silva MR. HOMA-AD in Assessing Insulin Resistance in Lean Noncirrhotic HCV Outpatients. *Int J Hepatol.* 2012;2012:576584. doi: 10.1155/2012/576584. Epub 2012 Jul 16.

9. Alvares-da-Silva & Silveira. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; Feb;21(2):113-7.
10. Bruch JP, Álvares-DA-Silva MR, Alves BC, Dall'alba . Reduced hand grip strength in overweight and obese chronic hepatitis c patients. *Arq Gastroenterol.* 2016 Jan-Mar;53(1):31-5.
11. Anne-Claire Desbois, Patrice Cacoub, *World J Gastroenterol.* 2017 7 de março; 23 (9): 1697-1711.
12. WHO (World Health Organization). Energy and protein needs. Series of technical reports. Geneva: Switzerland, 1985; 724.
13. Haverkort EB1, Binnekade JM, de Haan RJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA. Handgrip strength by dynamometry does not identify malnutrition in individual preoperative outpatients. *Clin Nutr.* 2012 Oct;31(5):647-51.
- 14 Álvares-da-Silva & Silveira. Hand-grip strength or muscle mass in cirrhotic patients: Who is the best? *Nutrition* 2006; 22(2): 218-219.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017.
16. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 May;72(2):219-20.
17. Mathews D, Hosker JP, Rdenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.

18. Goff, DC et al. ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 129, S49–S73.
19. Álvares-da-Silva MR, Silveira TR. The study handgrip strength in sound candidate. Determination of reference values for the use of dynamometry. *GED Gastroenterol Endosc Dig.* 1998;17:203-6.
20. Gottschall CA, Álvares-da-Silva MR, Camargo AC, Burtett RM, Silveira TR. Nutritional assessment of patients with cirrhosis by hepatitis C virus: the application of indirect calorimetry. *Arq Gastroenterol.* 2004;41:220-4.
21. Gottschall CA, Nunes FJ, Aydos MED, Bragança AC et al. Contribution of dynamometry and the Royal Free Hospital global assessment to the nutritional assessment of patients with chronic liver diseases. *Rev Chil Nutr Vol.* 39, N° 4, Diciembre 2012, pp.: 152-158.
22. Silva LD, Bering T, Rocha GA. The impact of nutrition on quality of life of patients with hepatitis C. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017 Sep;20(5):420-425.
23. Park SK, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Change of insulin sensitivity in hepatitis C patients with normal insulin sensitivity: a 5-year prospective follow-up study variation of insulin sensitivity in HCV patients. *Intern Med J.* 2010 Jul; 40 (7): 503-11.
24. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, DayCP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004; 126:586-597.
25. Oliveira CP, Kappel CR, Siqueira ER, et al. Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *Int J Cardiol* 2013 Apr 5;164(2):221-6

26. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012 Apr;221(2):496-502.
- 27 Chew KW, Bhattacharya D, Horwich TB, et al. Performance of the Pooled Cohort atherosclerotic cardiovascular disease risk score in hepatitis C virus-infected persons.
- 28 Van der Meer AJ1, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S95-S108.
29. Martínez-Macías RF, Cordero-Pérez P, Juárez-Rodríguez AO, et al. Interferon-based therapy delays .but metabolic comorbidity accelerates progression of chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2015 Jan-Feb;14(1):36-45.
30. Bruno S, Thompson AJ, Critelli R, et al. Interferon lambda-3 is not associated with clinical outcome in patients with HCV-induced compensated cirrhosis: a long-term cohort study. *Antiviral Res*. 2015 Jan; 113:27-32. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.11.002. Epub 2014 Nov 11.
31. Huang Y1, de Boer WB, Adams LA, et al. Clinical outcomes of chronic hepatitis C patients related to baseline liver fibrosis stage: a hospital-based linkage study. *Intern Med J*. 2015 Jan;45(1):48-54. doi: 10.1111/imj.12626.
32. Nakagawa H1, Fujiwara N, Tateishi R, et al. Impact of serum levels of interleukin-6 and adiponectin on all-cause, liver-related, and liver-unrelated mortality in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;30(2):379-88.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A influência da hepatite C sobre distúrbios metabólicos está bem determinada. Estudos que comparam a prevalência de resistência insulínica, diabetes melito e anormalidades lipídicas em indivíduos infectados ou não pelo vírus são claros em relação a isso. Além disso, essa relação causal persiste mesmo quando se compara o vírus da hepatite C com outros agentes virais, como o vírus da hepatite B. Sabe-se, ainda, que a evolução clínica no curso da história natural da doença é mais rápida em pacientes com HCV e distúrbios metabólicos. De igual forma, pacientes com HCV têm maior risco cardiovascular que indivíduos controle não infectados. Nos últimos anos vários estudos foram publicados acerca da hepatite C, a maior parte deles dedicados ao estupendo avanço terapêutico alcançado nesta infecção viral. Os estudos foram se tornando cada vez mais frequentes e mais curtos, uma vez que o tratamento desde a era interferon até agora, foram se tornando mais curtos e mais eficazes. Nada mais de esperar até 72 semanas pelo término do tratamento e outras 24 semanas para atestar a resolução da infecção viral. Agora, 12 semanas de tratamento e 4 de acompanhamento são suficientes para mostrar que o vírus foi erradicado em determinado indivíduo. A busca pela rapidez traduz-se no fato de que poucos estudos avaliam a evolução de pacientes com hepatite C a longo prazo. Como mencionado na discussão, apenas 55 artigos foram encontrados em uma primeira busca na base PubMed, e uma subsequente revisão, excluindo os muitos estudos que avaliaram a evolução a longo prazo de pacientes com HCV após o transplante hepático ou renal, deixou apenas 5 estudos para comparação. Nenhum deles incluiu o estado nutricional como variável, e tampouco o desfecho cardiovascular foi avaliado nesses estudos. Nenhum desses estudos procurou limitar a sua amostra a pacientes HCV não obesos e com baixo risco metabólico. Isso deixa margem para discutirmos se a presença pura e simples do HCV é capaz de a longo prazo induzir desfechos negativos hepáticos e cardiovasculares, ou se os efeitos virais são sinérgicos a alterações metabólicas que o próprio vírus induz. O presente estudo tem várias limitações, por certo, e não tem como responder a esta questão crucial, mas é capaz de levantar esta dúvida e estabelecer que a questão segue em aberto na literatura, o que não é pouco se tratando de um vírus tão pesquisado desde a década de 80 do século passado.

9 CONCLUSÃO

Pacientes com HCV e baixo risco nutricional e metabólico não apresentam evolução clínica negativa a longo prazo, quando considerados desfechos hepáticos e cardiovasculares.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang LS, D'Souza LS, Jacobson IM. Hepatitis C- A clinical review. *Jornal of medical virology*. 2016. Epub 2016/4/21.
2. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterology clinics of North of America*. 2015;44(4):717-34. Epub 2015/11/26.
3. Wang, D'Souza LS, Jacobson IM, Hepatitis C – A clinical review. *Journal of medical virology*, 2016. Epub 2016/04/21.
4. Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2127-33.
5. Romero-Gómez M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006 Aug;98(8):605-15.
6. Pekow JR, Bhan AK, Zheng H, Chung RT. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer*. 2007 Jun 15;109(12):2490-6.
7. Prince AM, Grady GF, Hazzi C, et al. Long-Incubation Post-Transfusion Hepatitis without Serological Evidence of Exposure to Hepatitis B Virus. *Lancet*. 1974;2(7875):241-6.
8. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of Cdna Clone Derived from a Blood-Borne Non-a, Non-B Viral-Hepatitis Genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
9. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, et al. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 (10):833-8. Epub 2016/08/16.

10. BRASIL. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. In: Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde –Departamento de DST AeHV, editor.2015.
11. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.2015.
12. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C vírus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27. Epub 2013/10/12.
13. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, et al. Geographic distribution of hepatitis C vírus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*.2005;38(1):41-9.
14. Friedman, SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655-69.
15. Sherlock S, Dooley S. Doenças do Fígado e do Sistema Biliar. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2004.599p.
16. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology*. 2010;51(2):585-94. Epub 2010/27.
17. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-5. Epub 1981/09/01.
18. Batts KP. Acute and chronic hepatic allograft rejection: pathology and classification. *Liver Transpl Surg*.1999;5(4 Suppl 1):S21-9.Epub 1999/08/04.
19. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*. 1991;13(3):372-4. Epub 1991/11/01.

20. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
21. Ishak K, Baptista A, Biachi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995;22(6):696-9. Epub 1995/06/01.
22. Petta S, Grimaudo S, Marco VD, et al. Association of vitamin D serum levels and its common genetic determinants, with severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat*. 2013;20(7):486-93.
23. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikhit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136 (5): E359-86. Epub 2014/09/16.
24. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401. Epub 2009/08/18.
25. Donnelly RP, Dicknsheets H, O'Brien TmdaR. Interferon-lambda and therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Trends Immunol*. 2011;32(9):443-50.
26. Gotte M, Feld JJ. Direct-acting antiviral agentes for hepatitis C: structural and mechanistic insights. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;13(6):338-51. Epub 2016/05/06.
27. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. Geneva 2016.
28. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, et al. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol*. 2015: Apr;62(1Suppl):S87-99. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.006.

29. Dore GJ, Ward J, Thusz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:1-4. Epub 2014/04/10.
30. Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology.* 2008 Jun;47(6):2127-33.
31. Romero-Gómez M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 Aug;98(8):605-15.
32. Pekow JR, Bhan AK, Zheng H, Chung RT. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer.* 2007 Jun 15;109(12):2490-6.
33. Machida K, Cheng KT, Lai CK, Jeng KS, Sung VM, Lai MM. Hepatitis C virus triggers mitochondrial permeability transition with production of reactive oxygen species, leading to DNA damage and STAT3 activation. *J Virol.* 2006 Jul;80(14):7199-207.
34. Dharancy S, Malapel M, Perlemuter G, et al. Impaired expression of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2005 Feb;128(2):334-42.
35. Haluzík M, Parízková J, Haluzík MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res.* 2004;53(2):123-9.
36. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol.* 2004 Nov;165(5):1499-508.

37. Gholam PM, Domingo AF. Mechanisms of glucose intolerance in patients with chronic hepatitis C: implications for treatment. *Curr Infect Dis Rep.* 2007 Mar;9(2):110-5.
38. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology.* 1999 Apr;29(4):1215-9.
39. Castéra L, Hézode C, Roudot-Thoraval F, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut.* 2003 Feb;52(2):288-92.
40. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut.* 2006 Jan;55(1):123-30.
41. Kappel CR, Kretzmann NA, Álvares-da-Silva MR. IRS1 Expression in Hepatic Tissue and Leukocytes in Chronic Hepatitis C Virus Infected Patients: A Comparative Study. *Int J Hepatol* 2012; 2012:698905.doi:10.1155/2012/698905. Epub 2012 Jul 5.
42. Michalczuk MT, Kappel CR, Birkhan O, Bragança AC, Álvares-da-Silva MR. HOMA-AD in Assessing Insulin Resistance in Lean Noncirrhotic HCV Outpatients. *Int J Hepatol.* 2012;2012:576584.doi:10.1155/2012/576584. Epub 2012 Jul 16.
43. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology.* 2001 Jun;33(6):1358-64.

44. Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG, Montoya MI, Teklehaimanot S, Akhtar AJ. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III].
45. Gottschall CA, Nunes FJ, Aydos MED, Bragança AC et al. Contribution of dynamometry and the Royal Free Hospital global assessment to the nutritional assessment of patients with chronic liver diseases. *Rev Chil Nutr* Vol. 39, N° 4, Diciembre 2012, pp.: 152-158.
46. Álvares-da-Silva MR, Silveira TR. O estudo da força do aperto da mão não-dominante em indivíduos sadios. Determinação dos valores de referência para o uso da dinamometria. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 1998;17:203-6.
47. Gottschall CA, Álvares-da-Silva MR, Camargo AC, Burtett RM, Silveira TR. Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C: a aplicação da calorimetria indireta. *Arq Gastroenterol*. 2004;41:220-4.
48. Alvares-da-Silva & Silveira. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; Feb;21(2):113-7.
49. Bruch JP, Álvares-DA-Silva MR, Alves BC, Dall'alba . Reduced hand grip strength in overweight and obese chronic hepatitis c patients. *Arq Gastroenterol*. 2016 Jan-Mar;53(1):31-5.
50. Desbois A, Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. *World J Gastroenterol*. 2017 7 de março; 23 (9): 1697-1711.
51. Petta S, Maida M, Macaluso FS et al. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):145-155.e4; quiz e15-6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.007. Epub 2015 Sep 18.

52. Van der Meer AJ1, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(1 Suppl):S95-S108.
53. Martínez-Macías RF, Cordero-Pérez P, Juárez-Rodríguez AO, et al. Interferon-based therapy delays .but metabolic comorbidity accelerates progression of chronic hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2015 Jan-Feb;14(1):36-45.
54. Bruno S, Thompson AJ, Critelli R, et al. Interferon lambda-3 is not associated with clinical outcome in patients with HCV-induced compensated cirrhosis: a long-term cohort study. *Antiviral Res.* 2015 Jan; 113:27-32. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.11.002. Epub 2014 Nov 11.
55. Huang Y1, de Boer WB, Adams LA, et al. Clinical outcomes of chronic hepatitis C patients related to baseline liver fibrosis stage: a hospital-based linkage study. *Intern Med J.* 2015 Jan;45(1):48-54. doi: 10.1111/imj.12626.
56. Nakagawa H1, Fujiwara N, Tateishi R, et al. Impact of serum levels of interleukin-6 and adiponectin on all-cause, liver-related, and liver-unrelated mortality in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;30(2):379-88.

10 ANEXOS

ANEXO 1: AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL:

Avaliação subjetiva global do estado nutricional

(Selecione a categoria apropriada com um X ou entre com valor numérico onde indicado por '#')

A. História

1. Alteração no peso

Perda total nos últimos 6 meses: total = # _____ kg; % perda = # _____

Alteração nas últimas duas semanas: _____ aumento _____ sem alteração _____ diminuição.

2. Alteração na ingestão alimentar

_____ sem alteração

_____ alterada _____ duração = # _____ semanas.

_____ tipo: _____ dieta sólida sub-ótima _____ dieta líquida completa _____ líquidos hipocalóricos _____ inanição.

3. Sintomas gastrintestinais (que persistam por > 2 semanas)

_____ nenhum _____ náusea _____ vômitos _____ diarreia _____ anorexia.

4. Capacidade funcional

_____ sem disfunção (capacidade completa)

_____ disfunção _____ duração = # _____ semanas.

_____ tipo: _____ trabalho sub-ótimo _____ ambulatorio _____ acamado.

5. Doença e sua relação com necessidades nutricionais

Diagnóstico _____ primário

(especificar) _____

Demanda metabólica (stress): _____ sem stress _____ baixo stress _____ stress moderado _____ stress elevado.

B. Exame Físico (para cada categoria, especificar: 0 = normal, 1+ = leve, 2+ = moderada, 3+ = grave).

_____ perda de gordura subcutânea (tríceps, tórax)

_____ perda muscular (quadríceps, deltóide)

_____ edema tornozelo

_____ edema sacral

_____ ascite

C. Avaliação subjetiva global (selecione uma)

_____ A = bem nutrido

_____ B = moderadamente (ou suspeita de ser) desnutrido

_____ C = gravemente desnutrido

FIGURA 1 – Avaliação subjetiva global segundo DETSKY et al.⁽¹⁸⁾

ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Grupo HCV

Projetos de Pesquisa – G.P.P.G: 07-291, 07-405, 07-406, 07-407, 07-408, 07-467, 07-468, 07-529

Ficha# _____

Paciente: _____

Investigadores responsáveis: Alexandre de Araujo / Ana Carolina Costa Bragança / Ana Maria Sandri / Camila Ripoll Kappel / Leonardo Pérez Zeni / Matheus Truccolo Michalczuk / Stela Maria Mota / Prof.Dr.Mário Reis Álvares-da-Silva.

OBJETIVOS

Convidamos o(a) senhor(a) para participar de um projeto de pesquisa, do qual fazem parte vários sub-projetos. O principal objetivo deste projeto é comparar diversas condições clínicas de pacientes infectados pelos vírus da hepatite C (HCV) e da imunodeficiência humana (HIV) com pacientes infectados apenas por HCV (como o sr(a)), apenas por HIV e com pessoas sem infecção por esses vírus. Os pacientes infectados por HCV e/ou HIV não poderão estar em tratamento ou ter tido tratamento prévio. Serão avaliados o estado nutricional, a prevalência (frequência) de resistência insulínica e síndrome metabólica, presença de substâncias no sangue que indicam inflamação, alterações oculares, presença no fígado e no sangue de substâncias específicas que indicam a resistência à insulina e apoptose (tipo de morte celular). A avaliação desses fatores pode ser muito importante para melhorar, futuramente, o tratamento dos pacientes com as condições supracitadas, diminuir custos hospitalares e melhorar a evolução clínica dos pacientes.

PROCEDIMENTOS

As consultas médicas e exames feitos na rotina habitual de atendimento do seu ambulatório, para manejo de sua hepatite C continuarão os mesmos. Pedimos a sua permissão para a utilização destas informações no estudo em questão, sendo que só utilizaremos os resultados dos exames, seu nome permanecerá confidencial. Além dos exames habituais, o(a) senhor(a) será submetido(a) a uma avaliação nutricional e uma avaliação oftalmológica. Também será necessária uma coleta adicional de sangue para dosagem de adipocinas e endocanabinóides (substâncias que indicam a resistência à insulina), CK-18 (Indicativa de apoptose), hepcidina (substância que indica lesão hepática). Também aproveitaremos o material retirado na biópsia do fígado (exame realizado na sua rotina) para proceder a avaliação tecidual de IRS-1 e IRS-2 (também substâncias utilizadas para indicar a resistência à insulina).

RISCOS

A avaliação nutricional não traz riscos. Há riscos decorrentes da coleta de sangue em veia periférica – mancha roxa no local e leve dor. O exame oftalmológico utiliza colírio que dilata a pupila, podendo provocar borramento da visão durante algumas horas (4 a 6 horas).

BENEFÍCIOS

A avaliação das características já mencionadas poderá trazer informações importantes sobre as modificações no organismo trazidas pelos vírus HCV e HIV, ajudando para que possamos utilizar métodos de diagnóstico menos agressivos, otimizar o tratamento e melhorar o prognóstico dos pacientes. Não haverá nenhum custo extra para o(a) senhor(a).

G P P G - Recebido

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA

07.10.6.1203
w 07405

21 MAIO 2008

Por: _____

Nº 07405

CONFIDENCIALIDADE

As informações geradas por esta pesquisa farão parte do seu prontuário hospitalar. Aquelas informações que não constarem no seu prontuário serão mantidas no arquivo dos pesquisadores e identificadas apenas por um número. Os resultados desse estudo poderão ser publicados em uma revista ou livro texto da área médica com a finalidade de ensino, porém seu nome não será divulgado.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O(a) senhor(a) poderá solicitar mais informações a respeito do estudo a qualquer momento. No caso de qualquer dúvida relacionada a esse estudo o contato poderá ser feito com Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva através do telefone (51) 9965-2322. Ou pessoalmente no Ambulatório GHI, na Zona 15 do HCPA, segundas-feiras, das 16-20 horas. O(a) senhor(a) será informado(a) sobre novas descobertas que possam influenciar a continuidade da sua participação na pesquisa.

RECUSA OU ABANDONO DO ESTUDO

O(a) senhor(a) está livre a recusar-se de participar ou abandonar o referido projeto, em qualquer momento. Este fato não irá interferir, em absoluto, no seu atendimento habitual no seu ambulatório de origem.

Eu, _____, fui informado(a) dos objetivos e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada, conforme especificados no termo de consentimento. Recebi informações específicas sobre os procedimentos aos quais serei submetido(a), bem como da utilização de material biológico para estudo. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa durante o andamento da mesma.

O pesquisador _____ certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Fui informado(a) que todos os custos relacionados a exames diagnósticos e tratamento médico serão cobertos por verbas próprias do Projeto de Pesquisa.

Declaro ser de livre vontade minha participação nesta pesquisa.

Porto Alegre, _____ de _____ de 200__

Assinatura dos participantes:

PACIENTE _____

TESTEMUNHA (nos casos especiais) _____

INVESTIGADOR _____

COORDENADOR DO PROJETO _____

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA

02.10.2008
ML 07405