

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA – FAMED
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA E
HEPATOLOGIA**

**IMPACTO DA RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA NOS PARÂMETROS
DE GLICOSE EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA TRATADOS
COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA**

FÁBIA BENETTI

Tese de Doutorado

PORTO ALEGRE, BRASIL

2022

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

IMPACTO DA RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA NOS PARÂMETROS
DE GLICOSE EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA TRATADOS
COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA

FÁBIA BENETTI

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Cheinquer

Coorientador: Prof. Dr. Alexandre de Araújo

PORTO ALEGRE, BRASIL

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Benetti, Fábيا

IMPACTO DA RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA NOS
PARÂMETROS DE GLICOSE EM PACIENTES COM HEPATITE C
CRÔNICA TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA /
Fábيا Benetti. -- 2022.

101 f.

Orientador: Hugo Cheinquer.

Coorientador: Alexandre de Araújo.

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, 2022.

1. Hepatite C. 2. Resposta virológica sustentada.
3. Hemoglobina glicada. 4. Agentes antivirais de ação
direta. 5. Metabolismo da glicose. I. Cheinquer, Hugo,
orient. II. de Araújo, Alexandre, coorient. III.
Título.

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

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais Leonildo e Zelmira por serem o alicerce da minha existência, pelo incentivo constante, por me ensinarem a persistir e enfrentar qualquer obstáculo em prol da realização dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao grande mestre, meu orientador, Prof. Dr. Hugo Cheinquer pela confiança e oportunidade, pelo acolhimento em seu grupo de pesquisa, por ter compartilhado comigo um pouco de sua grandiosa experiência e conhecimentos sobre hepatologia, acrescentando imensamente na minha vida. Obrigada pelo apoio, pela incansável ajuda durante toda essa trajetória. Por ser este modelo profissional de dedicação com os pacientes e busca constante pelo conhecimento. Possuidor de uma capacidade única de cativar pessoas. Foi uma honra conviver contigo durante este período. Levarei para a vida todos os seus ensinamentos! Tens sempre meu carinho e minha admiração.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Alexandre de Araújo minha gratidão por todo seu auxílio, pela sua paciência, persistência, pelos ensinamentos, incentivo, apoio constante. Pelo profissional inspirador que és, humano, dedicado, possuidor de com grande espírito educador. Pelo exemplo de doação profissional. Gratidão pelo tempo dedicado a realização deste trabalho. Por ser um guia, um solucionador de muitas das minhas aflições durante toda minha caminhada no doutorado.

AGRADECIMENTOS

As minhas amadas irmãs Quéli e Flávia, obrigada pelo apoio, incentivos constantes. Obrigada por rirem e chorarem comigo e por torcerem pelo meu sucesso, obrigada pela força, coragem que vocês me passam todos os dias, tornando a minha jornada mais leve e agradável. Agradeço por tê-las ao meu lado, são anjos, são asas que me permitem voar.

Ao meu companheiro de vida Rogério, minha gratidão pelo incentivo, apoio, carinho, cuidado. Obrigada por tudo que você me proporciona pela força, segurança e coragem para que eu possa seguir em busca dos meus sonhos. Obrigada por me amparar nos momentos de insegurança, por sonhar os meus sonhos comigo.

Aos meus queridos afilhados Natália, Francisco e Laís, obrigada por existirem na minha vida e serem motivo de constante alegria que me enche de entusiasmo e força para seguir a os estudos e o trabalho. Que minha trajetória possa lhes trazer no futuro uma inspiração de entusiasmo e dedicação pelos estudos.

A minha amiga/irmã Tais Soder por todo apoio psicológico, moral, intelectual, pelo incentivo nos momentos de desânimo, pelas caronas à rodoviária nas madrugadas frias e chuvosas para que eu pudesse pegar o transporte para ir à Porto Alegre para as aulas do doutorado. Você é luz nessa minha vida, você é um ser humano excepcional, uma pessoa única, cuja bondade me inspira todos os dias.

Ao meu colega e amigo Ítalo, meu companheiro de jornada nesses anos de estudos no doutorado. Obrigada pela amizade pelos ensinamentos sobre hepatologia, pelos saberes compartilhados. Sua amizade foi um presente que o doutorado me deu, desde o dia de nossa entrevista no PPG dividimos a orientação do Prof. Hugo, trabalhos, conselhos, aflições e alegrias. Obrigada por tudo!

Às amigas Dani, Leidi e Simone, pela amizade, carinho, incentivo, por sempre me apoiarem com abraços, diálogos, sorrisos, me auxiliando nesta conquista.

A Cristina Cheinquer por me auxiliar tantas vezes na confecção de resumos, pôsteres. Por apresentar este trabalho em congressos internacionais. Gratidão por sempre estar pronta à ajudar e contribuir para que fosse possível divulgarmos nosso estudo em vários lugares.

Obrigada à todos os professores do programa de pós-graduação em gastroenterologia e Hepatologia da UFRGS por todos os ensinamentos nesses anos de convivência, com certeza levarei comigo por toda a vida.

Obrigada à todos que de alguma forma contribuíram para que meu sonho se tornasse realidade.

SUMÁRIO

RESUMO	10
ABSTRACT	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
LISTA DE FIGURAS	13
LISTA DE TABELAS	13
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1 Agente Viral e sua Transmissão.....	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C.....	18
2.2.1 Prevalência no mundo.....	18
2.2.2 Prevalência da Hepatite C no Brasil	19
2.3 Manifestações Extra-Hepáticas do Vírus da Hepatite C	21
2.4 Alteração no Metabolismo da Glicose	22
2.4.1 Resistência à ação da insulina.....	22
2.4.2 Diabetes Mellitus Tipo 2.....	25
2.4.3 Critérios diagnóstico para diabetes	26
2.4.4 Resistência à Insulina em pacientes com hepatite C.....	28
2.4.5 Diabetes tipo 2 em pacientes em Hepatite C.....	30
2.4.6 Evidências do comportamento do metabolismo da glicose após término do tratamento com antivirais de ação direta	32
2.5 Tratamento da Hepatite C.....	36
3. JUSTIFICATIVA.....	37
4. QUESTÕES DE PESQUISA	38
5. HIPÓTESE.....	38
6. OBJETIVOS.....	38

6.1 Objetivo geral	38
6.1.1 Objetivos específicos	38
7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	39
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
ANEXO	66
ANEXO A- ARTIGO ORIGINAL DE REVISÃO EM PORTUGUÊS.....	67

RESUMO

Introdução: A eliminação do vírus da hepatite C (HCV) com antivirais de ação direta (DAAs) melhora a sobrevida e reduz o risco de progressão da doença para cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular. No entanto, o impacto da resposta virológica sustentada (RVS) em algumas manifestações extra-hepáticas, particularmente no que diz respeito ao pré-diabetes (PDM) e ao diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é ainda controverso. De fato, nem todo paciente que atinge RVS melhora os parâmetros glicêmicos e resta definir se existem características basais associadas a esse desfecho. **Objetivo:** avaliar parâmetros do metabolismo da glicose antes e após a RVS, bem como investigar a presença de características basais relacionadas à melhora do controle glicêmico. **Métodos:** Este estudo de coorte prospectivo incluiu pacientes com infecção pelo HCV tratados com DAAs entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017 no Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Os critérios de inclusão foram RVS após tratamento com DAA e acompanhamento por pelo menos 12 semanas após o término da terapia. Foram excluídos pacientes com cirrose descompensada, coinfeção por HIV e/ou HBV ou com qualquer modificação no manejo farmacológico de PDM ou DMT2. A hemoglobina glicada (HbA1c) foi analisada antes e após o tratamento em todos os pacientes. Os subgrupos foram estratificados por cirrose, genótipo do HCV, índice de massa corporal (IMC), idade e presença ou ausência de PDM ou DMT2 antes do tratamento do HCV. O desfecho primário foi a alteração da homeostase glicêmica após a erradicação do HCV. Os desfechos secundários foram variáveis basais associadas à melhora do controle glicêmico. **Resultados:** Foram incluídos 207 pacientes, com média de idade de $60,6 \pm 10,7$ anos. Quarenta e oito por cento eram do sexo masculino. A cirrose foi encontrada em 56% dos pacientes, o genótipo mais prevalente foi o genótipo 1 (59,9%), seguido pelo G3 presente em 37,7% e G2 em 2,4% dos pesquisados. DMT2 ou PDM estava presente em 44% dos pacientes no pré-tratamento. Houve redução significativa da HbA1c após RVS (5,7, IQR 5,3-6,7 a 5,5, IQR 4,9-6,3, respectivamente, $p = 0,01$). As características basais associadas à melhora do controle glicêmico após RVS foram cirrose, genótipo 3 e idade < 60 anos. **Conclusões:** A eliminação do HCV foi associada a um melhor controle glicêmico após a erradicação do HCV com uso DAAs, principalmente em pacientes cirróticos, genótipo 3 e/ou com idade inferior a 60 anos.

Palavras-chave: Controle glicêmico; hepatite C crônica; resposta virológica sustentada; HbA1c

ABSTRACT

Background: Hepatitis C virus (HCV) clearance by direct acting antiviral (DAAs) improves survival and reduce risk of disease progression to cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma. However, impact of sustained virological response (SVR) on extra-hepatic manifestations is less certain, particularly in regards to pre-diabetes (PDM) or type 2 diabetes mellitus (T2DM). Indeed, not every patient that achieves SVR improves glycemic parameters and it remains to be defined if there are baseline characteristics associated with this outcome. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate parameters of glucose metabolism before and after SVR, as well as to investigate the presence of baseline characteristics related to improvement in glycemic control. **Methods:** This prospective cohort study included patients with chronic HCV infection treated with DAAs between January 2016 and December 2017 at the Viral Hepatitis Outpatient Clinic of Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil. Inclusion criteria were SVR to DAA therapy with follow up for at least 12 weeks after the end of therapy. Patients with decompensated cirrhosis, coinfection with HIV and/or HBV or with any modification on pharmacological management of pre-PDM or T2DM were excluded. Glycated hemoglobin (HbA1c) was analyzed before and after treatment in all patients. Subgroups were stratified by cirrhosis, HCV genotype, body mass index (BMI), age and presence or absence of baseline PDM or T2DM. Primary outcome was change at glycemic homeostasis after HCV eradication. Secondary outcomes were baseline variables associated with improvement of glucose control. **Results:** A total of 207 patients were included, with a mean age of 60.6 ± 10.7 years. Forty eight percent were males. Cirrhosis was found in 56% of patients, the most prevalent genotype was genotype 1 (59.9%), followed by G3 present in 37.7% and G2 in 2.4% of those surveyed. T2DM or PDM was present in 44% of patients pre-treatment. Overall, median HbA1c at baseline reduced significantly after SVR (5.7, IQR 5.3-6.7 to 5.5, IQR 4.9-6.3, respectively, $p=0.01$). Baseline characteristics associated with improved glycemic control after SVR were cirrhosis, genotype 3 and age < 60 years-old. **Conclusions:** HCV clearance was associated with better glycemic control after HCV eradication with DAA therapy, especially in cirrhotic patients, genotype 3 and/or under 60 years-old.

Keywords: Glycemic control; chronic hepatitis C; sustained virological response; HbA1c

LISTA DE ABREVIATURAS

AST - Aspartato Aminotransferase

CHC - Carcinoma Hepatoceular

DAAs - Antivirais de Ação Direta

DM - Diabetes Mellitus

DMT2- Diabetes melittus tipo 2

DMG - Diabetes gestacional

DSM-IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

GLUT4 - Transportador de glicose

GN - Glomerulonefrite

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1c - Hemoglobina glicada

HBV - Vírus da hepatite B

HCV - Vírus da Hepatite C

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HOMA - *Homeostasis Model Assessment*

IL-6 - Interleucina 6

IMC - Índice de Massa Corporal

IRS - *Insulin Receptor Substrate*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCDT - Protocolos clínicos de diretrizes terapêuticas

PDM - Pré-Diabete Mellitus

Peg-INF - Interferon peguilado

PI3q - fosfatidilinositol 3-quinase

RI - Resistência à insulina

RNA -Ácido ribonucléico

RVS - Resposta Viroológica Sustentada

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-Estrutura do vírus da Hepatite C.....	17
Figura 2-Taxa de detecção de casos de HCV segundo faixa etária e sexo no Brasil, 2020.	20
Figura 3-Ilustração do receptor de insulina, tipo tirosina-quinase.	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Manifestações extra-hepáticas mais frequentes em pacientes com Hepatite C	Erro! Indicador não definido.
Tabela 2- Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos.	28
Tabela 3- Artigos científicos publicados nos últimos 4 anos sobre o metabolismo da glicose em pacientes com HCV	32

1. INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma doença infectocontagiosa, transmitida por um vírus identificado em 1989 [1]. A hepatite C afeta aproximadamente 57 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que destas 1,2 milhões desconhecem o diagnóstico da infecção.[2] No Brasil segundo dados do Ministério da Saúde, no período de 1999 a 2020, foram diagnosticadas 262.815 pessoas com o HCV. Essa infecção é a principal causa de doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular e representa um grande desafio de saúde pública para o sistema único de saúde (SUS)[3].

A hepatite C é uma doença curável, mas frequentemente subdiagnosticada e associada a várias manifestações hepáticas e extra-hepáticas [4,5]. Dentre as manifestações extra-hepáticas podemos destacar crioglobulinemia mista [6], doença renal crônica [7], linfoma de células B, artrite reumatóide[8], porfiria cutânea tarda, líquen plano [9] síndrome de Sjögren[10], doenças cardiovasculares [11], depressão [12], lúpus eritematoso sistêmico [13] e diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)[14]. Segundo Younossi et al [15] as doenças extra-hepáticas mais incidentes entre os pacientes com hepatite C são depressão (25%) e a DMT2 (15%).

O HCV está associado a desregulação da homeostase da glicose, levando a resistência à insulina e ao aumento da incidência de pré-diabetes (PDM) e DMT2. Estudos recentes, especialmente um estudo retrospectivo realizado com 2.435 pacientes, confirmam a relação entre a infecção pelo HCV e o DMT2 [16,17]. Pacientes com HCV tem 4 vezes mais chances de desenvolver DMT2[16,18].

Vários mecanismos podem estar envolvidos na desregulação da homeostase da glicose relacionada ao HCV, como lesão hepática causada pela infecção viral ou um efeito direto da infecção pelo HCV nas vias de sinalização da secreção de insulina [19,20]. Esses fatores ativam uma série de sinalizações intracelulares que resultam em aumento de espécies reativas de oxigênio, estresse celular e desregulação metabólica.

Com o aumento do número de indivíduos diabéticos em nível mundial, por diversos fatores, dentre os quais destacamos aqui a infecção pelo vírus C, o rastreamento, monitoramento e controle laboratorial desta doença assume grande importância clínica e epidemiológica. O controle metabólico de pacientes com DM diagnosticado tem papel importante na prevenção do surgimento ou da progressão de suas complicações[21].

Para o diagnóstico do DM foi proposta, no ano de 2009, a utilização de hemoglobina glicada (HbA1c)[22], sendo esta uma fração da hemoglobina (Hb) produzida na presença de hiperglicemia e, assim, quanto mais elevadas as taxas de glicose livre no sangue, maior a proporção de HbA1c. O exame de HbA1c tem a vantagem de estimar a média da concentração de glicose no sangue nos últimos 60 a 90 dias, diferentemente da glicemia de jejum ou do teste de tolerância à glicose, que medem em momentos específicos[23].

Quanto ao tratamento da hepatite C, um novo cenário se apresenta com a utilização dos Agentes Antivirais de Ação Direta (DAAs), sendo que estes são eficazes para se atingir a resposta virológica sustentada (RVS) com menores efeitos colaterais, quando comparados aos tratamentos anteriores que utilizavam medicamentos como o interferon e ribavirina [24,25]

Como o uso dos DAAs é uma alternativa terapêutica relativamente recente, em nosso país, a investigação de como o HCV interage com outros processos metabólicos é um assunto de grande interesse para a comunidade de hepatologia em geral [28]. É amplamente reconhecido que a infecção pelo HCV está associada a vários distúrbios metabólicos incluindo a esteatose hepática e síndrome metabólica [4,28].

Efeitos da RVS com a utilização de DAAs já estão bem documentados na literatura relativos à redução do risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) [26,27] e redução da fibrose hepática [26]. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos dos DAAs sobre o controle glicêmico de pacientes com HCV. Os reais efeitos da RVS sobre o metabolismo da glicose estão ainda controversos.

Algumas evidências sugerem efeitos positivos e melhoras no controle glicêmico dos pacientes após tratamento antiviral, como descrito Hum et al, (2017)[16] que investigaram se a erradicação da infecção pelo HCV com DAAs estava associada ao melhor controle glicêmico em pacientes diabéticos. Participaram do estudo 2.435 pacientes, sendo constatado acentuada redução dos valores de hemoglobina glicada (HbA1C) após os pacientes terem atingido a RVS, bem como, observaram a redução significativa na necessidade de insulina após o tratamento.

Salomone et al., (2018)[29] realizaram um estudo prospectivo avaliando os efeitos do tratamento com DAAs em pacientes cirróticos não diabéticos que atingiram RVS, mas que apresentavam tolerância à glicose diminuída e resistência à insulina. O estudo incluiu 32 pacientes, com cirrose compensada. A erradicação do HCV levou a uma redução significativa da HbA1C e na resistência à insulina nos pacientes estudados. Os resultados

indicaram que a erradicação do HCV pode melhorar a tolerância à glicose de pacientes com HCV.

Já Andrade et al. (2018) [30], analisando 150 pacientes com HCV, dos quais 22 eram diabéticos e faziam uso de hipoglicemiantes orais, tratados com DAAs, que atingiram RVS após 12 semanas de tratamento, constataram que após RVS os pesquisados apresentaram aumento da glicose e da resistência à insulina.

Carvalho e Serejo (2018)[19] acompanharam 178 pacientes, destes 105 tratados com DAAs e 73 tratados com esquemas de medicamentos da era pré DAAs. Investigaram o comportamento do metabolismo de lipídios, glicose e ferro após a RVS. Como achados verificaram aumento significativo no colesterol total em ambos os grupos e redução significativa dos níveis de triglicérides. Nenhuma variação significativa no HDL, glicose de jejum e ferro foi observada em ambos os grupos após RVS.

Li et al. (2019)[31] pesquisaram 384 pacientes com HCV e DMT2 (192 não tratados, 192 tratados, com RVS ou falha do tratamento). Em pacientes com RVS, as trajetórias de HbA1c evoluíram em três fases: (a) até 6 meses pós-tratamento, HbA1c média diminuiu significativamente de 7,7% para 5,4% a cada 90 dias ($P < 0,001$); (b) 6-30 meses após RVS, a HbA1c recuperou a uma taxa de 1,5% a cada 90 dias ($P = 0,003$); e (c) de 30 meses em diante, a HbA1c estabilizou em um nível médio de 7,9. O tratamento bem sucedido do HCV entre pacientes com DMT2 reduz significativamente a HbA1c logo após o tratamento, mas essas diminuições não são sustentadas a longo prazo. Menos de três anos após a RVS, a HbA1c volta a níveis semelhantes aos de pacientes não tratados ou com falha de tratamento, e acima do recomendado para alvo terapêutico do DMT2.

Neste contexto, a presente tese de doutorado buscou avaliar uma coorte de indivíduos com infecção crônica pelo HCV que alcançaram RVS com DAAs em um centro terciário de referência na Região Sul do Brasil entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017, a fim de comparar a HbA1c antes e após a RVS e investigar a presença de características basais associadas às modificações dos parâmetros de glicose (Artigo 1) e também revisar a literatura científica sobre o comportamento do metabolismo da glicose em pacientes com hepatite C tratados com DAAs (Anexo A).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Agente Viral e sua Transmissão

O HCV é um vírus RNA, de gênero *Hepacivirus* e da família *Flaviviridae*, apresenta genoma em fita simples de polaridade positiva (Figura 1). A análise filogenética das sequências genômicas permitiu a identificação de 6 genótipos (1 a 6) que são subdivididos em grupos a, b, c.[32].

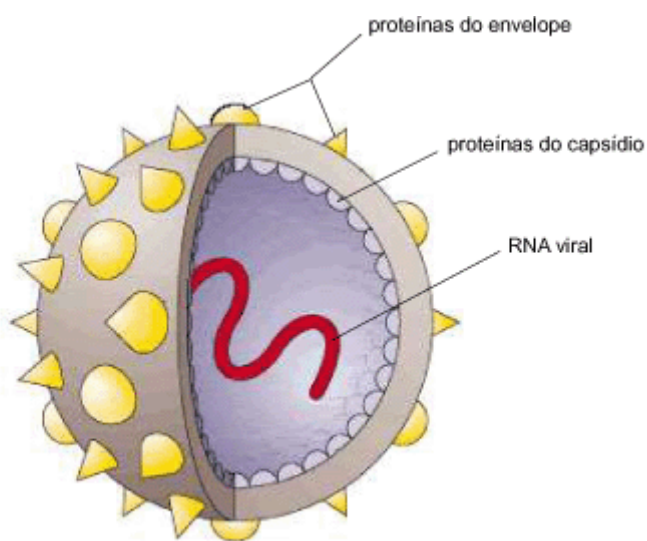


Figura 1-Estrutura do vírus da Hepatite C

Fonte: STRAUSS, 2001[32]

O genótipo mais prevalente no mundo, é o genótipo 1, sendo responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%)[33]. No Brasil, o mesmo cenário tem sido observado, com pequenas variações na proporção de prevalência desses genótipos. O genótipo 2 é frequente na região Centro-Oeste (11% dos casos), enquanto o genótipo 3 é mais comumente detectado na região Sul (43%)[34].

O tempo de incubação do HCV é muito variável, de um a 13 meses, com média de oito meses. Logo após a contaminação, a infecção viral pode ser determinada pelo marcador RNA-HCV, considerando que os anticorpos surgem apenas quatro a 20 semanas após o contágio. Aproximadamente 70% dos pacientes com hepatite C são anictéricos e evoluem

para cronicidade assintomáticos, sem terem conhecimento da presença do anti-HCV ou mesmo do aumento das enzimas hepáticas[32].

No Brasil a transmissão do HCV tem como fontes o uso de drogas injetáveis com compartilhamento de seringas, transfusões sanguíneas realizadas anteriormente ao ano de 1993, exposição sexual sem uso de preservativos, hemodiálise, transmissão vertical, transplante de órgãos, tatuagens, colocação de *piercing*, compartilhamento de objetos de uso pessoal (lâminas de barbear ou depilar), ou de instrumentos para pedicure/manicure contaminados [35,36].

Outra forma de contaminação é decorrente de acidente com agulhas e instrumentos cortantes, em profissionais de saúde, ao tratar enfermos contaminados pelo HCV. Estudos demonstram que as possibilidades de infecção pelo HCV nesses casos mostra-se inferior a 10%, sendo desejável determinar o RNA-HCV entre 15 e 30 dias após o acidente profissional. A detecção do vírus C, não indica necessariamente o início do tratamento, uma vez, em casos de hepatite C aguda, há eliminação espontânea do vírus, o que acontece em 20-25% dos casos[37]. Porém a partir da detecção há necessidade de seguimento contínuo, para melhor definição do prognóstico e tratamento antiviral [32].

A história natural do HCV é marcada pela evolução silenciosa: muitas vezes, a doença é diagnosticada décadas depois da infecção. Os sinais e sintomas são comuns às demais doenças parenquimatosas crônicas do fígado e costumam manifestar-se apenas em fases mais avançadas da doença [38]. Estas características também afetam negativamente o diagnóstico da infecção, contribuindo para os números de portadores assintomáticos em todo o mundo.

As hepatites virais são patologias que impactam a saúde pública mundial. Além da perda de qualidade de vida dos pacientes, seu tratamento envolve grande investimento do Sistema Único de Saúde, por isso a cada dia se mobilizam mais esforços para se aprimorar a promoção à saúde, a vigilância, a prevenção e o controle desses agravos[39].

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C

2.2.1 Prevalência no mundo

As últimas estimativas da infecção pelo vírus da hepatite C na população mundial, com base nos dados de 2015, mostraram que cerca de 57 milhões de pessoas em todo o mundo

são virêmicas, correspondendo a uma prevalência de 1%. O número apresentado é menor do que em estimativas anteriores, devido à redução da prevalência de infectados na China e África. Mesmo com a redução global da prevalência de HCV, alguns países mostraram um aumento de 10% ou mais desde 2007 como consequência da imigração de mão de obra de países endêmicos, infecções iatrogênicas e infecções entre usuários de drogas injetáveis que compartilham seringas [40].

A prevalência de HCV não é homogênea de acordo com a lista de economias de 2017 do Banco Mundial, sendo que metade dos 30 países responsáveis por 80% das infecções por HCV em todo o mundo estão no grupo de baixa e média renda. Fato preocupante, uma vez que, esses países apresentam fragilidades em seus sistemas de saúde, que podem comprometer o cumprimento das previsões estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e Nações Unidas que almejam uma redução significativa de 80% na incidência do HCV e 65% de redução na mortalidade relacionada ao vírus, bem como a erradicação da infecção até 2.030 [41,42].

2.2.2 Prevalência da Hepatite C no Brasil

O Brasil é um país grande em território e população, apresenta muitas diferenças demográficas, culturais e sociais. Por isso determinar a prevalência da hepatite C HCV não é uma tarefa fácil. Os estudos que determinam a prevalência do HCV, são escassos e geralmente abrangem mais registros envolvendo doadores de sangue[43].

Neste universo destaca-se o estudo de Pereira et al.(2013)[44] que avaliaram a prevalência e fatores de risco da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil, entre os anos de 2005 a 2009, contemplando todas as macrorregiões brasileiras, abrangendo uma amostra de 19.503 habitantes com idade entre 10 e 69 anos, representando indivíduos residentes em todas as 26 capitais estaduais e no Distrito Federal.

No Brasil, a prevalência ponderada geral de anticorpos para HCV foi de 1,38% (IC 95% 1,12%–1,64%) nas capitais das cinco macrorregiões (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste) e no Distrito Federal como um todo. A soropositividade variou de 0,68% no Nordeste a 2,10% no Norte. Em todas as macrorregiões estudadas, os adultos (20-69 anos) apresentaram maior prevalência de anticorpos HCV do que a faixa etária mais jovem. A maior prevalência em adultos foi na região Norte (3,22%; IC 95% 2,03%–4,41%). A prevalência atingiu o pico naqueles com idade ≥ 60 anos[44].

Dados do Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (2021)[3] de 1999 a 2020, descrevem que foram notificados no Brasil 262.815 casos confirmados de hepatite C, sendo 58,9% no Sudeste, 27,5% no Sul, 6,5% no Nordeste, 3,6% no Centro-Oeste e 3,5% no Norte. Observou-se um aumento das taxas de detecção a partir de 2015.

A taxa de detecção dos casos confirmados de hepatite C, em 2020, foi de 4,4 por 100 mil habitantes no país. Considerando as taxas segundo regiões, observa-se a maior taxa na região Sul (com 12,1 casos para cada 100 mil habitantes), seguida pelo Sudeste (4,5), Centro-Oeste (3,0), Norte (2,6) e Nordeste (1,1)[3].

Em 2020 o ranking das capitais com maiores taxas de detecção de HCV, apresentou nove capitais com taxas superiores à nacional (4,4 casos por 100 mil habitantes), sendo elas: Porto Alegre - RS (47,2 casos por 100 mil habitantes), seguida de Curitiba-PR (11,9), Boa Vista-RR (11,0), São Paulo-SP (9,6), Rio Branco-AC (8,5), Florianópolis-SC (8,3), Cuiabá-MT (6,0), Manaus-AM (5,4) e Porto Velho-RO (5,0). A menor taxa entre as capitais foi observada em Macapá-AP, com 0,8 caso para cada 100 mil habitantes[3].

Em relação à distribuição por sexo e idade, no ano de 2020, observou-se um leve predomínio no sexo feminino. A faixa etária acima de 60 anos de idade representou 22,0% do total de casos. A faixa etária de 55 a 59 anos foi a que apresentou a maior detecção de casos, chegando a uma taxa de 34,5 casos por 100 mil habitantes entre homens e 19,7 entre mulheres[3]. A Figura 2 representa a detecção de HCV conforme a idade e sexo no Brasil em 2020.

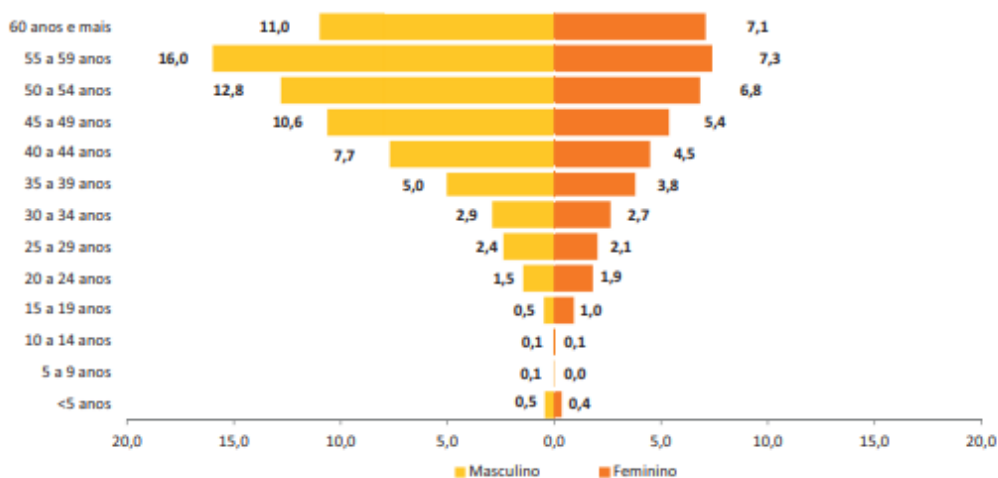


Figura 2-Taxa de detecção de casos de hepatite C segundo faixa etária e sexo no Brasil, 2020

Fonte: Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, 2021, pg.23[3].

2.3 Manifestações Extra-Hepáticas do Vírus da Hepatite C

Atualmente a hepatite C é reconhecida como uma doença sistêmica, afetando diversos órgãos e metabolismos do corpo, muitas vezes sendo diagnosticada por sinais e sintomas extra-hepáticos. A principal causa de mortalidade em pacientes infectados com HCV continua estando associada aos danos hepáticos relacionados com evolução para cirrose ou carcinoma hepatocelular [45,46]. No entanto, os pacientes infectados com HCV também apresentam um aumento da mortalidade devido às complicações extra-hepáticas (ou seja, cardiovasculares, doença renal, malignidade) [47–49].

As síndromes extra-hepáticas podem representar o primeiro sinal de infecção pelo HCV em alguns pacientes [50]. Várias dessas manifestações são comuns e bem descritas, enquanto outras são menos frequentes relacionadas a distúrbios autoimunes e linfoproliferativos como crioglobulinemia mista e linfomas [51,52].

Outra manifestação extra-hepática é a artralgia relatada em 40–80% dos pacientes com infecção por HCV [53]. Os pacientes acometidos apresentam dores articulares simétricas, comprometendo principalmente joelhos e mãos, sem deformidades. A síndrome sicca ocular e/ou bucal foi descrita por 20-30% dos pacientes HCV positivos [53], já a síndrome de Sjögren acomete em torno de 5% dos pacientes com hepatite C[54].

Eventos cardiovasculares adversos tais como acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, são também reconhecidos como comorbidades importantes em pacientes com infecção por HCV [55].

Pacientes com hepatite C crônica, podem apresentar manifestações renais, sendo as mais frequentes e graves a glomerulonefrite (GN) associada à vasculite crioglobulinêmica mista e GN do complexo imunológico do tipo glomerulonefrite membranoproliferativa. O envolvimento renal pode começar com uma apresentação de síndrome nefrítica e insuficiência renal aguda; entretanto, em mais de 50% dos pacientes pode haver apenas hematuria leve, microalbuminúria, proteinúria subnefrótica e insuficiência renal[56]

A infecção pelo HCV também parece afetar a cognição de pacientes e afeta negativamente a qualidade de vida dos mesmos. Navinés et al. [57] relataram uma prevalência geral de depressão de 18,2%, diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), em um grupo de 500

pacientes HCV-positivos. O HCV pode afetar diretamente o sistema nervoso central por meio de alterações na neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica com sintomas depressivos resultantes[58]

Distúrbios metabólicos como diabetes e resistência à insulina, dislipidemias, ocorrem com uma incidência aumentada em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C. [59].

A tabela abaixo resume as principais manifestações extra-hepáticas em pacientes com hepatite C[60].

Buscando aprofundar o estudo sobre o metabolismo da glicose e sua relação com o vírus da hepatite C, os tópicos a seguir descrevem uma síntese desse assunto para melhor entendimento de sua relação, mecanismos de ação e inter-relação com o vírus da hepatite C.

2.4 Alteração no Metabolismo da Glicose

2.4.1 Resistência à ação da insulina

A insulina foi descoberta em 1921, e a partir de então, muitas pesquisas foram desenvolvidas desvendando o papel deste importante hormônio no organismo, especialmente envolvendo a ação e a resistência à insulina. Trata-se de peptídeo com 51 aminoácidos produzido e secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas. Consiste em duas cadeias polipeptídicas, α e β , de 21 e 30 aminoácidos, respectivamente, que são conectados por pontes dissulfeto. A insulina se liga aos receptores da membrana plasmática nas células-alvo para orquestrar uma resposta anabólica integrada à disponibilidade de nutrientes[61]. A insulina afeta direta ou indiretamente a função de praticamente todos os tecidos do corpo, provocando uma variedade de respostas biológicas[62] (Figura 3).

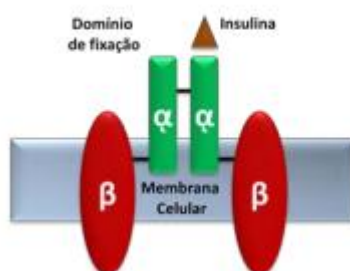


Figura 3-Ilustração do receptor de insulina, tipo tirosina-quinase. Notar subunidade α com extensão extracelular e subunidade β com extensão intracelular.

Fonte: Martins (2016).[63]

A insulina é a principal responsável pelo controle da captação, utilização e armazenamento de nutrientes celulares. Sua síntese é estimulada pelo aumento da glicose sanguínea após as refeições. A insulina aumenta a absorção da glicose do sangue, principalmente no músculo e tecido adiposo, onde promove sua conversão em glicogênio e triglicerídeos, respectivamente, ao mesmo tempo em que inibe sua degradação. Além disso a insulina tem papel na expressão de genes, síntese proteica, proliferação e diferenciação celular[62].

Esses tecidos desempenham papéis distintos na homeostase metabólica, necessitando de vias de transdução de sinal de insulina específicas. Por exemplo, no músculo esquelético, a insulina promove a utilização e armazenamento de glicose, aumentando o transporte de glicose e a síntese de glicogênio. No fígado, a insulina ativa a síntese de glicogênio, aumenta a expressão lipogênica e diminui a expressão gliconeogênica. No tecido adiposo branco, a insulina suprime a lipólise e aumenta o transporte de glicose e a lipogênese. Apesar desses diversos efeitos, os componentes proximais envolvidos na transdução do sinal da insulina são notavelmente semelhantes em todas as células responsivas à insulina[64].

A resistência a ação da insulina, foi reconhecida em 1930, desde as observações clássicas de Himsworth, em 1936[65]. O desenvolvimento de sensíveis e confiáveis métodos para quantificar a ação da insulina em 1970, trouxe avanços para o entendimento dos mecanismos envolvidos na RI, bem como, do conjunto de anormalidades metabólicas à ela associadas [66].

A RI pode ser caracterizada como a incapacidade do hormônio intermediar a entrada na glicose nos tecidos alvos. Como consequência, há um aumento significativo dos níveis de glicose sanguínea, proporcionando uma resposta inflamatória sistêmica que pode levar ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como DM2, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemias [64, 65].

Como a ação da insulina desempenha funções diferentes em diferentes tipos de células, a resistência à insulina tem diversas ramificações funcionais nos vários tecidos-alvo da insulina. A RI é caracterizada por alterações em vários níveis da via metabólica de ação da insulina, repercutindo em aumento simultâneo na produção endógena de glicose hepática e resultando em hiperglicemia crônica [67].

Neste processo, temos alterações em certas etapas na sinalização da insulina apresentando redução na concentração e atividade quinase do receptor de insulina, da

fosforilação de tirosina em IRS-1 e IRS-2 e redução da atividade de PI3q (proteína fosfatidilinositol 3-quinase). Entretanto a fosforilação de IRS-1 pode ser tanto em tirosina e subsequente fosforilação de PI3q como em resíduos de serina, onde algumas proteínas inflamatórias podem promover esta alteração e assim comprometer a atividade de PI3q e translocação do GLUT4 (transportador de glicose do tipo 4) para a membrana celular [68]

Outro fator que cabe destaque associado à RI é o processo inflamatório favorecido pela adiposidade. Esta relação entre inflamação e RI é descrita desde a década de 90, onde estudos demonstraram que adipócitos tratados com o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) apresentavam prejuízo na sinalização insulínica. Essa resposta foi associada, principalmente, com redução na transcrição de IRS-1 e do GLUT4 [68].

2.4.2 Diabetes Mellitus Tipo 2

O DMT2 caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose. O desenvolvimento da hiperglicemia no DMT2 ocorre concomitantemente com aumento das concentrações séricas do hormônio glucagon, resistência dos tecidos periféricos à insulina, aumento da produção hepática de glicose, aumento de lipólise e conseqüente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula β pancreática[69].

É causada por uma interação de fatores genéticos e ambientais. Geralmente, o DMT2 acomete indivíduos a partir da quarta década de vida, embora se descreva, em alguns países, aumento na sua incidência em crianças e jovens. Essa disfunção metabólica pode ser desenvolvida cada vez mais cedo, considerando-se a saúde materna precária, e o elevado ganho de peso, e as condições dietéticas da maioria das mulheres. O desenvolvimento fetal prejudicado afeta o estado de saúde em fases posteriores da vida, promovendo obesidade, resistência à insulina, DMT2 e complicações cardiovasculares[70]. Cerca de 65% dos pacientes diabéticos morrem de alguma forma de doença cardíaca[71].

A epidemia de DMT2 ainda está crescendo particularmente nos países em desenvolvimento com o aumento mundial da obesidade[17]. O DMT2 é responsável por mais de 90% dos pacientes com diabetes e leva a complicações microvasculares e macrovasculares que causam profundo sofrimento psicológico e físico e colocam uma enorme carga nos sistemas de saúde[6,17]. É uma doença que configura um dos maiores problemas de saúde pública mundiais [70].

O crescimento global da obesidade, sedentarismo e dietas com alta densidade energética resultou em um aumento sem precedentes no número de pacientes com DMT2. Em 2022, estimava-se que 537 milhões de adultos (20 -79 anos) vivem com diabetes, um em cada 10. Mais de 90% desses apresentam DMT2. A projeção de crescimento da diabetes a nível mundial é de 643 milhões até 2030 e 783 milhões até 2045[72].

A incidência e a prevalência de DM 2 variam de acordo com a região geográfica, com mais de 80% dos pacientes vivendo em países de baixa a média renda, mas a tendência geral é um aumento na prevalência de diabetes em todos os países desde 1980[73]. Outros 318 milhões de pessoas têm um estado pré-clínico de regulação da glicose prejudicada, mas a modificação do estilo de vida, farmacoterapia ou ambos podem reverter ou retardar o desenvolvimento de DMT2[74].

Na maioria das vezes, a doença é assintomática por longo período, sendo o diagnóstico realizado por exames laboratoriais de rotina ou manifestações das complicações crônicas. Os fatores de risco para DMT2 são: história familiar da doença, idade avançada, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes mellitus gestacional (DMG) e presença de componentes da síndrome metabólica, como hipertensão arterial sistêmica, esteatose hepática e dislipidemia. A circunferência abdominal aumentada, com acúmulo de gordura visceral, está associada ao risco de DMT2[75]. Este tecido adiposo acumulado produz citocinas pró-inflamatórias e gera resistência à insulina, envolvida na gênese do DMT2 e de suas comorbidades [75].

2.4.3 Critérios diagnóstico para pré-diabetes e diabetes mellitus

No diabetes geralmente são encontradas alterações fisiopatológicas antes que os valores glicêmicos atinjam níveis supranormais. A condição na qual os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM, denomina-se pré-diabetes[75].

O diagnóstico de Pré-DM ou DM é realizado por meio de exames laboratoriais como glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose e pela avaliação da HbA1c.

Segundo Nadelson e colaboradores[76] a HbA1c é o padrão ouro para a medição do controle glicêmico de longo alcance em pacientes com diabetes mellitus.

A dosagem da HbA1c oferece vantagens pois reflete os níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses, bem como sofre menor variabilidade dia a dia, não é dependente de jejum para a sua determinação. Trata-se de uma medida indireta que pode sofrer influência de algumas condições como anemias, hemoglobinopatias e uremia. Outros fatores, como idade e etnia, também podem interferir no resultado da HbA1c[77].

A HbA1c é um componente importante e amplamente utilizada para triagem, diagnóstico e monitoramento da hiperglicemia. Comparado com o teste oral de tolerância à glicose, que é o padrão ouro de diagnóstico[76], a medição dos níveis de HbA1c é rápida e conveniente e mostra efeitos mínimos de condições fisiológicas e farmacológicas[78]. Os níveis de HbA1c também refletem a progressão das lesões microvasculares diabéticas. Portanto, a HbA1c no diabetes mellitus tem sido amplamente estudada[79].

A confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos exames alterados, idealmente o mesmo exame alterado em segunda amostra de sangue, na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia[75].

Pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, devem ser submetidos à dosagem de glicemia ao acaso e independente do jejum, não havendo necessidade de confirmação por meio de segunda dosagem caso se verifique glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL. Os valores de normalidade para os respectivos exames, bem como os critérios diagnósticos para pré-diabetes e DM mais aceitos e adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), encontram-se descritos no quadro abaixo[74].

Tabela 1-Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.

Categoria	Jejum*	2 h após 75 g de glicose	Glicose ao acaso**	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	< 100	<140	-	<5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum.
Pré-diabetes ou Risco aumentado para DM	≥ 100 a < 126	≥ 140 a < 200		≥ 5,7 e < 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
Diabetes mellitus estabelecido	≥ 126 ≥ 200	≥ 200	Com sintomas inequívocos de hiperglicemia ***	≥ 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia***, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 h.

**Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

***Os sintomas clássicos do DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

Nota: o diagnóstico do DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019/2020[74].

2.4.4 Resistência à Insulina em pacientes com hepatite C

A RI é uma característica da infecção pelo HCV relatada em até 70% dos casos e está envolvida nas alterações do metabolismo da glicose e no desenvolvimento de DMT2 que é observada com maior prevalência em pacientes com infecção pelo HCV em comparação com indivíduos não infectados[80]. RI e DMT2 afetam negativamente a progressão da doença hepática relacionada ao HCV e as manifestações extra-hepáticas[60]. Lecube et al.

(2006)[81], forneceram a primeira evidência de que pacientes infectados pelo HCV não diabéticos têm maior resistência à insulina do que pacientes com outras doenças hepáticas crônicas em associação com a ativação do sistema TNF- α e altos níveis de IL-6.

As células produtoras de TNF- α , a maioria das quais derivadas da linhagem celular de macrófagos/células de Kupfer, estão aumentadas na infecção por HCV; e a ativação do TNF- α foi encontrada significativamente associada ao processo inflamatório. O TNF- α também tem um papel inibidor importante na via de sinalização da insulina e o mecanismo é mediado pela ativação de serina/treonina (Ser / Thr) quinases que provocam a fosforilação da proteína do substrato do receptor de insulina (IRS) e desacoplam-na dos efetores a montante e a jusante. O TNF- α induz a RI também por mecanismos indiretos, como o aumento da lipólise, levando ao aumento dos ácidos graxos livres séricos e regulando a expressão de vários genes de adipócitos que modulam a sensibilidade à insulina [82]. O papel do TNF- α na RI induzida pelo HCV é apoiado pela descoberta de que a administração de anticorpos anti-TNF- α restaurou a sensibilidade à insulina em um modelo de camundongo transgênico que expressou especificamente a proteína central do HCV no fígado[83].

No entanto níveis aumentados de TNF- α , também estão aumentados em outras doenças hepáticas crônicas e, portanto, não podem ser totalmente responsáveis pela associação entre HCV e RI. Por isso, os efeitos diretos das proteínas do HCV na sinalização da insulina também precisam ser considerados[82].

Alguns mecanismos moleculares fornecem possíveis explicações pelas quais a infecção pelo HCV pode aumentar o risco de desenvolvimento de DM ou piorar o controle glicêmico em pacientes com DM estabelecido. Por exemplo, as proteínas do HCV aumentam a fosforilação de serina e treonina do substrato 1 do receptor de insulina (IR1), o que contribui para a resistência à insulina [84,85]. Além disso, as proteínas do HCV aumentam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o fator de necrose tumoral- α , que aumentam a gliconeogênese e a deposição de lipídios no fígado[68,81].

Hui et al[86] em um estudo incluindo 260 indivíduos infectados com HCV, encontraram maior escore de RI medido pelo modelo homeostático de HOMA-IR, em pacientes com HCV que apresentavam graus mínimos ou inexistentes de fibrose hepática (F0 e F1), em comparação ao grupo controle, demonstrando que o vírus por si só, pode induzir RI, mesmo nos estágios iniciais da doença. Nesse estudo a RI esteve associada, de forma independente à progressão da fibrose hepática e também a menor resposta à terapêutica com interferon e ribavirina.

2.4.5 Diabetes tipo 2 em pacientes em Hepatite C

Tanto o DMT2 como a infecção crônica pelo vírus da hepatite C são duas epidemias crescentes a nível global, que representam desafios tanto para os clínicos como para os sistemas de saúde em termos de implicações diagnósticas, terapêuticas e econômicas [87,88].

A primeira descrição da associação entre HCV e DM foi feita por Allison et al. em 1994 [89] onde observaram que pacientes com HCV cirróticos apresentavam maior incidência de DMT2 do que pacientes com cirrose por outras causas. Um estudo subsequente de pacientes cirróticos confirmou que o DMT2 estava presente em 21% dos pacientes com cirrose por HCV, e em apenas 12% dos pacientes com cirrose por hepatite B (HBV)[90].

Em 1998, Cheinquer e colaboradores[91] investigaram a prevalência de DM em 209 pacientes com HCV atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS. Os autores verificaram que 12% (n=17) apresentaram DM associado ao HCV, sendo que destes 93% eram cirróticos. Concluíram que pacientes com HCV apresentam taxas significativamente maiores de DM em relação à população em geral.

Atualmente é amplamente reconhecido que a hepatite C está associada à resistência à insulina e DMT2, portanto pode ser considerada uma doença metabólica. Além das complicações bem descritas do diabetes, a RI na hepatite C prevê uma progressão mais rápida para fibrose avançada e cirrose que podem culminar em insuficiência hepática e CHC [88,92].

Debois e Cacoub (2017)[93] referem que o DMT2 relacionado ao HCV pode surgir de uma interação complexa entre RI, esteatose e processos inflamatórios. As anormalidades da glicose encontram-se associadas à fibrose hepática avançada. Em contrapartida, a progressão da fibrose até cirrose é condição bem conhecida capaz de induzir o comprometimento do metabolismo da glicose.

Estudos anteriores, onde os pacientes com hepatite C eram tratados com interferon, sugeriram que pacientes que atingiram RVS, apresentaram menor resistência a insulina[94,95]. Estudo conduzido por Brandman e colaboradores [96] com pacientes com hepatite C não diabéticos, verificaram melhora nos resultados no teste oral de tolerância à glicose dos pacientes, quando compararam o pré e o pós tratamento antiviral.

Um estudo de revisão da literatura conduzido por Antonelli et al. (2014)[68] analisaram 12 estudos epidemiológicos publicados no período de 1994 a 2012 e concluíram que há associação entre DMT2 e HCV. Os processos através dos quais o HCV está associado

à DM têm relação com efeitos virais diretos, RI, citocinas pró-inflamatórias, supressores de sinalização de citocinas e outros mecanismos imunomediados. Outros fatores, como síndrome metabólica e história familiar de diabetes, também parecem ser fatores de risco importantes para o desenvolvimento de diabetes. Poucos dados sobre a associação de HCV e DM1 foram relatados, e as descrições sobre a associação potencial entre DM1 e infecção aguda por HCV são ainda mais raros.

White, Ratziu, El-Serag, (2008)[97] realizaram uma revisão sistemática com meta-análise de 34 artigos objetivando verificar se a infecção pelo HCV aumenta o risco de DM em comparação com a população em geral e em outros subgrupos de doença hepática, incluindo a hepatite B. O tamanho da amostra entre os estudos foi amplamente variável, com o menor tamanho amostral de 217 e o maior com mais de 252.000 indivíduos. Os autores concluíram que há maior risco de DM em paciente com infecção por HCV e HBV em comparação com controles não infectados, sendo um achado reforçado pela consistência dos resultados de estudos prospectivos e retrospectivos.

Metha et al. (2003)[98] realizaram um estudo de coorte prospectivo nos Estados Unidos com 1.084 adultos com idades entre 44-65 anos, desses 548 pessoas desenvolveram DMT2 ao longo de 9 anos de acompanhamento, sendo a prevalência geral de HCV de 0,8%. Os pesquisadores constataram que pacientes que apresentaram HCV tinham 11 vezes maior probabilidade de desenvolverem DMT2 do que as pessoas não infectadas. Em conclusão constataram que o HCV aumenta o risco para DMT2.

Os autores Arase, Suzuki, e colaboradores [94] realizaram um estudo de coorte na população japonesa no qual 2.842 indivíduos infectados com HCV foram tratados com monoterapia (interferon), ou associação de interferon e ribavirina. Nessa pesquisa eles objetivaram avaliar a incidência de fatores preditivos para a DMT2 após o término da terapia antiviral. O período de seguimento do estudo foi de 6,4 anos, e constataram que a incidência anual de DMT2 em pacientes com HCV foi de 0,8% a 1,0%, bem como, concluíram que a RVS causa uma redução de dois terços do desenvolvimento de DMT2 em pacientes com HCV positivos tratados com interferon.

2.4.6 Evidências do comportamento do metabolismo da glicose após término do tratamento com antivirais de ação direta

Sobre este aspecto, muitos autores compartilham os resultados de estudos envolvendo o comportamento de valores dos marcadores do metabolismo da glicose após erradicação do vírus da hepatite C, como pode ser verificado na Tabela 2.

Os estudos foram obtidos por busca realizada no PubMed, utilizando os seguintes termos: “*hepatitis C*” and “*direct-acting antiviral*” and “*blood glucose*” and “*diabetes*”. Nesta busca foram encontrados 17 estudos, dos quais 10 foram selecionados, considerando publicações dos últimos 4 anos.

Tabela 2-Artigos científicos publicados entre 2017 e 2021 relacionados ao metabolismo da glicose em pacientes com HCV submetidos ao tratamento com DAAs.

Ano de publicação	Autores	Casística e desenho	Resultados e conclusões
2017[28]	Stine, et al.	Estudo de coorte retrospectivo com 175 pacientes com HCV	80,8% dos pacientes com HCV possuíam o genótipo 1, 97,8% dos pacientes atingiram RVS. 18,5% (n=31) eram diabéticos, 76,9% eram homens e 61,5% cirróticos. Não houve diferença significativa nos valores de HbA1c pré-tratamento (7,36 mg/dL, IC 95% 6,55-8,16) e pós-tratamento (7,11 mg/dL, IC 95% 6,34-7,88, p = 0,268). (**)
2018[99]	Adinolfi, et al.	Estudo prospectivo de caso-controle com 133 pacientes HCV.	76,5% dos pacientes com RVS mostraram melhora da RI, dos quais 41,2% normalizaram a RI. Uma redução no HOMA - IR em $2,42 \pm 1,85$ foi demonstrada ($p < 0,001$). Os autores concluíram que a erradicação do HCV reverte a RI e melhora o controle glicêmico dos pacientes. (*)

2020[100]	Mada P. K. et al.	Estudo caso-controle com 59 pacientes	55 dos 59 pacientes tratados com DAAs (93%) alcançaram a RVS. Seis meses após a conclusão do tratamento, os níveis médios de HbA1c diminuíram $1,1 \pm 0,03\%$ ($p < 0,0001$). Não houve melhora nos níveis de HbA1c ao longo do tempo no grupo não tratado. O estudo demonstrou que o tratamento do HCV com DAAs resulta em reduções estatisticamente significativas nos níveis de HbA1c em pacientes com DM, se a RVS for alcançada. (*)
2020[101]	Wong, et al.	Estudo observacional retrospectivo com 996 pacientes com DM+HCV	Do total de pacientes 937 (94%) atingiram a RVS. No grupo RVS, houve uma redução de 0,39% na HbA1c ($p < 0,0001$) e naqueles que não atingiram a RVS, houve uma redução de 0,3532% na HbA1c ($p = 0,0051$). Ambos os grupos tiveram reduções estatisticamente significativas na HbA1c ao comparar a mudança média na HbA1c pré-tratamento versus pós utilização dos DAAs. (*)
2020[102]	Hussein; Allam; Moaty	Estudo transversal prospectivo, com 128 pacientes com HCV e DMT2	Os pacientes foram classificados em grupos conforme o uso de medicamentos. Grupo I: 70 pacientes em uso de hipoglicemiantes orais; Grupo II: 58 pacientes em uso de insulino terapia +/- hipoglicemiantes orais. Em relação ao perfil glicêmico, foi encontrada diminuição estatisticamente significativa dos valores médios de HbA1c% nos pacientes estudados ($n = 128$), com valor de $p < 0,05$. Este estudo apoia a ideia de que a erradicação do HCV leva à redução da HbA1c em pacientes com DM, o que pode retardar o início e a progressão das complicações microvasculares do diabetes. (*)
2019[31]	Li, et al.	384 pacientes com HCV e DMT2 (192 não tratados,	Em pacientes que atingiram RVS, as trajetórias de Hb1Ac evoluíram em 3 fases: (a) até 6 meses pós-tratamento, HbA1c média diminuiu significativamente de 7,7% para 5,4% a cada 90 dias ($p < 0,001$); (b) 6-30 meses a HbA1c recuperou a uma taxa

		192 tratados, com RVS ou falha do tratamento)	de 1,5% a cada 90 dias ($p = 0,003$); e (c) de 30 meses em diante, a HbA1c estabilizou em um nível médio de 7,9 ($p=0,34$). O tratamento bem-sucedido do HCV em pacientes com DMT2 reduz significativamente a HbA1c logo após o tratamento, mas essas diminuições não são sustentadas a longo prazo. Menos de 3 anos após a RVS, a HbA1c volta a níveis semelhantes aos de pacientes não tratados ou com falha ao tratamento, estando esses acima do recomendado como meta para tratamento do DMT2.(*)
2018[103]	Ciancio, et al.	122 pacientes com HCV e DM foram recrutados para o estudo	110 pacientes foram tratados com DAAs e 12 permaneceram sem tratamento. 101 pacientes obtiveram RVS, enquanto 9 foram recidivantes. O Grupo 1 foi composto por 89 pacientes que obtiveram RVS e o Grupo 2 por 21 pacientes sem RVS (9 recidivantes e 12 não tratados). Uma redução significativa da glicose de jejum ($152,4 \pm 56,40$ mg/dL vs. $134,3 \pm 41,32$ mg/dL, $p = 0,002$) e dos valores de HbA1c ($52,15 \pm 15,43$ mmol/mol vs. $46,51 \pm 16,15$ mmol/mol, $p < 0,001$) foi encontrada no Grupo 1, mas não no Grupo 2 ($145,31 \pm 30,18$ mg/dL vs. $140,6 \pm 47,87$ mg/dL, $p = 0,707$ e $53,38 \pm 9,49$ mmol/mol vs. $55,31 \pm 20,58$ mmol/mol, $p = 0,780$). No Grupo 1, 20,7% dos pacientes puderam reduzir ou suspender a terapia antidiabética em comparação com nenhum no Grupo 2 ($p = 0,03$), apesar do aumento significativo de peso observado no Grupo 1. A RVS induziu uma melhora significativa do controle glicêmico em pacientes DM com HCV.(*)
2018[30]	Andrade, et al.	Estudo prospectivo com 150 pacientes HCV	Dos 150 pacientes com HCV, 22 eram diabéticos (14,67%) em uso de hipoglicemiantes orais. Na população geral do estudo (todos os pacientes, incluindo

			os pacientes com DM), os valores médios de glicose e HOMA-IR aumentaram 12 semanas após RVS.(**)
2020[104]	Strauhs-Nitsch, et al.	75 pacientes com HCV	A média de idade dos 75 pacientes foi de 55,2 anos e 60% eram do sexo masculino. 43 pacientes tinham fibrose avançada. 21(28%) eram diabéticos. 31 (41,3%) pacientes apresentaram RI antes do tratamento antiviral, e esse número aumentou para 39 (52%) após 12 meses do término do tratamento, segundo HOMA-IR. Não houve diferença estatística entre as medidas de insulina, glicose e HOMA-IR antes e depois da RVS. Houve um ganho de peso nos pacientes logo após a cura do HCV mas isso não persistiu no final do estudo. (**)
2017[105]	Huang, et al.	Estudo prospectivo e multicêntrico, com 65 pacientes com HCV tratados com DAAs de Taiwan	Do total de participantes 98,5% dos pacientes atingiram RVS, 13 (21,7%) pacientes apresentavam DM antes do início do tratamento. Enquanto o diagnóstico de DM subclínico, PDM e normoglicemia foi de 1 (1,7%), 10 (16,7%) e 36 (60%) pacientes, respectivamente. O valor médio da HbA1c 12 semanas após o fim do tratamento foi de $5,5 \pm 0,6\%$, o que não foi significativamente diferente do valor basal ($5,6 \pm 0,6\%$, $P = 0,17$). 23 pacientes apresentaram melhora significativa da resistência à insulina ($HOMA - IR > 2,5$, $=166,7 \pm 111,3$ vs $105,7 \pm 48,2$, $(p=0,04)$). 7 (19,4%) pacientes com normoglicemia no início do estudo tornaram-se PDM pós-tratamento. Nenhuma mudança do metabolismo da glicose foi observada entre o paciente com DM subclínica e nos 13 pacientes com diabetes. (**)

*Efeito de redução estatisticamente significativa nos marcadores associados ao metabolismo da glicose.

** Ausência de redução estatisticamente significativa nos marcadores associados ao metabolismo da glicose.

Analisando os estudos selecionados acima podemos verificar que 60% (n: 6) apresentam resultados favoráveis referente a melhora da glicemia e/ou HbA1c após 12 semanas do término do tratamento com antivirais de ação direta, apoiando a ideia de que o tratamento e erradicação do vírus é responsável por redução nos níveis dos indicadores envolvidos no metabolismo da glicose, enquanto 40% dos estudos apontam ausência de melhora significativa nesses indicadores, embora alguns estudos apontem que mesmo não havendo redução em glicose e Hb1Ac, é verificada melhora da resistência à insulina, o que representa um benefício para esses pacientes.

2.5 Tratamento da Hepatite C

O tratamento da hepatite C passou por várias etapas até alcançar o modelo atual[106]. Anteriormente, preconizava-se o uso do interferon- α , da ribavirina e do interferon peguilado em diversos esquemas, variando conforme o genótipo do vírus. Tais esquemas terapêuticos apresentavam longa duração, ocasionavam diversos efeitos colaterais, e apresentavam baixa eficácia, com taxas de resposta virológica sustentada (RVS) em torno de 50%[107].

No ano de 2011, ensaios clínicos demonstraram que a associação com agentes antivirais de ação direta eram uma estratégia eficaz para o tratamento do HCV, aumentando rapidamente as taxas de RVS. Dessa forma, o boceprevir e o telaprevir foram opções incorporadas ao tratamento da hepatite C, em associação com a ribavirina e o interferon peguilado, formando um esquema tríplice que, no entanto, continuava apresentando efeitos indesejáveis[108]. A partir de 2014, uma segunda geração de antivirais de ação direta passou a ser utilizada, tendo como representantes o sofosbuvir, o daclatasvir e o simeprevir, o que representou um marco importante no tratamento da hepatite C, pois esses novos fármacos apresentavam taxas de RVS em torno de 90% e possibilitavam uma terapia sem a necessidade de utilização do interferon, reduzindo os eventos adversos antes encontrados, simplificando o tratamento e encurtando sua duração[107].

No Brasil, desde 2015, o Ministério da Saúde, por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções, preconiza o uso dos DAAs[109]. Os fármacos incorporados foram o sofosbuvir, o simeprevir e o daclatasvir.

Posteriormente, novos PCDT incluíram novos fármacos ao arsenal terapêutico e removeram outros. Atualmente, os fármacos propostos pelo PCDT 2019 são: daclatasvir, sofosbuvir, ledipasvir, glecaprevir, pibrentasvir e velpatasvir[39].

O objetivo do tratamento é a obtenção da resposta virológica sustentada (RVS), que se caracteriza pela ausência de HCV-RNA na 12^a semana após o término da terapia medicamentosa[39].

A curta duração do tratamento com DAAs permite uma comparação clara das mudanças corporais antes e após a erradicação do HCV. A infecção por HCV está intimamente associada a complicações metabólicas, incluindo intolerância à glicose, esteatose hepática e alterações no metabolismo lipídico [98].

3. JUSTIFICATIVA

O uso dos antivirais de ação direta tem revolucionado o tratamento da hepatite C em todo o mundo, aumentando drasticamente as taxas de resposta virológica sustentada, entretanto os efeitos dessas terapias no metabolismo da glicose ainda são controversos.

A prevalência de resistência a insulina e/ou DM em pacientes infectados com HCV tem se mostrado alta. Diversos estudos têm demonstrado que pacientes com hepatite C, que apresentam fatores de risco para a síndrome metabólica, teriam maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2.

Nesse sentido, considerando os achados que indicam que pacientes com hepatite C teriam um pior controle glicêmico, nos questionamos se a erradicação do vírus, equivalente à RVS, poderia melhorar o controle glicêmico em pacientes tratados com DAAs.

Revisando a literatura, até onde é de nosso conhecimento, não encontramos estudos brasileiros que façam essa associação (analisar o controle glicêmico em pacientes com hepatite C após a erradicação viral). As pesquisas semelhantes apresentam resultados conflitantes, muitos estudos focados na associação entre HCV e diminuição de marcadores glicêmicos como a HbA1C tiveram outros objetivos quando planejados e a qualidade das evidências é insatisfatória. Portanto, julgamos relevante desenvolver esse estudo, para trazer possíveis contribuições para os pacientes com HCV que usam DAAs no tratamento da hepatite C.

4. QUESTÕES DE PESQUISA

Pacientes com hepatite C que atingiram RVS com uso de agentes antivirais de ação direta apresentam melhoras do metabolismo da glicose? Quais as características basais associadas à melhora dos parâmetros de glicêmicos?

O que a literatura científica publicada nos últimos cinco anos aponta sobre a influência da resposta virológica sustentada com antivirais de ação direta no metabolismo da glicose em pacientes com hepatite C?

5. HIPÓTESE

A infecção pelo vírus da hepatite C está associada à alterações no metabolismo da glicose e pode piorar o controle glicêmico. A erradicação da infecção pelo vírus C, com agentes antivirais de ação direta, está associada a resultados significativos na redução de marcadores glicêmicos.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo geral

Analisar os efeitos da resposta virológica sustentada no metabolismo da glicose em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C tratados com agentes antivirais de ação direta.

6.1.1 Objetivos específicos

Analisar o comportamento da hemoglobina glicada em pacientes com hepatite C pré e pós tratamento com antivirais de ação direta;

Analisar quais as características basais que estão associadas à melhora dos parâmetros glicêmicos em pacientes com HCV que atingiram RVS com agentes antivirais de ação direta

Revisar a literatura científica sobre o impacto da RVS nos parâmetros glicêmicos de pacientes com HCV tratados com DAAs.

7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

IMPACT OF SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE ON GLUCOSE PARAMETERS AMONG CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS TREATED WITH DIRECT ACTING ANTIVIRALS

Fabia Benetti¹, Alexandre de Araújo^{1,2}, Italo de Maman Júnior¹, Cristina Coelho Borges Cheinquer³, Fernando Herz Wolff¹, Hugo Cheinquer^{1,2}

1. Post-Graduate Program in Gastroenterology and Hepatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
2. Division of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
3. Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS) School of Medicine, Sao Leopoldo, RS, Brazil

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Adress correspondence to: Hugo Cheinquer. Rua Hilário Ribeiro 202/502, Porto Alegre, RS, Brasil, CEP 90510-040. E-mail: hcheinquer@gmail.com

ABSTRACT

Background: Hepatitis C virus (HCV) clearance by direct acting antiviral (DAAs) improves survival and reduce risk of disease progression to cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma. However, impact of sustained virological response (SVR) on extra-hepatic manifestations is less certain, particularly in regards to type 2 diabetes mellitus (T2DM) or pre-diabetes (PDM). Indeed, not every patient that achieves SVR improves glycemic parameters and it remains to be defined if there are baseline characteristics associated with this outcome. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate parameters of glucose metabolism before and after SVR, as well as to investigate the presence of baseline characteristics related to improvement in glycemic control. **Methods:** This prospective cohort study included patients with chronic HCV infection treated with DAAs between January 2016 and December 2017 at the Viral Hepatitis Outpatient Clinic of Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil. Inclusion criteria were SVR to DAA therapy with follow up for at least 12 weeks after the end of therapy. Patients with decompensated cirrhosis, coinfection with HIV and/or HBV or with any modification on pharmacological management of pre-PDM or T2DM were excluded. Glycated hemoglobin (HbA1C) was analyzed before and after treatment in all patients. Subgroups were stratified by cirrhosis, HCV genotype, body mass index (BMI), age and presence or absence of baseline PDM or T2DM. Primary outcome was change at glycemic homeostasis after HCV eradication. Secondary outcomes were baseline variables associated with improvement of glucose control. **Results:** A total of 207 patients were included, with a mean age of 60.6 ± 10.7 years. Forty eight percent were males. Cirrhosis was found in 56% and genotype 3 in 37.7% of patients. T2DM or PDM at baseline was present in 54.5%. Overall, median HbA1c at baseline reduced significantly after SVR (5.7, IQR 5.3-6.7 to 5.5, IQR 4.9-6.3, respectively, $p=0.01$). Baseline characteristics associated with improved glycemic control after SVR were cirrhosis, genotype 3 and age < 60 years-old. **Conclusions:** HCV clearance was associated with better glycemic control after HCV eradication with DAA therapy, especially in cirrhotic patients, genotype 3 and/or under 60 years-old.

Keywords: Glycemic control; chronic hepatitis C; sustained virological response

INTRODUCTION

Hepatitis C virus is a major public health problem, with an estimated 57 million HCV individuals chronically infected globally (1). Despite the availability of highly effective direct acting antiviral (DAA) therapy since 2014, chronic HCV infection still remains one of the main causes of cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide (1). Several extrahepatic manifestations have been associated with HCV infection, with metabolic disorders of glycemic control being one of the most prevalent (2). Indeed, recent studies showed that persons living with chronic HCV infection had 4 times more prediabetes (PD) and 1.5 times more type 2 diabetes mellitus (T2DM) compared to non-infected controls (3,4).

Sustained virological response (SVR), defined as undetectable serum HCV RNA 12 weeks after completion of antiviral therapy, represents a cure of HCV infection (5). Large retrospective and prospective cohort studies have shown that SVR significantly improves survival and reduce risk of disease progression to cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma (5-9). Also, there is compelling evidence that SVR obtained with DAAs is associated with improvement of glycemic parameters, both in patients with and without a previous diagnosis of PD and T2DM. Nevertheless, not every patient improves and it remains to be defined if there are baseline characteristics that could be linked to a higher likelihood of achieving glucose homeostasis after SVR (10-17).

Brazilian public health system provides cost-free DAA therapy since 2015, with more than 150,000 HCV individuals treated so far (18). Despite high SVR rates and excellent tolerability, local studies evaluating the impact of SVR on glucose metabolism and the presence of baseline characteristics related to glucose improvement after DAA therapy are scant. Thus, the aim of the present study was to evaluate a cohort of individuals with chronic HCV infection that achieved SVR with DAA therapy in a tertiary referral center in the Southern Region of Brazil, in order to compare glucose metabolism before and after SVR and investigate the presence of baseline characteristics associated improved glucose parameters.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

This cohort study was carried out at the viral hepatitis outpatient clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary referral center of the Brazilian public health system, located in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Presence of PD or T2DM was evaluated before treatment and defined according American Diabetes Association (ADA) criteria (19). The ADA criteria for T2DM was based on at least one of the following: glycated hemoglobin (HbA1C) \geq 6.5%, fasting plasma glucose (FPG) \geq 126 mg/dL, 2-hour plasma glucose \geq 200 mg/dL post-load glucose on the 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) or classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis and/or a random plasma glucose \geq 200 mg/dL. The ADA criteria for PD was at least one of the following: FPG between 100 to 125 mg/dL (impaired fasting glucose); 2-hour post-load glucose on the 75 g OGTT between 140 to 199 mg/dL (impaired glucose tolerance) and/or HbA1C between 5.7 to 6.4%. HbA1C was used to investigate glucose metabolism before and after SVR.

Cirrhosis was defined by one or more of the following methods: liver biopsy (compatible with F4 according to METAVIR classification), liver stiffness \geq 12.5 kPa using FibroScan® (FS), AST to Platelet Ratio Index (APRI) \geq 2.0, Fibrosis-4 (FIB-4) Index \geq 3.25, endoscopic finding of gastroesophageal varices, and/or characteristic finding on imaging studies.

Inclusion and Exclusion Criteria

Patients were selected according to the following inclusion criteria: age 18 years or older, serum HCV RNA detectable by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) for more than 6 months, documented sustained virologic response (SVR), defined as undetectable HCV RNA using RT-PCR at least 12 weeks after the end of a course of all-oral DAA therapy between January 2016 and December 2017, available HbA1C results at least 24 weeks before starting DAA therapy and 12 weeks after SVR. DAA regimens were used according to the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT) for Hepatitis C and Coinfections issued by the Brazilian Ministry of Health at that time (20), which included the following interferon-free therapeutic options:

sofosbuvir and simeprevir (HCV genotype 1), sofosbuvir and ribavirin (HCV genotype 2) and sofosbuvir/daclatasvir (HCV genotype 3).

Exclusion criteria included history of liver decompensation, coinfection with human immunodeficiency virus (HIV) and/or hepatitis B virus (HBV), other etiologies of liver disease, modification on clinical or pharmacological management of PDM or T2DM or introduction of agents that could impact glycemic homeostasis during the study period. Furthermore, patients were excluded if there was any condition that could impact HbA1C measurement, such as pregnancy, hemodialysis, recent blood loss, transfusion, erythropoietin therapy, hemoglobinopathies or glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.

Statistical Analysis

Numerical data was expressed as median and interquartile range (IQR, percentile 25-75) and categorical variables as frequencies and percentages. Numerical variables were not normally distributed, as verified by Kolmogorov–Smirnov test, therefore quantitative variables were compared using non-parametric tests such as Mann Whitney and Wilcoxon Signed Rank tests, when appropriate. Categorical variables were compared using Chi-square test or exact Fisher test, when appropriate, with adjusted residual analysis used to detect categories that were more frequent than expected. Statistical analyses were performed using SPSS 22.0 for Windows. A *p* value lower than 0.05 was considered statistically significant. Considering a mean reduction in HbA1C of 0.5 mg/dL after SVR (23), an alpha error of 5% and a statistical power of 80%, sample-size calculation using WINPEPI version 11.65 estimated the need to enroll at least 64 individuals.

Ethical Aspects

The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Helsinki declaration and was approved by the IRB of the local institution.

RESULTS

A total of 291 patients were screened for the study and 207 patients were included (Figure 1). Mean age was 60.7 ± 10.7 years (range 19-91 years). Age above 60 years old was present in 119 (57.5%) patients. Cirrhosis was diagnosed in 116 (56%) individuals. Main baseline characteristics of the study cohort are summarized in Table 1.

Figure 1: Flow chart of patients selected to study

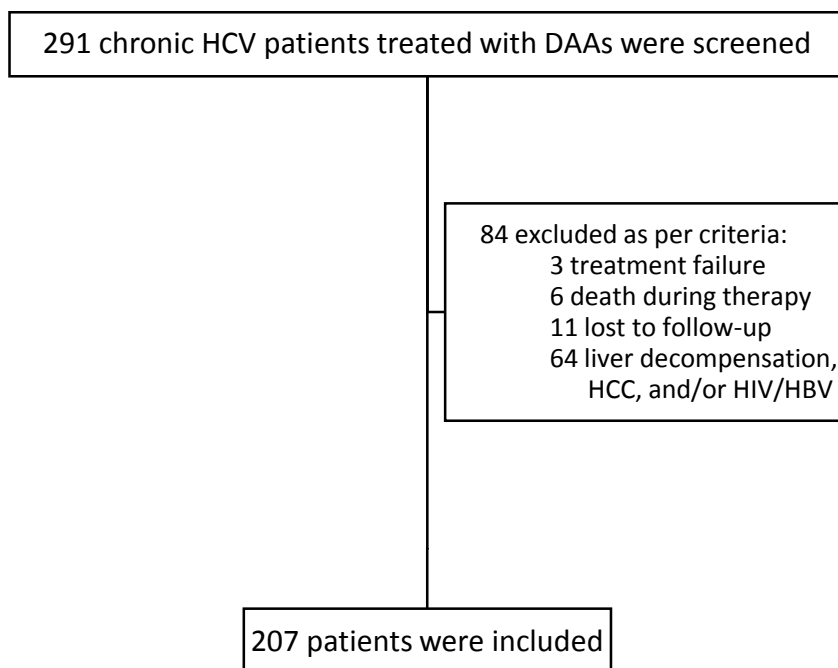


Table 1: Baseline characteristics of the 207 study patients

	Overall n=207	T2DM or PDM n=91	Normoglycemic n=116
Age (years) mean SD	60.7 ± 10.7	61.6 ± 9.5	59.9 ± 11.5
Male gender - n (%)	100 (48.3%)	45 (49.4%)	55 (47.4%)
Body mass index* - n (%)			
<25	44/142 (31%)	19/63 (30.2%)	25/79 (31.7%)
≥25	98/142 (69%)	44/63 (69.8%)	54/79 (68.3%)
HCV genotype			
1	124 (59.9%)	51 (56%)	73 (62.9%)
2	5 (2.4%)	4 (4%)	1 (0.8%)
3	78 (37.7%)	36 (40%)	42 (36.3%)
Cirrhosis – n (%)			
No	91 (44%)	34 (37.3%)	57 (49.1%)
Yes	116 (56%)	57 (62.7%)	59 (50.9%)
Fasting plasma glucose (mg/dL) – median (IQR)	98 (90-115)	118(103-142)	93(87-98)

HbA1c (%)	5.7 (5.3-6.7)	6.4 (5.7-7.2) ⁺	5.2 (4.5-5.5) ⁺
Esophageal varices –n (%)	92 (44.4%)	44 (48.3%)	48 (41.4%)

NOTE: Data are presented as: n (%), mean ± SD or median (IQR)

*data available in 142 of the 207 patients

T2DM: Type 2 Diabetes mellitus; PDM: Pre-diabetes

Comparative analysis of HbA1c before and after HCV therapy are summarized in Table 2. Comparison of median HbA1c results available before and after SVR showed a statistically significant improvement (5.7% [IQR: 5.3-6.7] versus 5.5% [IQR: 4.9-6.3], respectively; $p=0.01$), Figure 1. The following baseline variables were associated with statistically significant improvement in glycemic control after SVR: cirrhosis ($p=0.02$), genotype 3 ($p=0.01$) and age < 60 years ($p=0.004$), table 2 and Figure 2. Improvement in HbA1c before and after SVR among normoglycemic individuals and patients with impaired glucose metabolism is depicted in Table 3.

Table 2: Glycated hemoglobin (HbA1c) before and after HCV therapy according to selected baseline characteristics

	Baseline HbA1c Median % (IQR)	HbA1c after SVR Median % (IQR)	p value
Overall (n=207)	5.7 (5.3-6.7)	5.5 (4.9-6.3)	0.01
Cirrhosis			
Yes (n=116)	5.6 (5-6.5)	5.3 (4.8-6.2)	0.02
No (n=91)	6.1 (5.5-7.1)	5.8 (5.5-6.7)	0.21
Genotype			
3 (n=78)	6.1 (5.3-7.2)	5.6 (5.1-7.1)	0.01
Non-3 (n=129)	5.7 (5.3-6.5)	5.3 (4.9-6.3)	0.16
Age ≤ 60 years			
Yes (n=119)	5.8 (5.3-6.7)	5.6 (5.1-6.3)	0.27
No (n=88)	5.7 (5-7.2)	5.3 (4.7-6.7)	<0.01
BMI ≥ 25 kg/m²*			
Yes (n=98)	5.9 (5.35-7.12)	5.6 (4.9-7.22)	0.06
No (n=44)	5.65 (5.27-6.77)	5.75 (5.17-6.82)	0.71

*Data available in 142 of the 207 patients

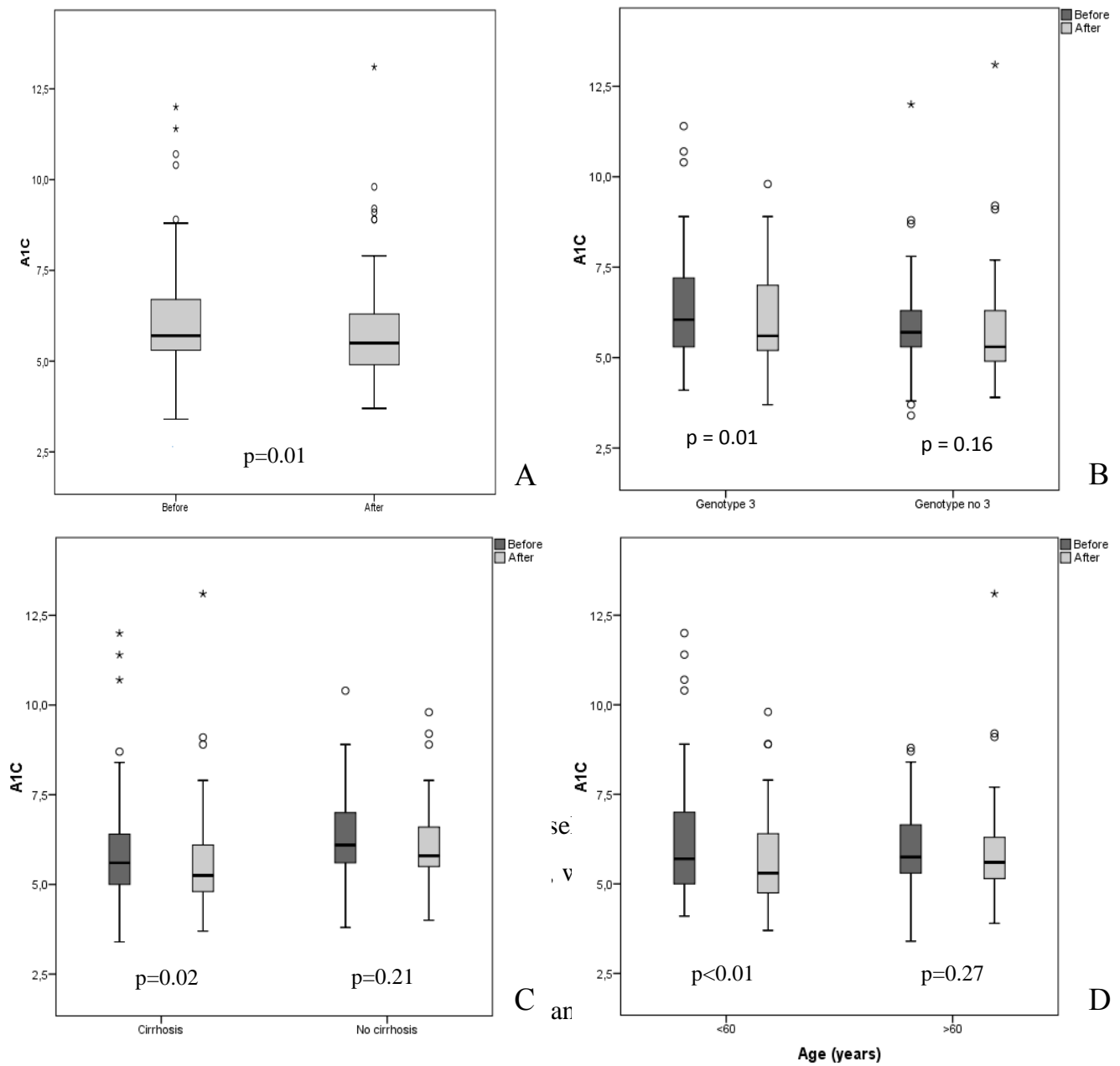
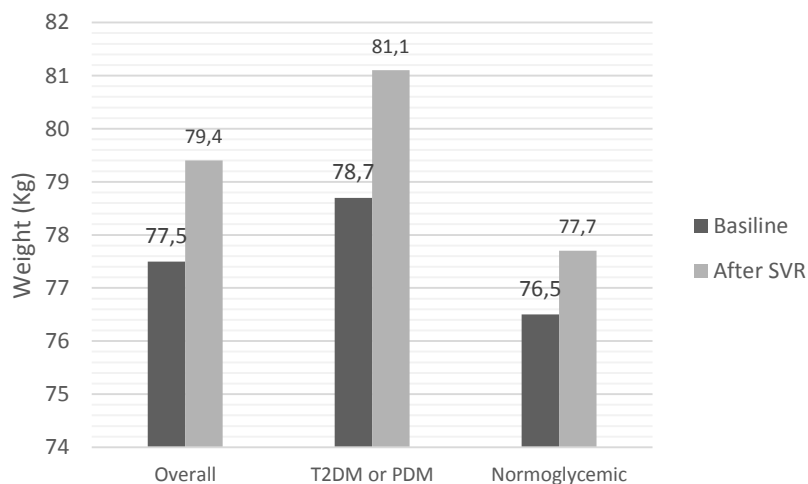


Figure 2: Overall HbA1c results at baseline and after SVR (A); HbA1c results in patients with and without genotype 3 (B), with and without cirrhosis (C) and according to age (D).

Table 3: Improvement in HBA1C before and after SVR among HCV patients with or without impaired glucose metabolism

Pre-diabetes or Type-2 Diabetes Mellitus	Baseline HBA1C Median % (IQR)	HBA1C after SVR Median % (IQR)	p value
No (n=116)	5.2 (4.5-5.5)	4.9 (4.5-5.3)	0.05
Yes (n=91)	6.4 (5.7-7.2)	5.9 (5.3-7.2)	0.03

Figure 3: Mean change in weight of patients before treatment and after SVR.



The mean body weight of patients before treatment and after SVR was compared, as shown in Figure 3. It is verified that there was a statistically significant weight gain in the total population ($p < 0.001$), as well as in the subgroups of patients T2DM or PDM ($p = 0,002$) and normoglycemic ($p < 0,003$).

Regarding the impact of the eradication of the C virus with the use of DAAs in the management of glyceic alterations, it was found that of the 91 patients, 39.6% (n:36) used oral hypoglycemic agents to control blood glucose, 14.3% (n:13) used insulin to control DM, and of these 3 patients managed to reduce its use after SVR.

DISCUSSION

The present study evaluated patients with chronic hepatitis C, compensated, most of them genotype 1 or 3, with cirrhosis and clinically significant portal hypertension in almost half of them, normoglycemic or with PDM/T2DM who had SVR after DAA therapy. The HBA1C had significant improvement after HCV clearance especially in patients with cirrhosis, genotype 3 or under 60 years-old.

HCV is a systemic disease with a wide spectrum of clinical presentation, including hepatic and extrahepatic manifestations (EHM) (2). Disturbance of glucose metabolism is one of the most frequent EHM of chronic HCV infection, with PDM being four times more frequent in HCV patients (4). Regarding T2DM, a recent meta-analysis showed a prevalence of 15% among 61,843 HCV infected individuals compared to 10% in the 202,130 non-HCV controls, resulting in a T2DM risk 1.5 times higher in HCV patients (odds ratio 1.58, 95% confidence interval: 1.30-1.86) (3).

DAA therapy has revolutionized HCV management, with remarkable safety and efficacy in clinical studies and real-life cohorts (22, 28-30). SVR has a proven beneficial impact on liver disease outcomes, reducing the risk of progression to cirrhosis, hepatic decompensation, hepatocellular carcinoma, liver transplantation and death (5-9). However, the impact of HCV eradication on glucose metabolism disturbance is not so well defined (10-17).

Recent prospective studies suggest that HCV clearance by DAAs not only improves control of glucose homeostasis in both T2DM and non-T2DM patients, but also prevents the occurrence of T2DM after SVR, when compared to non-treated patients or those that failed to achieve an SVR (11, 23-26). In the present study we found similar results, with a significant overall decrease in median HBA1C from 5.7% at baseline to 5.5% 12 weeks after SVR.

In our cohort, the beneficial impact of SVR in HBA1C was more relevant among patients with a previous diagnosis of PDM or T2DM. Indeed, our data showed a higher improvement of glucose control in patients with T2DM or PDM (HBA1C 6.4 versus 5.9 before and after DAA therapy, respectively, $p=0.03$) compared with patients without glucose disturbance (HbA1c 5.2 versus 4.9 before and after DAA therapy, respectively, $p=0.05$).

Similarly, Takahashi et al followed 272 patients with HCV infection who achieved SVR with DAA therapy, showing a higher improvement on glucose homeostasis among 55 patients with T2DM at baseline compared to patients without T2DM, with a significant reduction in median HbA1c from 7.2% at baseline to 6.8% at SVR (16).

In the present study, improvement in glycemic parameters was statistically significant only in patients with cirrhosis, genotype 3 and/or age below 60 years old. The higher benefit of SVR on glucose parameters among patients with cirrhosis could be related to the fact that these patients are more likely to have a higher degree of insulin resistance. Thus, HCV eradication could potentially have a greater impact on glucose parameters among patients with more advanced disease progression. Similar results were reported by Cacciola et al, who followed patients with chronic HCV infection and T2DM treated with DAA therapy and showed a significant improvement on long-term glucose control among those individuals with advanced fibrosis or cirrhosis (10). Furthermore, Salomone et al prospectively evaluated 32 chronic HCV patients with compensated cirrhosis without T2DM who had SVR with DAA therapy and showed significant improvement of HBA1C from $6.1 \pm 0.2\%$ before treatment to $5.7 \pm 0.3\%$ after SVR, $p < 0,001$ (14).

Interestingly, our study found a significant improvement of HBA1C in the subgroup of HCV patients infected with genotype 3 compared to those with genotypes 1 and 2. Indeed, Kanwall et al studied 110,484 patients with chronic hepatitis C and found that the risk of cirrhosis was 31% higher among those infected with genotype 3 compared to genotype 1 (31). This finding could be related to the fact that genotype 3 leads to a viral related hepatic steatosis that is independent of metabolic factors and has a higher chance to be resolved after HCV eradication. However, it seems that the proportion of HCV patients with glycemic disorders is similar among all genotypes. Really, Rajewski et al evaluated 2,898 HCV infected patients and found that T2DM was significantly more common among those individuals with more advanced liver fibrosis, increased age and/or male gender, but not in those with HCV genotype 3 (32). Insulin resistance before and after SVR was not assessed in the present study. Nevertheless, a previous study in our center evaluated forty-four treatment naïve patients with chronic hepatitis C and showed no significant difference in the proportion of insulin resistance measured by HOMA-IR above 2.0 between patients with HCV genotypes 1 or 3 (65% vs 57%, respectively $p=0.81$) (26).

Moreover, we found an improvement of glycemic control in patients under 60 years old. Metabolic disturbances are more prevalent in older individuals and the HCV clearance could had a higher impact at reduction of viral induced glycemic disorders in younger patients.

Several potential limitations should be taken in account when interpreting our results, including the measurement of HbA1C just one time 24 weeks after HCV therapy with DAA without a longer follow-up, the lack of measurement of insulin resistance and the lack of multiple evaluation of glucose control over time to evaluated the sustainability of response to HCV clearance with DAA.

The prospective inclusion of all consecutively HCV individuals treated with DAA who obtained SVR, normoglycemic or PDM/T2DM, followed for at least 24 weeks after therapy with a measurement of HbA1C before and after therapy, excluding any condition that could change the glycemc homeostasis are among the strengths of this study. We showed that HCV clearance improves glycemc control especially in individuals with cirrhosis, genotype 3 and/or under 60 years-old. Future prospective studies could help to determine if those variables are indeed predictive of a higher chance of metabolic improvement in glucose parameters among chronic HCV that achieve SVR after DAA therapy.

REFERENCES:

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 May;7(5):396-415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35180382.
2. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(1 Suppl):S69-78.
3. Younossi Z., Park H., Henry L., Adeyemi A., Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology.* 2016;150:1599–1608.
4. Nevola R., Acierno C., Pafundi P.C., Adinolfi L. Chronic hepatitis C infection induces cardiovascular disease and type 2 diabetes: Mechanisms and management. *Minerva Med.* 2020;112:118–200.
5. Brian L. Pearlman, Nomi Traub, Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 52, Issue 7, 1 April 2011, Pages 889–900.

6. Calvaruso V, Craxì A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol.* 2020 Dec;73(6):1548-1556.
7. Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, de Knecht RJ, Hansen BE, Janssen HLA, de Man RA, Feld JJ, van der Meer AJ. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *J Hepatol.* 2021 May;74(5):1053-1063.
8. Alem SA, Eletreby R, Abdellatif Z, Ramadan A, Nagy A, AbdAllah M, Elsharkawy A, Fouad R, Esmat G, Tantawi O. Long-term clinical outcomes in sustained responders with chronic hepatitis C after treatment with direct-acting antivirals. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec 1;33(1S Suppl 1):e746-e752.
9. Janjua NZ, Wong S, Darvishian M, Butt ZA, Yu A, Binka M, Alvarez M, Woods R, Yoshida EM, Ramji A, Feld J, Krajden M. The impact of SVR from direct-acting antiviral- and interferon-based treatments for HCV on hepatocellular carcinoma risk. *J Viral Hepat.* 2020 Aug;27(8):781-793.
10. Cacciola I, Russo G, Filomia R, Pitrone C, Caccamo G, Giandalia A, Alibrandi A, Stella Franzè M, Porcari S, Maimone S, Saitta C, Squadrito G, Raimondo G. Over time evaluation of glycaemic control in direct-acting antiviral-treated hepatitis C virus/diabetic individuals with chronic hepatitis or with cirrhosis. *Liver Int.* 2021 Sep;41(9):2059-2067.
11. Adinolfi LE, Nevola R, Guerrera B, D'Alterio G, Marrone A, Giordano M, Rinaldi L. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul;33(7):1379-1382. doi: 10.1111/jgh.14067.
12. Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, Chang M, Ioannou GN. Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care.* 2017 Sep;40(9):1173-1180.
13. Andres J, Barros M, Arutunian M, Zhao H. Treatment of Hepatitis C Virus and Long-Term Effect on Glycemic Control. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020 Jun;26(6):775-781.
14. Salomone F, Catania M, Montineri A, Bertino G, Godos J, Rizzo L, Magrì G, Li Volti G. Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents improves glucose tolerance and reduces post-load insulin resistance in nondiabetic patients with genotype 1. *Liver Int.* 2018 Jul;38(7):1206-1211.
15. Sacco M, Saracco GM. The impact of direct-acting antiviral treatment on glycemic homeostasis in patients with chronic hepatitis C. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2021 Sep;67(3):264-272.

16. Takahashi H, Nakahara T, Kogiso T, Imajo K, Kessoku T, Kawaguchi T, Ide T, Kawanaka M, Hyogo H, Fujii H, Ono M, Kamada Y, Sumida Y, Anzai K, Shimizu M, Torimura T, Nakajima A, Tokushige K, Chayama K, Eguchi Y; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Eradication of hepatitis C virus with direct-acting antivirals improves glycemic control in diabetes: A multicenter study. *JGH Open*. 2021 Dec 19;5(2):228-234.
17. Mada PK, Malus ME, Parvathaneni A, Chen B, Castano G, Adley S, Moore M, Hieda M, Alam MJ, Feldman M, King JW. Impact of Treatment with Direct Acting Antiviral Drugs on Glycemic Control in Patients with Hepatitis C and Diabetes Mellitus. *Int J Hepatol*. 2020 Jan 13;2020:6438753.
18. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, Almeida EC, Vivaldini S, Fernandes N, Razavi H, Schmelzer J, Ferraz ML, Ferreira PRA, Pessoa MG, Martinelli A, Souto FJD, Walsh N, Mendes-Correa MC. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis*. 2019 May-Jun;23(3):182-190.
19. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31.
20. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDTHepatiteC_CP.pdf
21. Ciancio A, Bosio R, Bo S, Pellegrini M, Sacco M, Vogliotti E, Fassio G, Bianco Mauthe Degerfeld AGF, Gallo M, Giordanino C, Terzi di Bergamo L, Ribaldone D, Bugianesi E, Smedile A, Rizzetto M, Saracco GM. Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents. *J Med Virol*. 2018 Feb;90(2):320-327.
22. Sandmann L, Schulte B, Manns MP, Maasoumy B. Treatment of Chronic Hepatitis C: Efficacy, Side Effects and Complications. *Visc Med*. 2019 Jun;35(3):161-170.
23. Adinolfi, L.E.; Petta, S.; Fracanzani, A.L.; Coppola, C.; Narciso, V.; Nevola, R.; Rinaldi, L.; Calvaruso, V.; Staiano, L.; Di Marco, V.; 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, 40–47.
24. Cheng CH, Chu CY, Chen HL, Lin IT, Wu CH, Lee YK, Bair MJ. Virus Elimination by Direct-Acting Antiviral Agents Impacts Glucose Homeostasis in Chronic Hepatitis C Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jan 13;12:799382.

25. Lee H, Chien RN, Pao LH, Kuo CJ, Huang PH, Chang ML. Decoupled Glucose and Lipid Metabolic Recovery after Viral Clearance in Direct-Acting Antiviral-Treated HCV Patients: A 3-Year Prospective Cohort Study. *Cells*. 2021 Oct 28;10(11):2934.
26. Péres DP, Cheinquer H, Wolf FH, Cheinquer N, Falavigna M, Péres LD. Prevalence of insulin resistance in chronic hepatitis C genotype 1 and 3 patients. *Ann Hepatol*. 2013 Nov-Dec;12(6):871-5. PMID: 24114816.
27. Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Landis CS, Kwo P, Hassan M, Manns MP, Vainorius M, Akushevich L, Nelson DR, Fried MW, Reddy KR. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):540-548.
28. Lobato CMO, Codes L, Silva GF, Souza AFM, Coelho HSM, Pedroso MLA, Parise ER, Lima LMSTB, Borba LA, Evangelista AS, Rezende REF, Cheinquer H, Kuniyoshi ASO, Aires RS, Quintela EHD, Mendes LSC, Nascimento FCV, Medeiros Filho JEM, Ferraz MLCG, Abdala E, Bittencourt PL; Members of the Brazilian Real-Life Study about HCV treatment; Members of the Brazilian Real-Life Study about HCV treatment. Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: A real-world study from Brazil. *Ann Hepatol*. 2019 Nov-Dec;18(6):849-854.
29. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2599-607.
30. Asselah T, Bourgeois S, Pianko S, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, Han L, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, Subramanian GM, Gane EJ, Feld JJ, Mangia A. Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1-6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. *Liver Int*. 2018 Mar;38(3):443-450.
31. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):98-105. doi: 10.1002/hep.27095.
32. Rajewski P, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, Gietka A, Mazur W, Tudrujek-Zdunek M, Tomaszewicz K, Belica-Wdowik T, Baka-Ćwierz B, Dybowska D, Halota W, Lorenc B, Sitko M, Garlicki A, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K, Socha Ł, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Deroń Z, Czauż-Andrzejuk A, Citko J,

Krygier R, Piekarska A, Laurans Ł, Dobracki W, Białkowska J, Tronina O, Wietlicka-Piszc M, Pawłowska M, Flisiak R. HCV Genotype Has No Influence on the Incidence of Diabetes-EpiTer Multicentre Study. *J Clin Med.* 2022 Jan 13;11(2):379. doi: 10.3390/jcm11020379.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O tratamento bem sucedido da hepatite C, com agentes antivirais de ação direta, alcançando resposta virológica sustentada, está associado à redução significativa dos valores de HbA1C, especialmente em pacientes com DMT2 ou PDM.

O estudo atual demonstrou que a cura do HCV melhora o controle glicêmico especialmente em indivíduos com cirrose, genótipo 3 e/ou com menos de 60 anos. Futuros estudos prospectivos podem ajudar a determinar se essas variáveis são de fato preditivas de uma maior chance de melhora metabólica nos parâmetros glicêmicos entre HCV crônicos que atingem RVS após terapia com DAAs.

Há necessidade de ampliação deste estudo, incluindo mais pacientes e outras formas de análise dos parâmetros glicêmicos, como medição da resistência à insulina (HOMA-IR) e análise sequencial de HbA1C ao longo do tempo após RVS para avaliar o impacto à longo prazo sobre o metabolismo glicêmico. Em estudos futuros pretendemos incluir informações detalhadas sobre o estilo de vida, modificações de dieta e/ou atividade física, uma vez que no presente estudo essas informações não estavam disponíveis e é sabido que esses fatores podem afetar as mudanças na HbA1c, e isso representa uma possível limitação do estudo. Contudo, não é previsto um impacto a curto prazo nos parâmetros de HbA1c com modificações no estilo de vida.

A erradicação da hepatite C com o uso de DAAs deve ser recomendada e prescrita para todos os pacientes infectados, trazendo benefício na redução da morbimortalidade relacionada com complicações hepáticas, assim como melhora em manifestações extra-hepáticas, como demonstrado no presente estudo que detectou melhora significativa de HbA1c após RVS em pacientes com HCV tratados com DAAs especialmente naqueles com DMT2 ou PDM e em indivíduos com cirrose, HCV genótipo 3 e com idade inferior à 60 anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* (80-) 1989;244:359–62. <https://doi.org/10.1126/science.2523562>.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461–511.
- [3] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais | 2021. 2021.
- [4] Hedenstierna M, Nangarhari A, Weiland O, Aleman S. Diabetes and Cirrhosis Are Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma after Successful Treatment of Chronic Hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2016;63:723–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw362>.
- [5] Centers of Disease Control and Prevention. Hepatitis C Information for Health Professionals [internet]. CDC 2017. <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/HCVfaq.htm>.
- [6] Zarebska-Michaluk DA, Lebensztejn DM, Kryczka WM, Skiba E. Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland. *Adv Med Sci* 2010;55:67–73. <https://doi.org/10.2478/v10039-010-0009-4>.
- [7] Park H, Chen C, Wang W, Henry L, Cook RL, Nelson DR. Chronic hepatitis C virus (HCV) increases the risk of chronic kidney disease (CKD) while effective HCV treatment decreases the incidence of CKD. *Hepatology* 2018;67:492–504. <https://doi.org/10.1002/hep.29505>.
- [8] Ferucci ED, Choromanski TL, Varney DT, Ryan HS, Townshend-Bulson LJ, McMahon BJ, et al. Prevalence and correlates of hepatitis C virus–associated inflammatory arthritis in a population-based cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:445–50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.04.004>.
- [9] Gheorghe C, Mihai L, Parlatescu I, Tovar S. Association of oral lichen planus with chronic C hepatitis. Review of the data in literature. *Maedica (Buchar)* 2014;9:98–103.
- [10] Ramos-Casals M, La Civita LLA, De Vita S, Solans R, Luppi M, Medina F, et al. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren’s syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Care Res* 2007;57:161–70. <https://doi.org/10.1002/art.22476>.
- [11] Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A, et al. Hepatitis C

- Virus Infection Is Associated with Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology* 2016;150:145-155.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.007>.
- [12] Dan AA, Crone C, Wise TN, Martin LM, Ramsey L, Magee S, et al. Anger experiences among hepatitis C patients: Relationship to depressive symptoms and health-related quality of life. *Psychosomatics* 2007;48:223–9. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.48.3.223>.
- [13] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–3. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>.
- [14] Chen Y, Ji H, Shao J, Jia Y, Bao Q, Zhu J, et al. Different Hepatitis C Virus Infection Statuses Show a Significant Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2019. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05918-7>.
- [15] Younossi ZM, Kanwal F, Saab S, Brown KA, El-Serag HB, Kim WR, et al. The impact of hepatitis C burden: An evidence-based approach. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:518–31. <https://doi.org/10.1111/apt.12625>.
- [16] Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, et al. Improvement in glycemic control of type 2 diabetes after successful treatment of hepatitis c virus. *Diabetes Care* 2017;40:1173–80. <https://doi.org/10.2337/dc17-0485>.
- [17] Gastaldi G, Goossens N, Clément S, Negro F. Current level of evidence on causal association between hepatitis C virus and type 2 diabetes: A review. *J Adv Res* 2017;8:149–59. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2016.11.003>.
- [18] Singhal A, Agrawal A, Ling J. Regulation of insulin resistance and type II diabetes by hepatitis C virus infection: A driver function of circulating miRNAs. *J Cell Mol Med* 2018;22:2071–85. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13553>.
- [19] Carvalho JR, Velosa J, Serejo F. Lipids, glucose and iron metabolic alterations in chronic hepatitis C after viral eradication—comparison of the new direct-acting antiviral agents with the old regimens. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:857–63. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1473486>.
- [20] Bose SK RR. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes* 2014;5:52–8. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i1.52>.
- [21] Franco LF, Mafra ACCN, Bracco MM, Franco LJ, Naves LK, Ribeiro GMF, et al.

- Fasting glucose of patients from public health care in the southern region of São Paulo: Correlation with glycosylated hemoglobin and lipid levels. *Rev Bras Epidemiol* 2019;22:1–13. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190058>.
- [22] World Health Organization. Use of glycosylated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus [Internet]. Geneva: World Health Organization. Use Glycosylated Haemoglobin Diagnosis Diabetes Mellitus [Internet] Geneva World Health Organ 2011:<http://www.who.int/diabetes/publications/report-hb>.
- [23] Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado ÍE, da Silva AG, Bernal RTI, et al. Prevalence of diabetes mellitus as determined by glycosylated hemoglobin in the Brazilian adult population, national health survey. *Rev Bras Epidemiol* 2019;22. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190006.supl.2>.
- [24] Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, et al. Sofosbuvir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: A phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014;146:430–41. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.058>.
- [25] Behara R, Reau N. Updates on hepatitis C virus therapy in the direct-acting antiviral era. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:115–9. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000350>.
- [26] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;68:25–32. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.030>.
- [27] Janjua NZ, Wong S, Darvishian M, Butt ZA, Yu A, Binka M, et al. The impact of SVR from direct-acting antiviral- and interferon-based treatments for HCV on hepatocellular carcinoma risk. *J Viral Hepat* 2020;27:781–93. <https://doi.org/10.1111/jvh.13295>.
- [28] 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. *Ann. Hepatol.* 16(2): 215-220, Mar.-Apr. 2017.
- [29] Salomone F, Catania M, Montineri A, Bertino G, Godos J, Rizzo L, et al. Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents improves glucose tolerance and reduces post-load insulin resistance in nondiabetic patients with genotype 1. *Liver Int* 2018;38:1206–11. <https://doi.org/10.1111/liv.13669>.
- [30] Vanessa Gutierrez de ANDRADE, Fábio da Silva YAMASHIRO, Cássio Vieira

- OLIVEIRA, Alecsandro MOREIRA FCW and GFS, Received. Redução da resistência à insulina após resposta virológica sustentada com agentes antivirais diretos: nem toda população melhora. *Arq Gastroenterol* 2018;55(3):274–8. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-69>.
- [31] Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Trudeau S, Holmberg SD, et al. Sustained virological response does not improve long-term glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2019;39:1027–32. <https://doi.org/10.1111/liv.14031>.
- [32] Strauss E. Hepatite C Hepatitis C. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001;34:69–82.
- [33] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61:77–87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>.
- [34] Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian J Med Biol Res* 2005;38:41–9. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2005000100007>.
- [35] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST do HIV/Aids e das Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico Hepatites Virais* 2020 2020:80.
- [36] Hope VD, McVeigh J, Marongiu A, Evans-Brown M, Smith J, Kimergård A, et al. Prevalence of, and risk factors for, HIV, hepatitis B and C infections among men who inject image and performance enhancing drugs: A cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3:1–11. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003207>.
- [37] Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 1997;1:559–68. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(05\)70321-4](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(05)70321-4).
- [38] Alvariz FG. Hepatite C crônica: história natural. *Rev Do Hosp Univ Pedro Ernesto* 2006;5:36–48. <https://doi.org/10.12957/rhupe.2006.9185>.
- [39] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do H e das HV. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções*. 2019.
- [40] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–76. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9).

- [41] United Nations General Assembly. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development 2015.
- [42] World Health Organization (WHO). Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. 2016.
- [43] Martins T, Luz Narciso-Schiavon J, De Lucca Schiavon L. ARTIGO DE REVISÃO Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C 2010;107–12.
- [44] Pereira LMMB, Martelli CMT, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso RMA, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2013;13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-60>.
- [45] Younossi ZM, Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Henry L, Hunt S. The impact of chronic hepatitis C on resource utilisation and in-patient mortality for Medicare beneficiaries between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1065–75. <https://doi.org/10.1111/apt.12485>.
- [46] Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A Sustained Virologic Response Reduces Risk of All-Cause Mortality in Patients With Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:509-516.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.004>.
- [47] Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski MS, Feld JJ MM. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345–60.
- [48] Uto H, Stuver SO, Hayashi K, Kumagai K, Kanmura S, Numata M, et al. HHS Public Access 2015;50:393–9. <https://doi.org/10.1002/hep.23002>.Increased.
- [49] Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: A community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469–77. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis385>.
- [50] Zignego AL, Giannini C, Monti M, Gragnani L. Hepatitis C virus lymphotropism: lessons from a decade of studies. *Dig Liver Dis* 2007;39:38–45. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(07\)80009-0](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(07)80009-0).
- [51] Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007;39:2–17. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2006.06.008>.
- [52] Terrier B, Cacoub P. Renal involvement in HCV-related vasculitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:334–9.

- <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2013.02.002>.
- [53] Cacoub, Patrice M.D.; Renou, Christophe M.D.; Rosenthal, Eric M.D.; Cohen, Pascal M.D.; Loury, Isabelle M.D.; Loustaud-Ratti, Véronique M.D.; Yamamoto, Ana-Maria M.D.; Camproux, Anne-Claude Ph.D.; Hausfater, Pierre M.D.; Musset, Lucile Ph.D.; Veyssier, Pi J-CMD. Extrahepatic Manifestations Associated with Hepatitis C Virus Infection: A Prospective Multicenter Study of 321 Patients 2000:79.
- [54] Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, De La Red G, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome: A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:1–8. <https://doi.org/10.1097/00005792-200101000-00001>.
- [55] Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014;61:S69–78. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.003>.
- [56] Molnar MZ, Alhourani HM, Wall BM, Lu JL, Streja E, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of hepatitis C viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans. *Hepatology* 2015;61:1495–502. <https://doi.org/10.1002/hep.27664>.
- [57] Navinés R, Castellví P, Moreno-España J, Gimenez D, Udina M, Cañizares S, et al. Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: Reliability and validity of the Patient Health Questionnaire. *J Affect Disord* 2012;138:343–51. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.01.018>.
- [58] Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *World J Gastroenterol* 2015;21:2269–80. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i8.2269>.
- [59] Wang CC, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:216–30. <https://doi.org/10.1111/apt.15575>.
- [60] Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016;3:3–14. <https://doi.org/10.1177/2049936115585942>.
- [61] Chan SJ, Steiner DE. Insulin through the ages: Phylogeny of a growth promoting and metabolic regulatory hormone. *Am Zool* 2000;40:213–22.

- [https://doi.org/10.1668/0003-1569\(2000\)040\[0213:ittapo\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1668/0003-1569(2000)040[0213:ittapo]2.0.co;2).
- [62] Rodelo G, Citlaly, Roura Guiberna Jesús Alberto Olivares Reyes. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update *MEDICAL GAZETTE OF MEXICO REVIEW ARTICLE Correspondence*. *Gac Med Mex* 2017;153:214–42.
- [63] Martins FSM. Mecanismos de ação da insulina 2016:1–13. file:///C:/Users/Fábia/Desktop/mecanismo_ação_insulinaSavio.pdf.
- [64] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* 2018;98:2133–223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>.
- [65] Himsworth HP. Diabetes mellitus: A differentiation into insulin-sensitive and insulin-sensitive types. *Lancet (London, England)* 1936;1:127–30.
- [66] Reaven GM. Bating lecture:1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1607.
- [67] Ferrari F, Bock PM, Motta MT, Helal L. Biochemical and molecular mechanisms of glucose uptake stimulated by physical exercise in insulin resistance state: Role of inflammation. *Arq Bras Cardiol* 2019;113:1139–48. <https://doi.org/10.5935/abc.20190224>.
- [68] Antonelli A. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014;5:586. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i5.586>.
- [69] DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773–95. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
- [70] Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life* 2015;67:506–13. <https://doi.org/10.1002/iub.1396>.
- [71] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2014 Update: A report from the American Heart Association. vol. 129. 2014. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>.
- [72] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 2015*:<http://www.diabetesatlas.org/>.
- [73] NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet (London, England)* 2016;387:1513–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8).
- [74] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretriz Sociedade Brasileira de Diabetes

- 2019/2020 2019:485.
- [75] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:1–131.
- [76] Nadelson J, Satapathy SK, Nair S. Glycated Hemoglobin Levels in Patients with Decompensated Cirrhosis 2016;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8390210>.
- [77] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019/2020. São Paulo: Editora Clannad; n.d.
- [78] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:S57–64.
- [79] Dauteuille C, Teztlaff W, Martín M, Botta E, Lhomme M, Soledad M, et al. Oxidative stress , HDL functionality and effects of intravenous iron administration in women with iron deficiency anemia s Mero n Tom a 2016. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.003>.
- [80] Romero-gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:7075–80.
- [81] Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: A case-control study. *Diabetes Care* 2006;29:1096–101. <https://doi.org/10.2337/dc05-2509>.
- [82] Knobler H, Malnick S. Hepatitis C and insulin action: An intimate relationship. *World J Hepatol* 2016;8:131–8. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i2.131>.
- [83] Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H. No Title. *Gastroenterology* 2004;126:840.
- [84] Copps KD WM. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia* 2012;55:2565–2582. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>.
- [85] Parvaiz F, Manzoor S, Iqbal J, Sarkar-Dutta M, Imran M, Waris G. Hepatitis C virus NS5A promotes insulin resistance through IRS-1 serine phosphorylation and increased gluconeogenesis. *World J Gastroenterol* 2015;21:12361–9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i43.12361>.
- [86] Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin Resistance Is Associated with Chronic Hepatitis C and Virus Infection Fibrosis Progression. *Gastroenterology* 2003;125:1695–704. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.08.032>.
- [87] García-Compeán D, González-González JA, Lavallo-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in

- Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. *Dig Dis Sci* 2016;61:371–80. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3907-2>.
- [88] Stepanova M, Lam B, Younossi Y, Srishord MK, Younossi ZM. Association of hepatitis C with insulin resistance and type 2 diabetes in US general population: The impact of the epidemic of obesity. *J Viral Hepat* 2012;19:341–5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01554.x>.
- [89] Allison MED, Wreighitt T, Palmer CR AG. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994;21:1135–9. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(05\)80631-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(05)80631-2).
- [90] Mason AL, Lau JYN, Hoang N, Qian K, Alexander GJM, Lizhe X, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;29:328–33. <https://doi.org/10.1002/hep.510290235>.
- [91] Cheinquer H, Genehr CL, Berton DC, Cheinquer N, Borges SC, Fonseca A, Lunge V IN. Prevalência de diabetes em pacientes com hepatite C crônica. *Rev AMRIGS* 1998;42:68–71.
- [92] Hayashi T, Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Hayashi J. Influence of insulin resistance on the development of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Infect Agent Cancer* 2016;11:1–10. <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0056-y>.
- [93] Desbois AC, Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. *World J Gastroenterol* 2017;23:1697–711. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i9.1697>.
- [94] Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:739–44. <https://doi.org/10.1002/hep.22703>.
- [95] Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007;102:570–6. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01038.x>.
- [96] Brandman D, Bacchetti P, Ayala CE, Maher JJ, Khalili M. Impact of insulin resistance on HCV treatment response and impact of HCV treatment on insulin sensitivity using direct measurements of insulin action. *Diabetes Care*

- 2012;35:1090–4. <https://doi.org/10.2337/dc11-1837>.
- [97] White DL, Ratziu V E-SH. Hepatitis C infection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008;49:831–44. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.08.006>.Hepatitis.
- [98] Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:50–6. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50291>.
- [99] 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. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:1379–82. <https://doi.org/10.1111/jgh.14067>.
- [100] Mada PK, Malus ME, Parvathaneni A, Chen B, Castano G, Adley S, et al. Impact of Treatment with Direct Acting Antiviral Drugs on Glycemic Control in Patients with Hepatitis C and Diabetes Mellitus. *Int J Hepatol* 2020;2020:6438753. <https://doi.org/10.1155/2020/6438753>.
- [101] Wong A, Sie J, Chen A, Gunawan B, Chung J, Rashid N. Glycemic Control after Initiating Direct-Acting Antiviral Agents in Patients with Hepatitis C Virus and Type 2 Diabetes Mellitus Using the United States Integrated Healthcare System. *J Res Pharm Pract* 2020;9:16. https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_19_110.
- [102] Hussein HA, Allam AS MA. Evaluation of Glycated Haemoglobin (HbA1c) Level in Type 2 Diabetic Chronic HCV Non-cirrhotic Treatment-Naïve Egyptian Patients Eradicated with Sofosbuvir Plus Daclatasvir. *Curr Diabetes Rev* 2020;16:165–70.
- [103] Ciancio A, Bosio R, Bo S, Pellegrini M, Sacco M, Vogliotti E, et al. Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents. *J Med Virol* 2018;90:320–7. <https://doi.org/10.1002/jmv.24954>.
- [104] Strauhs-Nitsch L, Campiolo MF, Morsoletto DBG, Pissai Junior A, Ivantes CAP. Curing hepatitis C with the new direct acting antivirals did not improve insulin resistance after one year. *Arq Gastroenterol* 2020;57:267–71. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202000000-50>.
- [105] Huang JF, Huang CF, Yeh ML, Dai CY, Hsieh MH, Yang JF, et al. The outcomes of glucose abnormalities in chronic hepatitis C patients receiving interferon-free direct antiviral agents. *Kaohsiung J Med Sci* 2017;33:567–71.

- <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.07.003>.
- [106] Borges F das C, Souza MGL de, Novaes IC do RB, Silveira VS da, Nunes MP, Miranda GCBM, et al. Efetividade do tratamento com drogas antivirais de ação direta em pacientes com hepatite C atendidos em um centro de referência no estado do Pará, Brasil, de 2017 a 2019. *Rev Pan-Amazônica Saúde* 2020;11. <https://doi.org/10.5123/S2176-6223202000468>.
- [107] Mello CEB. Tratamento da hepatite crônica pelo vírus C Novas perspectivas. *J Bras Med* 2014;102:23–32.
- [108] Lanini S, Mammone A, Puro V, Girardi E, Bruzzi P, Ippolito G. Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiol* 2014;37:263—276.
- [109] Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). 2015.

ANEXO

ANEXO A- ARTIGO ORIGINAL DE REVISÃO EM PORTUGUÊS

INFLUÊNCIA DA RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA COM

ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA NO METABOLISMO DA GLICOSE DE

PACIENTES COM HEPATITE C: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA

LITERATURA

RESUMO

Introdução: os efeitos da erradicação do vírus da hepatite C com uso de antivirais de ação direta sobre o metabolismo da glicose não é uma temática totalmente esclarecida. Ainda existem dúvidas se a eliminação viral está associada à melhora dos marcadores de glicemia e insulina, bem como se esses desfechos são mantidos em longo prazo.

Objetivo: revisar a literatura atual sobre os efeitos no metabolismo da glicose em pacientes com hepatite C após resposta virológica sustentada (RVS) com antivirais de ação direta (DAAs). **Métodos:** trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases de dados PubMed e Embase incluindo estudos em inglês, publicados entre 2017 e 2021. Os dados foram independentes extraídos por dois pesquisadores usando formulários pré-determinados. **Resultados:** Nesta revisão integrativa foram analisados 32 artigos que atenderam os critérios estabelecidos para a inclusão dos estudos. O número de participantes nos estudos variou de 24 a 511. Dos 32 estudos incluídos, 23 (71,87%) apresentaram resultados favoráveis a melhora do controle glicêmico em pacientes com HCV tratados com DAAs que atingiram a RVS, tanto para pacientes diabéticos como não diabéticos. **Conclusão:** A maioria dos estudos apontam para melhor controle glicêmico dos pacientes com HCV, tratados com DAAs que atingem RVS, contudo ainda há controvérsia se este achado persiste em longo prazo. Sugere-se que estudos prospectivos adicionais sejam realizados para confirmar a associação, bem como estudos que acompanhem os pacientes após a eliminação viral.

Palavras-Chave: Hepatite C, agentes antivirais de ação direta, resposta viral sustentada, controle glicometabólico.

Introdução

A hepatite C (HCV) afeta aproximadamente 57 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que destas 1,2 milhões desconhecem o diagnóstico da infecção (1). No Brasil segundo dados do Ministério da Saúde, estima-se que a prevalência de pessoas com anti HCV reagente seja de aproximadamente 0,7% da população, e que destes aproximadamente cerca de 700 mil indivíduos virêmicos necessitam de tratamento (2,3).

A hepatite C é uma doença curável, mas frequentemente subdiagnosticada e associada a várias manifestações hepáticas e extra-hepática (2,4,5). Dentre as manifestações extra-hepáticas podemos destacar crioglobulinemia mista (6), doença renal crônica (7) doença renal em estágio final, linfoma de células β , artrite reumatoide (8), porfiria cutânea tarda, líquen plano (9) síndrome de Sjögren (10), doenças cardiovasculares (11), depressão (12), lúpus eritematoso sistêmico (13) e diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (14). Segundo Younossi et al. (2016) (15) as doenças extra-hepáticas mais incidentes entre os pacientes com HCV são depressão (25%) e diabetes mellitus tipo 2 (15%).

O vírus da hepatite C está associado à desregulação da homeostase da glicose, levando a resistência à insulina (RI) e aumento da incidência de pré-diabetes e DMT2. Em modelos experimentais, a proteína do núcleo do HCV demonstrou induzir o desenvolvimento de RI (16). Em pacientes com infecção pelo HCV, a prevalência de RI é maior do que a relatada na infecção pelo vírus da hepatite B e na população em geral; além disso, a RI se desenvolve independentemente da gravidade da doença hepática (17).

Quanto ao tratamento da hepatite C, um novo cenário se apresenta com a utilização dos Antivirais de Ação Direta (DAA), sendo que estes são eficazes para se atingir a resposta virológica sustentada (RVS) com menores efeitos colaterais, quando comparados aos tratamentos anteriores que utilizavam medicamentos como o interferon (18,19). Efeitos da RVS já estão bem documentados na literatura relativos à redução do risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) (20-21), redução da fibrose hepática, da progressão para cirrose e das complicações da doença hepática crônica (22).

Como o uso dos DAAs é uma alternativa terapêutica relativamente recente, a investigação de como o HCV interage com outros processos metabólicos é um assunto de grande interesse para a comunidade de hepatologia em geral (23). É amplamente reconhecido que a infecção pelo HCV está associada a vários distúrbios metabólicos incluindo a esteatose hepática e síndrome metabólica (5,23). No entanto, os efeitos dos

DAAAs alcançando RVS sobre o controle glicêmico de pacientes com hepatite C estão ainda controversos.

Algumas evidências sugerem efeitos positivos e melhoras no controle glicêmico dos pacientes após tratamento antiviral, enquanto outras referências não demonstraram efeito benéfico.

Neste contexto, o presente estudo busca revisar a literatura científica sobre o comportamento do metabolismo da glicose em pacientes com hepatite C tratados com DAAAs.

Metodologia

Revisão integrativa envolvendo dados da literatura científica nacional e internacional. Os artigos selecionados geraram um embasamento para a compreensão do comportamento do metabolismo da glicose após a erradicação do vírus da hepatite C com agentes antivirais de ação direta.

Para a realização da revisão integrativa foi necessário percorrer seis etapas: 1) Identificação do tema e seleção da questão norteadora de pesquisa; 2) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; 3) Identificação dos artigos pré-selecionados e selecionados; 4) Categorização e análise crítica dos artigos selecionados; 5) Interpretação e discussão dos resultados encontrados; 6) Apresentação da revisão (24).

Desse modo, foi definida a seguinte pergunta norteadora: “A erradicação do vírus da hepatite C por agentes antivirais de ação direta melhora parâmetros glicêmicos de pacientes com HCV?”.

A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e Medline com os termos na língua inglesa que compõem o Medical Subject Headings (MeSH): “*hepatitis C*” OR “*chronic hepatitis C*”, AND “*diabetes mellitus*” OR “*fasting glucose control*” OR “*glycosylated hemoglobin*” OR “*glucose levels*” OR “*glucose metabolism*” AND “*direct antiviral agent*” AND “*sustained viral response*”.

Como critérios de inclusão foram considerados todos os artigos científicos em inglês disponíveis na íntegra, com acesso livre, temática pertinente ao objetivo da revisão integrativa e que contribuíssem para responder à questão norteadora.

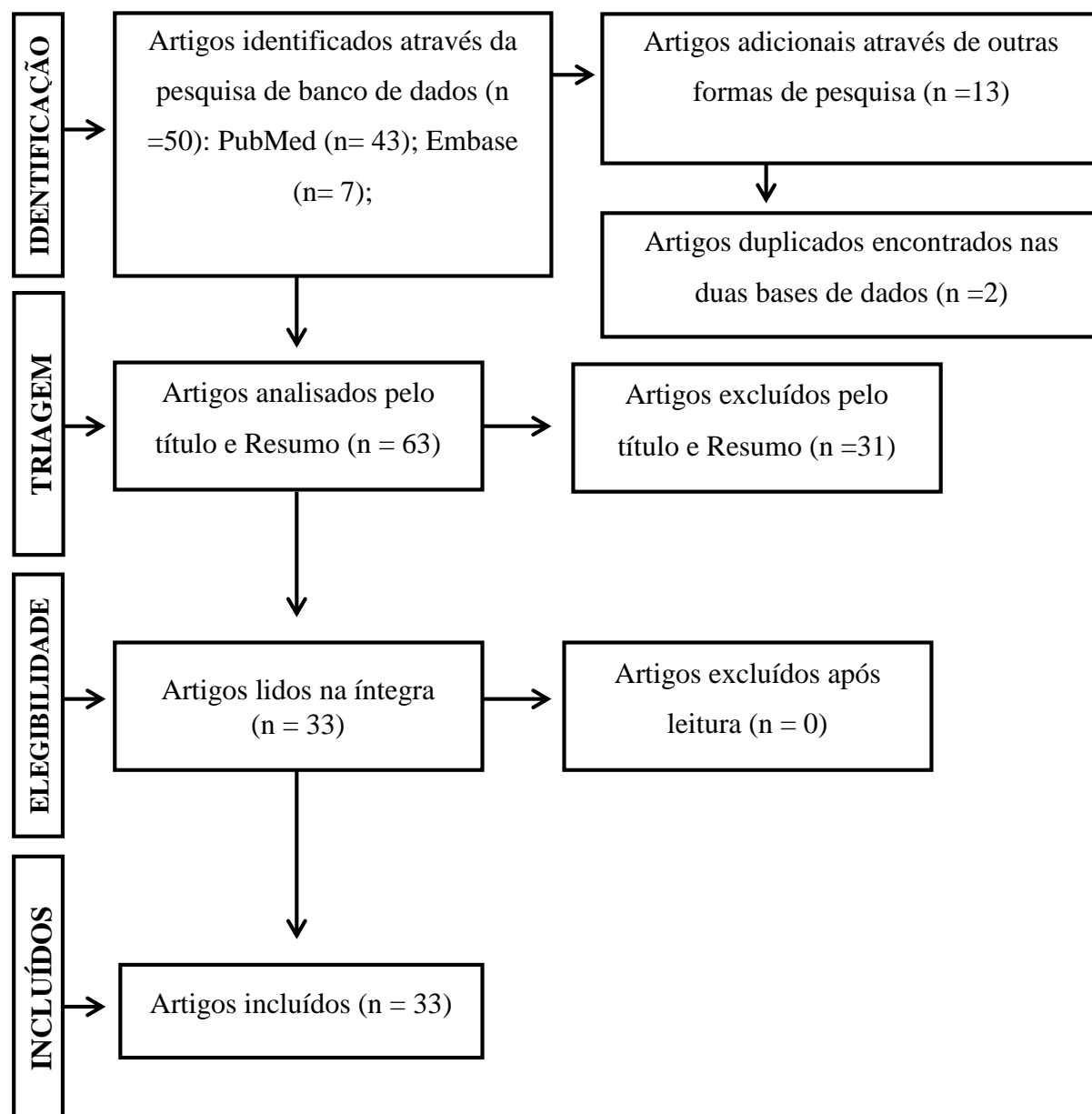
O recorte temporal utilizado foi de cinco anos, com o objetivo de trazer para a discussão artigos atuais sobre a temática pesquisada.

Foram excluídos os protocolos de pesquisa, teses, dissertações, carta editorial, trabalho de conclusão de curso (TCC), resenhas e relatórios, revisão e capítulos de livros, erratas e comentários de artigos, duplicidades, artigos indisponíveis na íntegra, documentos não oficiais e artigos envolvendo modelos experimentais, estudos de caso e revisões sistemáticas, assim como revisão de literatura.

A seleção das publicações foi baseada inicialmente pela leitura do título e resumo. Apenas os estudos elegíveis foram lidos na íntegra. A busca na base de dados retornou um total de 43 artigos no PubMed e destes 17 foram incluídos na revisão. Na base dados Embase (Elsevier) foram identificados 7 artigos e dois foram incluídos no estudo.

Dos 50 artigos encontrados, 2 eram duplicata e 31 foram excluídos após a leitura do título e resumo, por estarem enquadrados nos critérios de exclusão previamente definidos. Do total dos artigos incluídos 13 foram incluídos de forma manual (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos para a revisão integrativa.



Resultados e Discussão

O Quadro 1 resume as informações fornecidas pelos artigos que foram incluídos na revisão de literatura.

Quadro 1: Distribuição de artigos sobre os efeitos da RVS nos parâmetros do metabolismo da glicose em pacientes com hepatite C tratados com antivirais de ação direta.

Autores	Ano/País de Origem	Objetivo	Nº Pacientes	Crítérios de Inclusão	Desenho do estudo	Resultados
Zied; Alnasr; El-Bendary; Abd-Elsalam; Hagag (25)	2020/ Egito	Avaliar o efeito do tratamento com DAAs no controle glicêmico de pacientes HCV genótipo 4 com DMT2.	100 pacientes com HCV e DMT2 tratados com DAAs, virgens de tratamento	Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 75 anos. Ter creatinina sérica dentro do normal (1,2 mg/dl); TSH dentro do limite normal (0,5 4,5 m IU/L); HBs-Ag negativo e ter alfafetoproteína inferior a 100 ng/ml.	Estudo prospectivo	Houve uma diminuição significativa ($p=0,009$) da glicemia de jejum quando comparados os valores basais e após o tratamento ($219,06\pm 111,36$ mg/dL vs. $112,37\pm 20,66$ mg/dl). Também, houve uma diminuição significativa ($p=0,0001$) nos valores da glicemia pós-prandial ($309,78\pm 108,70$ mg/dl vs. $191,2\pm 55,15$ mg/dl), bem como da HbA1c ($p=0,003$) na comparação dos resultados basais com o pós tratamento ($7,95\pm 1,09$ mg/dl vs. $7,45\pm 0,8$ mg/dl).
Abdel Moneim; Suleiman; Mahmoud; Mabrouk; Zaky; Mahmoud (26)	2019/ Egito	Investigar o efeito da erradicação do HCV após a terapia com sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DCV) sobre biomarcadores	30 pacientes com HCV diabéticos e 30 controles (pessoas saudáveis sem HCV e	Pacientes adultos, de ambos os sexos, com idade entre 18-70 anos de idade, infectados com o genótipo 4 do HCV e diabéticos. Tratados com DAAs por 12 semanas.	Ensaio clínico controlado	A RVS foi obtida por 100% dos pacientes tratados com DAA (30/30). O valor de HOMA-RI mostrou uma diminuição significativa ($p>0,001$) no grupo de pacientes com HCV-diabéticos pós-tratamento em comparação com os valores basais. Os valores de HbA1c diminuíram significativamente nos pacientes HCV, diabéticos, na comparação dos valores basais com os valores do final do tratamento ($p>0,001$). A erradicação do HCV

		hematológicos e inflamatórios em pacientes diabéticos tipo 2 infectados com o genótipo 4 do HCV.	não diabéticas)			após o tratamento com regime SOF/DCV melhorou de forma perceptível os índices hematológicos alterados e biomarcadores inflamatórios.
Doyle; Galanakis; Mulvihill; Crawley; Cooper (27)	2019/ Canadá	Avaliar o efeito do tratamento do HCV com DAAs e a influência da RVS nas medidas da homeostase da glicose e dos lipídios.	24 pacientes do sexo masculino com HCV genótipo 1a ou 1b	Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, que planejavam iniciar o tratamento antiviral para HCV. Amostras de sangue foram coletadas para análise de RNA de HCV no início do estudo, na semanas 4 e 12, além de 12 e 24 semanas pós-tratamento.	Estudo piloto de centro único e aberto de Ottawa Canadá. Ensaio Clínico não controlado	Os participantes apresentaram média de idade de 54±11,6 anos e IMC médio de 30,0 kg/m ² . Todos os participantes obtiveram RVS. Mudanças foram observadas para HbA1c e medidas de lipídios ao longo do período de estudo. No geral, os níveis de colesterol total, LDL-C e triglicérides aumentaram no tratamento e após a RVS. No geral, glicose ($p=0,11$), insulina ($p=0,42$) e HOMA-IR ($p=0,32$) não mudaram com o tempo. A exposição a DAA e ribavirina pode influenciar os parâmetros lipídicos, mas não a glicose, durante o tratamento do HCV.
Stine; Wynter; Niccum; Kelly; Caldwell; Shah (23)	2017/ Estados Unidos	Investigar se o tratamento com DAAs leva à melhora da resistência à insulina pós-tratamento.	175 pacientes com HCV	Foram incluídos pacientes com HCV, maiores de 18 anos, tratados com DAAs. Foram coletados dados demográficos, exames laboratoriais. HbA1c pré e pós-tratamento, alfa fetoproteína e	Estudo de coorte retrospectivo	A idade média dos participantes foi 56 ± 9,5 anos. 80,8% dos pacientes apresentavam o genótipo 1, 97,8% atingiram RVS na semana 12. 18,5% (n:31) eram diabéticos, 76,9% eram homens e 61,5% cirróticos. Não houve diferença significativa nos valores de HbA1c quando comparados os valores do pré-tratamento (7,36 mg / dL, 95% CI 6,55-8,16)

				medicamentos para o tratamento de HCV e DM foram revisados. Os valores laboratoriais pós-tratamento foram obtidos após identificada RVS. O diabetes foi confirmado por HbA1c > 6,5% e por uso hipoglicemiantes e/ou insulina ou glicose em jejum > 200 mg / dL.		com o pós-tratamento (7,11 mg/dL, 95% CI 6-34-7,88, p=0,268). Quatorze (53,8%) pacientes usavam medicamentos para controle do diabetes pré-tratamento e 15 (57,7%) participantes no pós-tratamento.
Adinolfi; Nevola; Guerrera; D'Alterio; Marrone; Giordano; Rinaldi (28)	2018/ Itália	Avaliar o impacto da eliminação do HCV com antivirais de ação direta na resistência à insulina e no controle glicêmico.	133 pacientes com HCV genótipo 1 com fibrose hepática avançada (F3-F4) sem DMT2.	78 pacientes foram tratados com DAAs e 65 não foram tratados. A fibrose hepática foi avaliada por elastografia. Foi avaliado o HOMA-IR antes e após 3 meses do final do tratamento.	Estudo de caso-controle prospectivo	Todos os pacientes tratados com DAA, atingiram a RVS. 76,5% dos pacientes com RVS mostraram melhorias de RI, dos quais 41,2% normalizaram a RI. Uma redução no HOMA-IR em $2,42 \pm 1,85$ foi mostrada ($p < 0,001$). Os autores concluíram que a erradicação do HCV reverte a RI e melhora o controle glicêmico, o que poderia prevenir manifestações clínicas e complicações relacionadas à RI.
Mada; Malus; Parvathaen; Chen (29)	2020/ Estados Unidos	Avaliar o efeito do tratamento da hepatite C com antivirais de ação direta no controle glicêmico de	118 pacientes 59 pacientes tratados com DAA e	Todos os pacientes eram maiores de 18 anos com HCV, virgens de tratamento, com HbA1c $\geq 6,5\%$. De 118 pacientes, 59 foram tratados com DAAs por 8-12 semanas.	Estudo caso-controle retrospectivo	55 dos 59 pacientes tratados com DAAs (93%) alcançaram RVS. Seis meses após a conclusão do tratamento, os níveis médios de HbA1c diminuíram no grupo tratado $7,7 \pm 0,3\%$ para $6,8 \pm 0,2\%$ ($p < 0,000$). Em contraste, o nível médio de HbA1c no grupo não tratado aumentou ligeiramente de $8,2 \pm$

		pacientes com diabetes mellitus.	59 controles (não tratados).	Os 59 pacientes do grupo de controle não receberam tratamento devido a questões de recusa para tratamento do HCV.		0,2% para $8,4 \pm 0,1\%$ ao longo do mesmo período. O estudo demonstrou que o tratamento do HCV com DAAs resulta em reduções estatisticamente significativas nos níveis de HbA1c em pacientes com DM, se a RVS for alcançada.
Alaarag; Hamam; Amin (30)	2021/ Egito	Avaliar a segurança dos DAAs, aprovados pelo Comitê Nacional de Saúde do Egito, para tratar pacientes infectados com HCV que apresentam fração de ejeção ventricular esquerda de médio porte.	400	Foram incluídos pacientes com HCV, com fração de ejeção (40–49%) de maio de 2017 a dezembro de 2019. Os participantes foram classificados em dois grupos conforme o Child-Pugh: Grupo I (Child-Pugh A), que recebeu Sofosbuvir e Daclatasvir por 12 semanas, e Grupo II (Child-Pugh B), que recebeu Sofosbuvir, Daclatasvir e Ribavirina por 12 semanas. Os pacientes foram avaliados quanto a fração de ejeção, peptídeo natriurético cerebral, perfil lipídico, glicose de jejum, insulina em jejum e pelo HOMA-	Estudo transversal de coorte multicêntrico	No estudo 234 pacientes (58,5%) eram homens e 166 pacientes (41,5%) eram mulheres. A média de idade foi de $47,4 \pm 10,2$ anos. Os DAAs não afetaram os parâmetros clínicos, ecocardiográficos ou laboratoriais de insuficiência cardíaca dos pacientes em nenhum dos grupos. Os DAAs em ambos os grupos não produziram nenhum aumento significativo na incidência de arritmias. Houve declínio estatisticamente significativo glicemia de jejum ($p=0,001$) e melhora da resistência à insulina (HOMA-RI) ($p<0,001$) após o tratamento em ambos os grupos.

				RI (logo antes do início do tratamento e dentro de três dias após o término da terapia, e na confirmação de eliminação do vírus (RVS) (após 3 meses).		
Hussein; Allam; Moaty (31)	2020/ Egito	Avaliar as alterações nos níveis de HbA1c em pacientes egípcios não cirróticos, com DMT2, após erradicação do HCV com sofosbuvir (SOV) e daclatasvir (DCV).	128 pacientes com HCV diabéticos não cirróticos	O estudo incluiu pacientes com HCV e DMT2, virgens de tratamento não cirróticos. Os valores de HbA1c foram coletados para todos os pacientes antes de iniciar o tratamento antiviral e 3 meses (12 semanas) após o final do tratamento para pacientes que alcançaram RVS.	Estudo transversal observacional prospectivo	Os pacientes foram classificados em grupos conforme o uso de medicamentos. Grupo I: 70 pacientes em uso de hipoglicemiantes orais; Grupo II: 58 pacientes em uso de insulino terapia +/- hipoglicemiantes orais. Em relação ao perfil glicêmico, foi encontrada diminuição estatisticamente significativa dos valores médios de HbA1c nos pacientes estudados (n=128), no período do estudo com valor de $p < 0,05$. Este estudo apóia a ideia de que a erradicação do HCV leva à redução da HbA1c em pacientes com diabetes, o que pode retardar o início e a progressão das complicações microvasculares do diabetes.
Li; Gordon; Rupp; Zhang; Trudeau; Holmberg; Moorman; Spradling; Teshale;	2019/ Estados Unidos	Investigar o impacto da resposta virológica sustentada na HbA1c em pacientes com	384 pacientes com HCV e DMT2 (192 não tratados, 192 tratados,	Foram incluídos pacientes com HCV e DMT2 de ambos os sexos, maiores de 18 anos.	Estudo de Coorte retrospectivo/prospectivo observacional	Em pacientes que atingiram RVS, as trajetórias de Hb1Ac evoluíram em 3 fases: (a) até 6 meses pós-tratamento, HbA1c diminuiu significativamente de 7,7% para 5,4% a cada 90 dias ($p < 0,001$); (b) 6-30 meses a HbA1c recuperou a uma taxa de 1,5% a cada 90 dias ($p = 0,003$); e (c) de 30 meses em diante, a HbA1c estabilizou em um nível médio de 7,9

Boscarino; Schmidt; Daida; Lu (32)		hepatite C e com DM 2.	com RVS ou falha do tratamento)			($p=0,34$). O tratamento bem-sucedido do HCV em pacientes com DMT2 reduz significativamente a HbA1c logo após o tratamento, mas essas diminuições não são sustentadas a longo prazo. Menos de 3 anos após a RVS, a HbA1c volta a níveis semelhantes aos de pacientes não tratados/com falha de tratamento, estando esses acima do recomendado para a manutenção do DMT2.
Ciancio; Bosio; Pellegrini; Sacco; Vogliotti; Fassio et al. (33)	2018/ Itália	Avaliar os valores de glicose de jejum e HbA1c antes e após a terapia com antivirais de ação direta em pacientes com HCV e DMT2	122	Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos com HCV e DMT2. Foram excluídos pacientes em lista de espera para transplante hepático, pacientes Child-Pugh C, com ingestão ativa de álcool, presença de ascite, presença de outras doenças hepáticas, hepatite autoimune, portador de HbsAg, infecção por HIV.	Estudo de coorte prospectivo.	110 pacientes foram tratados com DAAs por 12 e 24 semanas conforme protocolo EASL e 12 permaneceram sem tratamento. 101 (91,8%) atingiram RVS, enquanto 9 (8,2%) apresentaram recidiva após 4 semanas de tratamento. O Grupo 1 foi composto por 89 pacientes que obtiveram RVS e o Grupo 2 por 21 pacientes sem RVS (9 recidivantes e 12 não tratados). Uma redução significativa da glicose de jejum ($134,3 \pm 41,32$ mg/dL vs $152,4 \pm 56,40$ mg /dL, $p= 0,002$) e dos valores de HbA1c ($46,51 \pm 16,15$ mmol/mol vs $52,15 \pm 15,43$ mmol/mol, $p < 0,001$) foi encontrada no Grupo 1, mas não no Grupo 2 ($140,6 \pm 47,87$ mg / dL vs. $145,31 \pm 30,18$ mg/dL, $p=0,707$ e $55,31 \pm 20,58$ mmol/mol vs. $53,38 \pm 9,49$ mmol/mol, $p = 0,780$). No Grupo 1, 20,7% dos pacientes puderam reduzir ou suspender a terapia antidiabética em

						comparação com nenhum no Grupo 2 ($p = 0,03$), apesar do aumento significativo de peso observado no Grupo 1. A RVS induziu uma melhora significativa do controle glicêmico em pacientes DM com HCV.
Andrade; Yamashiro; Oliveira Moreira; Winkler; Silva (34)	2018/Brasil	Avaliar o nível de resistência à insulina (HOMA-IR) em pacientes com HCV diabéticos, tratados com DAAs que atingiram a RVS.	150 pacientes HCV diabéticos	Foram incluídos pacientes com HCV, maiores de 18 anos, diabéticos fazendo uso de hipoglicemiantes orais, tratados com DAAs que finalizaram o tratamento para HCV. Foram excluídos pacientes transplantados, pacientes coinfectados HBV/HIV, pacientes com CHC, pacientes diabéticos em uso de insulina.	Estudo prospectivo	Foram incluídos 150 pacientes e 75 eram cirróticos. A idade média foi de $55,3 \pm 9,97$ e o IMC foi de $27,4 \pm 5,18$ kg/m ² . Vinte e dois (14,67%) eram pacientes diabéticos em uso de hipoglicemiantes orais e 17 (11%) eram cirróticos. Na população geral do estudo, os valores médios de glicose e HOMA-IR aumentaram na RVS, mas a insulina diminuiu. Excluindo pacientes diabéticos e aqueles com valores normais de HOMA-IR ($<2,5$), a média de glicose, insulina e HOMA-IR diminuiu na RVS. O delta HOMA-IR diminuiu significativamente na RVS ($p = 0,02$).
Strauhs-Nitsch; Campiolo; Morsoletto; Pissai Junior; Ivantes (35)	2020/Brasil	Comparar o nível de RI de pacientes com HCV antes do tratamento com os DAAs e até 12 meses após a RVS e avaliar a evolução do peso após a cura	75 pacientes com HCV tratados com DAAs	Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos de ambos os sexos, com HCV, tratados com DAAs. Foram excluídos pacientes que perderam o acompanhamento, os que não atingiram RVS e os que não tinham exames laboratoriais laboratorial.	Estudo prospectivo.	Os 75 pacientes possuíam média de idade de 55,2 anos e 60% eram do sexo masculino. 43 pacientes tinham fibrose avançada. 21 (28%) eram DM. 31 (41,3%) pacientes apresentaram RI antes do tratamento antiviral, e esse número aumentou para 39 (52%) após 12 meses do término do tratamento, segundo HOMA-IR. Não houve diferença estatística entre as medidas de insulina, glicose e HOMA-IR antes e depois da cura da hepatite

		da hepatite C crônica.				C. Observamos um ganho de peso nos pacientes logo após a cura do HCV mas isso não persistiu no final do estudo.
Huang; Huang; Yeh; Dai; Hsieh; Yang; Huang; Lin; Liang; Lin; Chen; Yu; Chuang (36)	2017/ Taiwan	Elucidar o impacto mútuo entre a resposta ao tratamento e os parâmetros de anormalidades da glicose após a terapia com DAAs em pacientes com HCV.	65 pacientes com HCV	Foram incluídos pacientes virgens de tratamento para HCV com idade entre 18 e 65 anos. Outros critérios de elegibilidade incluíram concentração de creatinina sérica <1,5 mg/dl, ausência de gravidez ou lactação e/o uso de um método anticoncepcional confiável para mulheres. Pacientes com HIV, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, doença de Wilson, deficiência de α 1-antitripsina, cirrose descompensada (Child – Pugh classe B ou C), insuficiência hepática evidente, uso de álcool atual ou histórico, condição psiquiátrica, transplante de fígado	Estudo prospectivo e multicêntrico	98,5% dos pacientes atingiram RVS, 13 (21,7%) pacientes apresentavam DM antes do início do tratamento. Enquanto o diagnóstico de DM subclínico, pré-diabetes e normoglicemia foi de 1 (1,7%), 10 (16,7%) e 36 (60%) pacientes, respectivamente. O valor médio da HbA1c pós-tratamento (12 semanas após o fim do tratamento) foi de $5,5 \pm 0,6\%$, o que não foi significativamente diferente do valor basal ($5,6 \pm 0,6\%$, $p=0,17$). 23 pacientes apresentaram melhora significativa da resistência à insulina (HOMA-IR > 2,5, $=166,7 \pm 111,3$ vs $105,7 \pm 48,2$, ($p=0,04$)). 7 (19,4%) pacientes com normoglicemia no início do estudo tornaram-se pré-diabéticos pós-tratamento. Nenhuma mudança sequencial do metabolismo da glicose foi observada entre o paciente com diabetes subclínica e nos 13 pacientes com diabetes.

				anterior ou evidência de CHC foram excluídos do estudo.		
Salomone, Catania, Montineri, Bertino, Godos, Rizzo (37)	2018/ Itália	Avaliar os efeitos do tratamento com DAA em pacientes cirróticos não diabéticos com genótipos 1a/1b e tolerância à glicose diminuída com base em um teste oral de tolerância à glicose de 75 g.	32 pacientes com HCV e cirrose compensada	Pacientes ambulatoriais com HCV e cirrose compensada Child-Pugh A ou B, genótipo 1, e tolerância diminuída a glicose que foi determinada segundo critérios da Associação Americana de Diabetes.	Estudo observacional prospectivo	Todos os pacientes alcançaram RVS após o tratamento com DAA. Após a erradicação viral, não houve alteração na glicemia de jejum ($103,5 \pm 7,1$ vs $102,8 \pm 7,2$ mg/dL, $p=0,15$), mas a glicemia de 2 horas foi reduzida ($165,2 \pm 22,7$ vs $138,5 \pm 21,3$ mg/dL, $p<0,001$). A erradicação do HCV também levou a uma redução significativa na HbA1c ($6,1 \pm 0,2\%$ vs $5,7 \pm 0,3\%$, $p<0,001$) e na resistência à insulina pós-carga de glicose avaliada pelo índice de sensibilidade à insulina ($6,92 \pm 1,56$ vs $9,52 \pm 1,39$ mg/kg/min, $p<0,001$). Esses efeitos foram observados apesar de não haver alteração no IMC ($25,6 \pm 4,3$ vs $25,8 \pm 4,4$, $p>0,5$). A erradicação do HCV pode melhorar precocemente a tolerância à glicose em pacientes com cirrose relacionada ao HCV.
Gualerzi, Bellan, Smirne, Minh, Rigamonti, Burlone (38)	2018/ Itália	Investigar as alterações relacionadas à erradicação viral em pacientes com HCV não diabéticos,	82 pacientes com HCV	Foram incluídos pacientes HCV-RNA positivos (48 homens, idade média de 66 anos, 73 com fibrose avançada, 41 HCV-1b). Nenhum dos participantes apresentava	Estudo de coorte prospectivo	No início do estudo, a maioria dos pacientes apresentaram metabolismo anormal da glicose (N = 45, 55%; glicemia de jejum alterada 10%, tolerância diminuída à glicose 16%, ambos acima de 12%, 17% diabetes), enquanto apenas 37 (45%) eram normalmente tolerantes à glicose (NGT). No final do

		tratados com DAA.		diagnóstico de DM. Todos foram submetidos a um teste padrão de tolerância à glicose oral (OGTT) antes do tratamento antiviral e logo após a sua conclusão.		tratamento todos os pacientes atingiram RVS. Foi observada uma diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de glicose e insulina, levando a uma redução significativa do HOMA-IR (de 3,42 [2,66-5,38] para 2,80 [1,78-3,95]; $p<0,001$) e um aumento correspondente na sensibilidade à insulina (0,49 [0,26-0,75] a 0,64 [0,42-0,91]; $p<0,001$). Os parâmetros do metabolismo da glicose de pacientes infectados pelo HCV melhoram precocemente após o tratamento antiviral, com benefícios que não se limitam aos diabéticos. Esses achados confirmam quão profundo e generalizado é o comprometimento das vias da insulina exercida pela infecção pelo HCV.
El Badry; Ali; Eltaweel; Abdel-Wahed (39)	2020/ Egito	Avaliar os níveis de HbA1c antes e após a terapia com DAAs em pacientes com HCV diabéticos que obtiveram resposta virológica sustentada.	85 pacientes diabéticos com HCV	Foram incluídos pacientes DMT2 com HCV, genótipo 4, que receberam sofosbuvir e daclatasvir como uma terapia dupla por 3 meses, posteriormente seguidos por 12 semanas após o término do tratamento. As alterações nos níveis de HbA1c foram medidas na linha de base e 12 semanas	Estudo prospectivo foi realizado no Centro de Tratamento de Hepatite Viral, no Hospital, Aswan, Egito, entre novembro de 2017 e maio de 2018.	Trinta e dois pacientes (37,6%) apresentaram melhora glicêmica significativa após receber terapia com DAAs; O nível médio de HbA1c basal foi de $7,98 \pm 0,62\%$, atingindo $6,88 \pm 0,81\%$, 12 semanas após o término do tratamento (RVS), apresentando melhora significativa. Enquanto isso, 53 pacientes (62,4%) não apresentaram melhora, tinham uma média de HbA1c basal de $8,24 \pm 0,64\%$ e um nível médio de HbA1c pós-tratamento de $8,34 \pm 0,61\%$ ($p=0,083$). A erradicação do HCV baseada em DAAs está associada a um

				após o término do tratamento com DAAs.		melhor controle glicêmico em 37,6% dos pacientes com diabetes, como evidenciado por uma redução significativa da HbA1c média.
Weidner; Boettche; Zimmerer; Burgermeister; Teufel; Ebert et al. (40)	2018/ Alemanha	Investigar a associação do tratamento com DAA e metabolismo da glicose no contexto do desenvolvimento ou resolução da fibrose hepática em uma coorte de pacientes com hepatite C.	281 pacientes com HCV	Foram incluídos pacientes com HCV que receberam terapia de DAA, virgens de tratamento. Os pacientes foram avaliados quanto aos parâmetros glicêmicos e fibrose hepática (elastografia, FIB-4 e cálculo APRI), antes e após o término do tratamento.	Estudo observacional retrospectivo	Dos 281 pacientes 10% (N:28) apresentavam DMT2 e 17% (n:22) apresentavam pré-DM. Glicemia de jejum alterada pode ser detectada em 22 dos 129 pacientes (17%). 94% (n=265) dos participantes atingiram RVS 12. Quanto aos níveis de glicose no plasma, HbA1c demonstrou uma diminuição significativa após a erradicação do HCV em pacientes com DMT2 ($p=0,0367$ n=12). No subgrupo não cirrótico, houve uma diminuição significativa dos valores de HbA1c até 12 meses após a terapia (pré vs. t=0-6 meses: $p=0,09$ n=6; pré vs. t=6-12 meses: $p=0,03$ n=6). Entretanto, em pacientes com cirrose hepática este efeito não foi observado ($p=0,4$ n=7 meses: pré vs. t=0,4 n=7; pré vs. t=6-12 meses : $p=0,1$ n=9). A eliminação bem-sucedida do HCV através do tratamento com DAA foi associada a uma queda significativa no nível de glicemia de jejum. Curiosamente, essa alteração metabólica foi independente do IMC. Além disso, os níveis de glicose a longo prazo também diminuíram após o sucesso do tratamento com DAA. Uma redução

						significativa do escore APRI foi associada a uma melhora persistente da glicemia de jejum.
Ikeda; Ikeda; Takai; Takahashi et al. (41)	2017/ Japão	Avaliar se o tratamento com DAA sem ribavirina reduz a HbA1c em 12 semanas após o término da terapia.	36 pacientes HCV genótipo 1b	Pacientes tratados para HCV genótipo 1b com SOF/LED, que atingiram a RVS. Dados clínicos foram coletados antes do tratamento e 12 semanas após o tratamento.	Estudo observacional	Nos 36 pacientes com erradicação do HCV, os níveis de HbA1c diminuíram significativamente após o tratamento (pré-tratamento 5,85% vs. pós-tratamento 5,65%, $p<0,01$). Este estudo mostra a possibilidade de que a erradicação do HCV por SOF/LED tenha sido acompanhada de melhora do metabolismo da glicose na população com ou sem diabetes, e sugere uma investigação mais aprofundada.
Dawood; Nooh; Elgamal (42)	2017/ Egito	Avaliar os fatores associados à melhora do controle glicêmico pelo tratamento com DAA em pacientes egípcios com DMT2 com infecção crônica pelo HCV genótipo 4.	460 pacientes com HCV	400 pacientes com HCV receberam DAA na forma de sofosbuvir+daclatasvir com ou sem ribavirina por 12 semanas, enquanto os 60 pacientes não receberam DAAs serviram como grupo controle. Antes de iniciar o tratamento com DAA os pacientes realizar exames laboratoriais de glicemia de jejum, HbA1c,	Estudo observacional	Pacientes com RVS após 3 meses (378 pacientes, 94,5%) foram divididos em dois grupos de acordo com o desfecho do controle glicêmico; grupo controle glicêmico melhorado (CGM), com 292 pacientes (77,2%), e o grupo controle glicêmico não melhorado (CGNM), que incluiu 86 pacientes (22,8%). No grupo com melhor controle glicêmico, 78 pacientes (26,7%) necessitaram diminuir a dose do tratamento antidiabético. A porcentagem de pacientes com história familiar de DMT2, aqueles com Child B e maior tempo de duração do DMT2 foram significativamente maiores no grupo CGNM em comparação ao CGM. Pacientes diabéticos que recebem DAAs devem ser monitorados de

						perto para redução de medicamentos antidiabéticos, especialmente insulina e sulfonilureia, para evitar eventos hipoglicêmicos. A melhora do controle glicêmico com DAAs é maior em pacientes sem história familiar de DM2, diabetes mellitus de curta duração e doença hepática leve.
Elhelbaw; Abdel-Razek; Alsebaey, et al.(43)	2019/ Egito	Avaliar o impacto da terapia antiviral de ação direta no estado de RI em pacientes com HCV.	511 pacientes com HCV tratados com DAAs	Pacientes com HCV, que receberam DAAs, sem co-infecção por outros vírus. A avaliação do modelo homeostático (HOMA) foi calculada antes e 12 semanas após o tratamento, e RI foi definido como HOMA >1,9. Os pacientes foram tratados por 12 semanas de ombitasvir/ritonavir/paritaprevir/RBV (n= 28); sofosbuvir (SOF)/simprevir (n = 36); SOF/ravidasvir (n = 101); SOF/interferon peguilado/RBV (n = 192); ou 24 semanas de SOF/RBV (n = 154).	Estudo observacional prospectivo	A maioria dos pacientes 51,3% apresentavam fibrose em estágio F4 e 24,7% eram diabéticos. A RVS 12 semanas após o tratamento foi alcançada em 465 (91%) pacientes. A RVS12 foi alcançada em 90,5% dos pacientes com RI e em 92,9% dos pacientes sem RI ($p=0,560$), e o HOMA pré-tratamento não foi diferente em respondedores e não respondedores ($p=0,098$). O número de pacientes com RI diminuiu significativamente em pacientes que alcançaram uma RVS muito mais do que em não respondedores ($<0,0001$) e o HOMA melhorou significativamente mais em pacientes com RVS do que em não respondedores ($p=0,001$). Todos os protocolos de tratamento foram associados a uma melhora comparável no HOMA ($p=0,101$). Concluiu-se que a RI não prejudica a resposta de pacientes com HCV tratados

						com DAAs e melhora significativamente em pacientes que atingem RVS.
Gilad; Fricker; Hsieh et al. (44)	2019/ EUA	Determinar se os pacientes diabéticos com hepatite C tratados com DAAs melhoraram o diabetes, respondendo por alterações tanto na HbA1c quanto nos medicamentos para diabetes, e se alguma melhora é sustentada	122 pacientes	Foram incluídos pacientes com HCV tratados com DAAs com diabetes mellitus. Os mesmos deveriam apresentar, pelo menos uma HbA1c $\geq 6,5\%$ dentro de 1,5 anos pré-tratamento para 1,5 anos pós-tratamento.	Estudo retrospectivo	HbA1c antes do tratamento foi $8,4\% \pm 1,9\%$, em comparação com $7,8\% \pm 1,7\%$ após o tratamento, uma diferença média de $0,6\%$ [IC 95% (0,2, 0,9), $p < 0,01$]. Contabilizando ambos os medicamentos para HbA1c e diabetes, 42 de 122 (34%) tiveram uma melhora no diabetes após o tratamento de HCV, e 20 de 28 (71%) desses indivíduos mantiveram melhora em 1,5 anos de acompanhamento. A prescrição de insulina foi associada à melhora do diabetes. O tratamento do HCV com DAAs foi associado à melhora do diabetes em uma parcela significativa de pacientes com uma redução média na HbA1c de magnitude clinicamente significativa. Entre os respondedores, esse efeito foi sustentado por 1,5 anos de acompanhamento.
El Sagheer; Soliman; Ahmad; Hamdy(45)	2018/ Egito	Investigar as relações de novos antivirais de ação direta, simeprevir/sofosbuvir, com perfil lipídico e resistência à insulina (RI).	120 pacientes com HCV 80 casos e 40 controles não diabéticos	Foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos, não diabéticos virgens de tratamento, com HCV genótipo 4, que apresentavam diferentes graus de fibrose conforme estimado por fibroscan. Os participantes foram	Estudo de caso-controle	A média de idade dos pacientes foi de $47,5 \pm 12,3$ anos. 48 pacientes eram do sexo masculino e 32 do sexo feminino. 36 pacientes apresentaram fibrose leve (15 casos:F1 e 21 casos:F2), enquanto 44 pacientes tinham fibrose moderada a grave (F3 e F4). Os níveis de triglicerídeos séricos, glicemia de jejum, insulina de jejum e HOMA-IR foram significativamente maiores nos pacientes com

				<p>tratados com (SIM/SOF). Foram excluídos pacientes DM que faziam uso de hipolipemiantes, pois poderiam afetar o metabolismo lipídico ou RI, e pacientes com doença hepática coexistente, com HBV, HIV, hepatite autoimune. Quarenta voluntários saudáveis, 20 homens e 20 mulheres foram selecionados aleatoriamente da equipe médica do hospital e fizeram parte do grupo controle.</p>		<p>HCV em comparação com o grupo controle ($p=0,006$, $0,01$, $0,001$ e $0,001$). Além disso, uma redução significativa nos triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina de jejum e HOMA-IR ($p<0,001$), e uma elevação significativa do colesterol sérico, LDLc e HDLc ($p=0,001$) e relação LDL/HDL ($p=0,04$) foram detectados. A terapia baseada em SOF/SIM continua apresentando alto grau de eficácia no tratamento de HCV-GT4. Alta RVS melhora o efeito preditivo de fatores metabólicos como RI.</p>
Jain; Kalra; Srivastava; Chawla (46)	2019/ Índia	Elucidar o impacto do sofosbuvir e daclatasvir em parâmetros clínicos de pacientes com HCV genótipo 3 (GT3).	50 pacientes HCV-GT3	Foram incluídos pacientes com HCV-GT3 virgens de tratamento. Com idades entre 18 e 60 anos, tratados com sofosbuvir (400 mg) e daclatasvir (40 mg) uma vez ao dia por via oral por 12 semanas.	Estudo observacional prospectivo	30 participantes eram do sexo masculino, a idade média foi de 38 ± 13 anos. A glicemia de jejum apresentou redução significativa quando comparada antes e após o tratamento com DAA ($87,7 \pm 11,1$ vs $86 \pm 9,3$; $p>0,05$). A HbA1c também apresentou redução significativa após a RVS ($5,57 \pm 0,47$ vs $5,41 \pm 0,43$; $p=0,0016$). Em contra partida o colesterol total e o colesterol LDL aumentaram significativamente de $166,9 \pm$

						23,8 mg/dL para $192,4 \pm 34,5$ mg/dL (IC 95% 18,4 a 32,6, $p < 0,0001$) e $100,9 \pm 22,8$ mg/dL para $121,6 \pm 37,2$ mg/dL (IC 95% 14 a 27,3, $p < 0,0001$) respectivamente após o tratamento.
Teegen; Maurer; Eurich; Vollbort; Bahra; Blaeker et al. (47)	2019/ Alemanha	Avaliar a função renal após tratamento antiviral de pacientes que receberam transplante hepático. Bem como, avaliar manifestações extra-hepática do HCV e alterações histopatológicas em termos de inflamação, conteúdo de gordura e estágio de fibrose no enxerto.	100 pacientes com HCV que realizaram transplante hepático	Foram incluídos no estudo pacientes adultos com HCV que realizaram transplante hepático tratados com DAAs entre 2014 e 2015.	Estudo de coorte	Do total de pacientes estudados, 66 eram homens e 34 mulheres. Todos os pacientes obtiveram resposta virológica sustentada. Verificou-se melhora significativa da inflamação ($p=0,001$) e estágio de fibrose ($p=0,031$). Significativamente menos insulina foi necessária em 32 pacientes com diabetes ($p < 0,001$) para manter a Hb1Ac inalterada após tratamento.
Nevola; Rinaldi; Zeni;	2020/ Itália	Avaliar a eliminação do vírus da hepatite	343 pacientes com HCV	Foram incluídos pacientes com HCV que alcançaram RVS por DAAs. Dados	Estudo prospectivo	Em 24 semanas pós-acompanhamento, um aumento no IMC foi observado ($p < 0,05$). Independentemente dos níveis de fibrose

Sasso; Pafundi; Guerrera et al. (48)		C sobre os parâmetros metabólicos e renais.	que alcançaram RVS por DAAs	clínicos de glicemia (glicose e insulina sérica, HOMA-IR, HOMA- β e HOMA-S), lipídios (colesterol sérico, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade [LDL], lipoproteína de alta densidade) e função renal (creatinina sérica, taxa de filtração glomerular estimada [eGFR]) foram avaliados antes e 24 semanas após o tratamento para HCV.		hepática, uma redução nos valores de glicose de jejum ($p=0,001$), HOMA-IR ($p<0,001$) foram observado em 24 semanas após a eliminação do HCV em comparação com os valores pré-tratamento; 32,4% dos pacientes com glicemia de jejum alterada normalizaram os valores de glicose sérica e 44,6% dos diabéticos apresentaram melhora no controle glicêmico. Em contraste, o colesterol sérico ($p<0,001$) e o colesterol LDL ($p<0,001$) aumentaram. A função renal foi melhorada com cerca de 10% de redução dos valores de creatinina sérica ($p<0,02$). Uma eGFR basal de ≤ 60 mL/min/1,73 m ² foi um preditor negativo de melhora da função renal. A eliminação do HCV foi um fator independente que melhorou o metabolismo da glicose e a função renal.
Özdoğan;Y araş; Ateş; Üçbilek; Sezgin; Altıntaş (49)	2020/ Turquia	Investigar o impacto do tratamento com DAA no metabolismo lipídico e na resistência à insulina (RI) em pacientes com HCV. Comparar	121 pacientes	Foram incluídos pacientes com HCV maiores de 18 anos, tratados com DAAs, sem co-infecção por HBV e/ou HIV.	Estudo de coorte transversal	Um total de 117 pacientes eram do genótipo 1. A RVS foi alcançada por 98,4% dos participantes. 12 meses após o término do tratamento, houve diminuição do HOMA-IR, mas não foi estatisticamente significativo ($p=0,2048$). A glicemia de jejum não reduziu após o tratamento com DAAs. Os níveis de CT e LDL aumentaram significativamente no primeiro mês de tratamento (CT: 159 ± 30 , 180 ± 34 mg dL ⁻¹ e LDL: 84 ± 28 , 100 ± 30 mg

		os valores no final do tratamento (pós-tratamento) com valores basais.				dL-1) ($p < 0,0001$), e esse aumento manteve-se durante e após o tratamento. Não houve aumento estatisticamente significativo de TG ($p = 0,120$). Ambos os regimes de tratamento mostraram efeitos semelhantes no HOMA-IR, TC e LDL. Pacientes com HCV tratados com DAAs apresentaram aumento dos níveis de RI, CT e colesterol LDL durante o tratamento. Após o término do tratamento, a RI voltou ao normal, enquanto os níveis elevados de CT e LDL persistiram indefinidamente.
Carvalho; Velosa; Serejo (50)	2018/ Portugal	Avaliar o comportamento dos fatores de risco metabólicos de pacientes com HCV após RVS, comparando os resultados com os novos DAAs versus o antigo regime de tratamento Peg-interferon±ribavirina.	178 pacientes com HCV que atingiram RVS	Um total de 178 pacientes que alcançaram RVS e completaram um ano de seguimento foram incluídos prospectivamente neste estudo: grupo 1 com 105 pacientes tratados com DAAs e grupo 2 com 73 pacientes tratados com esquemas antigos. Os resultados incluíram variação do metabolismo de lipídios, glicose e ferro após RVS.	Estudo de coorte transversal	Houve aumento significativo do colesterol total em ambos os grupos (grupo 1: $p < 0,001$, IC 95%: 0,41–0,78; grupo 2: $p < 0,001$, IC 95%: 0,24–0,69). Os níveis de triglicérides diminuíram significativamente ($p = 0,015$, IC 95%: 0,33–0,04) no grupo 1 e aumentaram ($p = 0,014$, IC 95%: 0,07–0,59) no grupo 2. Os níveis de LDL aumentaram no grupo 1 ($p = 0,014$ 0,029, IC 95%: 0,05–0,88), mas nenhuma variação significativa foi encontrada no grupo 2. Não houve redução significativa nos valores de glicemia de jejum após o tratamento para HCV em ambos os grupos. O HOMA diminuiu após RVS no grupo 1, mas não houve diferença significativa. Houve um aumento significativo de HOMA ($p = 0,002$, IC 95%: 0,17592–0,72317) apenas no grupo 2.

						Pacientes que alcançaram RVS podem ter risco aumentado de desfechos cardiovasculares devido ao desenvolvimento de hiperlipidemia e resistência à insulina.
Beig; Orr; Harrison; Gane(51)	2018/ Nova Zelândia	Avaliar o impacto da erradicação do HCV sobre os fatores metabólicos em receptores de transplante de fígado.	91 pacientes com HCV	Foram incluídos pacientes virgens de tratamento e pacientes com falha em tratamentos anteriores. O impacto dos DAAs no perfil metabólico foi avaliado no início e na resposta virológica sustentada (SVR) entre 24 e 48 semanas.	Estudo retrospectivo	No total, 91 receptores de transplante de fígado com infecção recorrente pelo HCV receberam tratamento com DAA, 62 pacientes tiveram falha no tratamento com base em interferom e 29 eram virgens de tratamento, dos quais 87 (96%) alcançaram RVS. A erradicação do HCV foi associada à redução no tratamento de DM e HAS em 38% e 22% em relação ao início do tratamento. Os níveis de HbA1c diminuíram da média de $35,5 \pm 4,3$ mmol/mol para $33,3 \pm 3,6$ mmol/mol em 44 semanas após o tratamento ($p=0,03$). Os níveis de colesterol total aumentaram em 41 semanas pós-tratamento ($p<0,0001$), refletindo um aumento significativo nos níveis séricos de LDL ($2,0 \pm 0,8$ a $2,9 \pm 0,8$; $p < 0,0001$). Os níveis estimados de taxa de filtração glomerular (eGFR) aumentaram de $64,9 \pm 20$ mL/minuto para $69,6 \pm 20$ mL/minuto em 24 semanas após o tratamento ($p=0,0004$). A erradicação da infecção recorrente pelo HCV pela terapia com DAA tem impactos benéficos no metabolismo da glicose e no perfil renal e reverte o efeito

						hipolipidêmico do HCV em receptores de transplante hepático.
Graf; Welzel; Bogdanou; Vermehren; Beckel; Bojunga 952)	2020/ Alemanha	Investigar prospectivamente se a terapia antiviral do HCV com DAAs altera os parâmetros de glicose e lipídios.	49 pacientes com HCV tratados com DAAs	Foram incluídos no estudo pacientes com 18 anos ou mais com HCV que frequentaram o ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade de Frankfurt para tratamento antiviral com DAA, de agosto de 2018 a abril de 2019.	Estudo prospectivo	Foram selecionados 49 pacientes, e 3 foram excluídos no decorrer do estudo, sendo que 46 pacientes (47,8% do sexo masculino; idade média $51,7 \pm 14,7$; faixa etária: 23-82) continuaram até o final do tratamento. 45 de 46 pacientes alcançaram RVS. A glicemia de jejum e HbA1c não mudaram significativamente ao longo do tempo, embora tendessem a diminuir quando comparado os valores anteriores e após o tratamento (FG: $p=0,11$; HbA1c: $p=0,82$). No entanto, uma redução significativa pôde ser detectada nos níveis basais de insulina e HOMA-IR (insulina: $18,9 \pm 17,3$ a $11,7 \pm 8,7$; $p=0,002$; HOMA-IR: $5,3 \pm 6,1$ a $2,5 \pm 1,9$, $p<0,001$). Assim, a proporção de pacientes com RI foi significativamente menor no final do acompanhamento, em comparação com o início. Essas alterações na sensibilidade à insulina puderam ser detectadas, embora o IMC não tenha diminuído significativamente ao longo do tempo ($25,4 \pm 4,2$ a $26,3 \pm 5,6$; $p=0,95$). Em contraste com isso, a erradicação do HCV resultou em um aumento significativo nos níveis de colesterol (colesterol total, LDL-C e HDL-C).

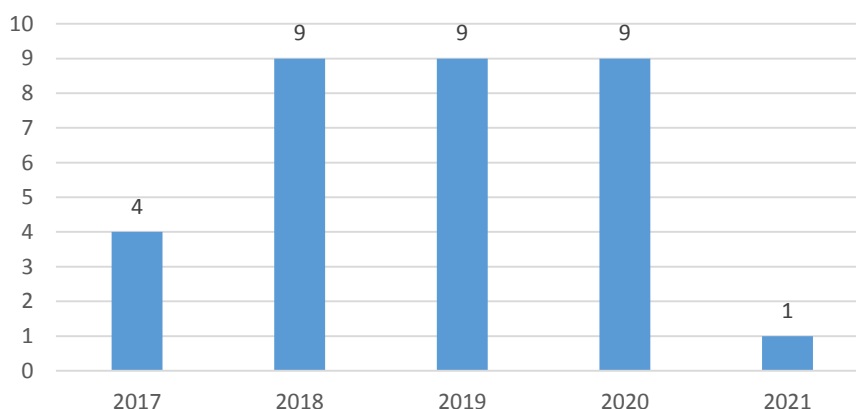
Andrés; Barros; Arutunian; Zhao (53)	2020/ EUA	Avaliar a sustentabilidade do controle glicêmico após a SVR12 e determinar a mudança no uso de medicamentos para diabéticos ao longo do tempo.	310 pacientes com HCV com DMT2 ou Pré-DM	Foram incluídos no estudo pacientes em tratamento para HCV que tivessem DMT2 ou pré-DM.	Estudo de coorte retrospectivo	A maioria dos pacientes eram do sexo masculino, com genótipo 1 e média de idade de 61,8 anos. 87,8% dos pacientes atingiram RVS12. Foi observada uma redução estatisticamente significativa na HbA1c do início até a conclusão do tratamento com DAAs ($p<0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa na HbA1c no momento da SVR12 para a leitura atual (1,5 meses à 3 anos após RVS) (diferença na HbA1c =0,07%, IC 95% = -0,26% a 0,4%, $p=0,67$), indicando que a redução na HbA1c alcançada pelo tratamento do HCV não foi sustentada ao longo do tempo. A dose de insulina diminuiu do início do tratamento para os valores ao final do estudo.
Russo; Zanetto; Gambato; Bortoluzzi; Enrica et al.(54)	2019/ Itália	Avaliar o efeito a longo prazo dos DAAs na resistência à insulina em pacientes tratados com DAAs entre maio de 2015 e dezembro de 2016 em 3 centros de	138 pacientes	Foram incluídos pacientes com HCV, que realizaram tratamento DAAs na RI. Pacientes tratados com DAAs entre maio de 2015 e dezembro de 2016 em 3 centros de atenção terciária foram recrutados. Pacientes com diabetes foram excluídos.	Estudo de coorte prospectivo	Dos 138 participantes 95 (68,8%) eram cirróticos, 29 (21%) tinham fibrose grave (F3). O genótipo 1 foi o mais prevalente (87/138, 63%). RVS12 foi alcançado em 135 (98%) pacientes. 68 pacientes apresentaram RI antes do tratamento. Após RVS, a porcentagem de pacientes com RI diminuiu significativamente para 49% ($p=0,01$). HOMA-IR foi significativamente menor após a RVS (1,8 vs 3; $p<0,001$), e isso foi relacionado a uma redução significativa do nível de insulina ($11,7 \pm 6,3$ vs $16,4 \pm 8,3$). O IMC elevado foi associado a uma

		atenção terciária.				probabilidade menor de atingir um status não-IR em 24 semanas após RVS ($p=0,05$) e 48 semanas após RVS ($p=0,03$). Em conclusão, SVR após DAAs levou a uma redução significativa de RI, mesmo em pacientes com cirrose. Apesar disso, a RI pode persistir após a obtenção da RVS, principalmente em pacientes com IMC elevado.
Boraie; Elnaggar; Ahmed; Mahmoud (55)	2019/ Egito	Avaliar a erradicação do vírus da hepatite C com DAA sobre a RI e o DMT2	240 pacientes com HCV tratados com DAAs	Forma incluídos pacientes com HCV, tratados com DAA, maiores de 18 até 65 anos de idade. Os participantes foram divididos em 2 grupos: Grupo1: pacientes não diabéticos com HCV (N:120) e Grupo 2: pacientes com DM e HCV (N:120). Todos os pacientes foram tratados com SOF e DAC com ou sem ribavirina por 12 semanas, seguidos por mais 12 semanas pós tratamento.	Estudo prospectivo caso controle	Após RVS a HbA1c diminuiu de $7,6 \pm 0,69$ para $6,7 \pm 0,78$ $p=0,0001$ no grupo DM e de $5,8 \pm 0,5$ para $5,1 \pm 0,3$ no grupo não diabético, com diminuição do percentual de pacientes com DMT2 não controlados de 22,4% para 5,2% após o tratamento. O HOMA-IR diminuiu no grupo diabético de $4,9 \pm 0,7$ para $3,7 \pm 0,75$ e no grupo não diabético de $3,1 \pm 0,56$ para $2,3 \pm 0,4$ com melhora completa do RI para 2,5 em 20,7% dos pacientes diabéticos. 20% dos pacientes diabéticos precisaram diminuir a dose de hipoglicemiante oral e 13,3% deles precisaram diminuir a dose de insulina

Muitos estudos buscaram elucidar o impacto da resposta ao tratamento com antivirais de ação direta no metabolismo da glicose em pacientes com hepatite C. As anormalidades do metabolismo da glicose, incluindo hiperinsulinemia e RI, conhecidas por serem relacionadas às doenças hepáticas crônicas, foram a justificativa para especulações sobre essa relação. Estudos publicados desde a década de 90 já evidenciavam uma associação entre o vírus C e o desenvolvimento do DMT2 (56-58), agora busca-se embasamento científico para desvendar se a erradicação do vírus de fato provoca melhoras significativas no metabolismo da glicose, bem como se esses benefícios se mantem em longo prazo.

Nesta revisão integrativa foram analisados 32 artigos que atenderam os critérios estabelecidos para a inclusão dos estudos, publicados entre os anos de 2017 e 2021. O número de participantes envolvidos nos estudos variou de 24 a 511 participantes. Quanto aos países de origem nove (28,1%) foram desenvolvidos no Egito, seis (18,7%) na Itália, cinco (15,6%) nos Estados Unidos, três (9,4%) na Alemanha, dois (6,2%) no Brasil, e um (3,1%) nos países do Canadá, Japão, Turquia, Nova Zelândia, Índia, Portugal e Taiwan. Quanto ao ano das publicações a maioria nove (28,1%) corresponderam aos anos de 2018, 2019 e 2020, conforme Figura 1.

Figura 1: Anos de publicação dos artigos incluídos na revisão



Quanto ao delineamento dos artigos incluídos a maioria 26 (81,3%) eram estudos de coorte, quatro (12,5%) estudos caso-controle e dois (6,2%) sendo um ensaio clínico controlado e o outro não controlado.

Ainda não está claro se a resposta virológica sustentada com antivirais de ação direta em pacientes com hepatite C é de fato responsável pela melhora no controle glicometabólico desses pacientes em curto e em longo prazo.

Apesar de considerável heterogeneidade entre os estudos selecionados, pode-se perceber que em sua maioria, 71,87% (n=23), os resultados são favoráveis à melhora do controle glicêmico em pacientes com hepatite C tratados com antivirais de ação direta que atingiram a resposta viral sustentada, tanto para pacientes diabéticos como não diabéticos.

O controle glicometabólico de pacientes com HCV e diabetes mellitus tipo 2 melhorou em termos de HbA1c, quando comparado os valores iniciais e após os participantes atingirem a RVS com diferença estatisticamente significativa em vários estudos (25, 26, 29-31, 33, 39,40,44, 53, 55). Esse fato também pode ser observado em pacientes com HCV não diabéticos (30,41,46,48,51,55,59).

Também verificou-se a redução na glicemia de jejum em vários estudos com populações de pacientes com HCV e DM2 (25,33,40) e em outros estudos de pacientes com HCV não diabéticos (45, 46, 48).

Alguns artigos que compõem essa revisão integrativa utilizaram o HOMA-IR (*Homeostasis model assessment-Insulin Resistance*) para avaliar o nível de resistência à insulina de seus participantes. Ele tem sido amplamente utilizado e representa uma das diversas alternativas para avaliação da RI, principalmente por figurar como um método simples, rápido, de fácil aplicação e baixo custo. A redução significativa dos valores de HOMA-IR puderam ser observados em populações de pacientes com hepatite C diabéticos (26) e não diabéticos (30,34,38,43,45,48,52,54,61), após os mesmos erradicarem o vírus C com uso de DAAs. Os resultados foram mensurados no início do tratamento e após RVS.

Pode-se destacar mais detalhadamente o estudo conduzido por Gilad et al.(44) que investigaram 122 pacientes com HCV, diabéticos, com idade média de 60 anos, sendo a maioria do sexo masculino (71%) e com maior grupo étnico de negros (65%), com 90% dos indivíduos com HCV genótipo 1 e cirrose em 45% dos participantes. A obesidade prevaleceu quando verificou-se que a mediana de IMC era igual a 30,4 Kg/m². Em relação ao tratamento, 82% dos pacientes faziam uso de ao menos um medicamento para controle de diabetes e 54% faziam uso de insulina, antes do tratamento com DAAs. Comparando valores de HbA1c antes (8,4±1,9%) e após RVS (7,8±1,7%) verificou-se redução

estatisticamente significativa ($p < 0,01$) e esse resultado demonstrou ser sustentado 1,5 anos após a conclusão do tratamento.

Em contrapartida, 21,8% ($n=7$) dos artigos analisados demonstraram que a resposta viral sustentada não altera os parâmetros do metabolismo da glicose.

Alguns estudos apontam que os benefícios alcançados com a melhoria dos parâmetros do metabolismo da glicose não se mantêm em longo prazo (32,52).

Cinco estudos identificaram outro benefício da erradicação do vírus da hepatite C em pacientes diabéticos que utilizam terapia medicamentosa para seu controle, sendo que após RVS houve necessidade de revisão terapêutica com diminuição das doses de hipoglicemiantes orais e também de insulina (42, 44, 47,51).

Considerações Finais

Esta revisão evidenciou um número expressivo de publicações sobre os efeitos da erradicação do vírus da hepatite C com agentes antivirais de ação direta. A maioria das publicações apresentou resultados favoráveis sugerindo que a erradicação do HCV por melhora o controle glicêmico em pacientes com e sem DMT2, com consequente impacto positivo na terapia antidiabética. Sugere-se que estudos prospectivos adicionais sejam realizados para confirmar a associação.

Referências

- 1 European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol [Internet]. 2018; 69:461–511. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções [Internet]. 2019. 68 p.
- 3 Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, de Almeida EC, Vivaldini S, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. Brazilian J Infect Dis [Internet]. 2019;23(3):182–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.04.010>
4. Centers of Disease Control and Prevention. Hepatitis C Information for Health Professionals [internet] [Internet]. CDC. 2017. Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/HCVfaq.htm>

5. Hedenstierna M, Nangarhari A, Weiland O, Aleman S. Diabetes and Cirrhosis Are Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma after Successful Treatment of Chronic Hepatitis C. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):723–9.
6. Zarebska-Michaluk DA, Lebensztejn DM, Kryczka WM, Skiba E. Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland. *Adv Med Sci* [Internet]. 2010; 55(1):67–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.2478/v10039-010-0009-4>
7. Park H, Chen C, Wang W, Henry L, Cook RL, Nelson DR. Chronic hepatitis C virus (HCV) increases the risk of chronic kidney disease (CKD) while effective HCV treatment decreases the incidence of CKD. *Hepatology*. 2018;67(2):492–504.
8. Ferucci ED, Choromanski TL, Varney DT, Ryan HS, Townshend-Bulson LJ, McMahan BJ, et al. Prevalence and correlates of hepatitis C virus-associated inflammatory arthritis in a population-based cohort. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2017;47(3):445–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.04.004>
9. Gheorghe C, Mihai L, Parlatescu I, Tovu S. Association of oral lichen planus with chronic C hepatitis. Review of the data in literature. *Maedica (Buchar)* [Internet]. 2014; 9(1): 98–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25553136><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4268302>
10. Ramos-Casals M, La Civita LLA, De Vita S, Solans R, Luppi M, Medina F, et al. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Care Res*. 2007;57(1):161–70.
11. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated with Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology* [Internet]. 2016; 150(1):145-155.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.007>
12. Dan AA, Crone C, Wise TN, Martin LM, Ramsey L, Magee S, et al. Anger experiences among hepatitis C patients: Relationship to depressive symptoms and health-related quality of life. *Psychosomatics*. 2007; 48(3):223–9.
13. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Neurol* [Internet]. 1989 Oct 1; 46(10):1121–3. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
14. Chen Y, Ji H, Shao J, Jia Y, Bao Q, Zhu J, et al. Different Hepatitis C Virus Infection Statuses Show a Significant Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019; (0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05918-7>.
15. Younossi ZM, Kanwal F, Saab S, Brown KA, El-Serag HB, Kim WR, et al. The impact of hepatitis C burden: An evidence-based approach. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39(5):518–31.

16. Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, et al. Involvement of the PA28-Dependent Pathway in Insulin Resistance Induced by Hepatitis C Virus Core Protein. 2007; 81(4):1727–35.
17. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2269–80.
18. Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: A phase IIb trial. *Gastroenterology*. 2014;146(2):430–41.
19. Behara R, Reau N. Updates on hepatitis C virus therapy in the direct-acting antiviral era. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):115–9.
20. Ji F, Yeo YH, Wei MT, Ogawa E, Enomoto M, Lee DH, et al. Sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2019;71(3):473–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.017>
21. Ioannou GN, Green PK BK. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;17(S0168-8278):32273–0.
22. Pan JJ, Bao F, Du E, Skillin C, Frenette CT, Waalen J, et al. Morphometry Confirms Fibrosis Regression From Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C. *Hepatol Commun*. 2018;2(11):1320–30.
23. 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. *Physiol Behav*. 2019;176(3):139–48.
24. Soares CB, Hoga LA, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD, et al. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. *Reme Rev Min Enferm* [Internet]. 2010;8(1):102–6.
25. Zied HY, Abo Alnasr NM, El-Bendary AS, Abd-Elsalam S, Hagag RY. Effect of treatment with direct antiviral agents (DAAs) on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus & hepatitis C virus genotype 4. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(4):679–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.024>
26. Abdel Moneim A, Suleiman HA, Mahmoud B, Mabrouk D, Zaky MY. Viral clearance ameliorates hematological and inflammatory markers among diabetic patients infected with hepatitis C genotype 4. *Clin Exp Med* [Internet]. 2020;20(2):231–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-019-00605-3>
27. Doyle M-A, Galanakis C, Mulvihill E, Crawley A, Cooper C. Hepatitis C Direct Acting Antivirals and Ribavirin Modify Lipid but not Glucose Parameters. *Cells*. 2019;8(3):252.

28. 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. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(7):1379–82.
29. Mada PK, Malus ME, Parvathaneni A, Chen B, Castano G, Adley S, et al. Impact of Treatment with Direct Acting Antiviral Drugs on Glycemic Control in Patients with Hepatitis C and Diabetes Mellitus. Gordon FD, editor. *Int J Hepatol [Internet]*. 2020;2020:6438753. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/6438753>
30. Alaarag AF, Hamam AM, Amin OA. The safety of the directly acting antiviral treatment for hepatitis C virus according to the egyptian national program protocol in patients with midrange ejection fraction. *Glob Heart*. 2021;16(1):1–12.
31. Hussein HA, Allam AS MA. Evaluation of Glycated Haemoglobin (HbA1c) Level in Type 2 Diabetic Chronic HCV Non-cirrhotic Treatment-Naïve Egyptian Patients Eradicated with Sofosbuvir Plus Daclatasvir. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(2):165–70.
32. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Trudeau S, Holmberg SD, et al. Sustained virological response does not improve long-term glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2019;39(6):1027–32.
33. Ciancio A, Bosio R, Bo S, Pellegrini M, Sacco M, Vogliotti E, et al. Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents. *J Med Virol*. 2018;90(2):320–7.
34. Andrade VG, Yamashiro FS, Oliveira CV, Moreira A. Redução da resistência à insulina após resposta virológica sustentada com agentes antivirais diretos: nem toda população melhora. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(3):274–8.
35. Strauhs-Nitsch L, Campiolo MF, Morsolotto DBG, Pissaia Junior A, Ivantes CAP. Curing hepatitis C with the new direct acting antivirals did not improve insulin resistance after one year. *Arq Gastroenterol*. 2020; 57(3):267–71.
36. Huang JF, Huang CF, Yeh ML, Dai CY, Hsieh MH, Yang JF, et al. The outcomes of glucose abnormalities in chronic hepatitis C patients receiving interferon-free direct antiviral agents. *Kaohsiung J Med Sci [Internet]*. 2017; 33(11):567–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.07.003>.
37. Salomone F, Catania M, Montineri A, Bertino G, Godos J, Rizzo L, et al. Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents improves glucose tolerance and reduces post-load insulin resistance in nondiabetic patients with genotype 1. *Liver Int*. 2018;38(7):1206–11.
38. Gualerzi A, Bellan M, Smirne C, Minh MT, Rigamonti C, Burlone ME, et al. Improvement of insulin sensitivity in diabetic and non-diabetic patients with chronic hepatitis C treated with direct antiviral agents. *PLoS One*. 2018;13(12):1–

39. El Badry MM, Ali DA, Eltaweel NH, Abdel-Wahed MA. Effect of eradication of HCV infection by direct-acting antivirals in diabetic HCV-infected patients as regards glycaemic control. *Egypt Liver J.* 2020; 10(1).
40. Weidner P, Boettche D, Zimmerer T, Burgermeister E, Teufel A, Ebert MPA, et al. Impact of direct acting antiviral (DAA) treatment on glucose metabolism and reduction of pre-diabetes in patients with chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):281–9.
41. Ikeda A, Ikeda K, Takai A, Takahashi K, Ueda Y, Marusawa H, Seno H, Inagaki N KH. Hepatitis C Treatment with Sofosbuvir and Ledipasvir Accompanied by Immediate Improvement in Hemoglobin A1c. *Digestion.* 2017;96:228–30.
42. Dawood AA, Nooh MZ, Elgamal AA. Factors Associated with Improved Glycaemic Control by Direct-Acting Antiviral Agent Treatment in Egyptian Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 4. 2017;316–21.
43. Elhelbawy M, Abdel-razek W, Alsebaey A, Hashim M, Elshenawy H. Insulin resistance does not impair response of chronic hepatitis C virus to direct-acting antivirals, and improves with the treatment. 2019;16–23.
44. Gilad A, Fricker ZP, Hsieh A, Thomas DD, Zahorian T, Nunes DP. Sustained Improvement in Type 2 Diabetes Mellitus is Common After Treatment of Hepatitis C Virus With Direct-acting Antiviral Therapy. 2019;53(8):616–20.
45. El Sagheer G, Soliman E, Ahmad A, Hamdy L. Study of changes in lipid profile and insulin resistance in Egyptian patients with chronic hepatitis C genotype 4 in the era of DAAs. *Libyan J Med [Internet].* 2018;13(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/19932820.2018.1435124>
46. Jain A, Kalra BS, Srivastava S, Chawla S. Effect of sofosbuvir and daclatasvir on lipid profile , glycaemic control and quality of life index in chronic hepatitis C , genotype 3 patients. 2019;38(February):39–43.
47. Teegen EM, Maurer MM, Eurich F, Vollbort A, Bahra M, Blaeker H, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct acting antivirals.0–2.
48. Nevola R, Rinaldi L, Zeni L, Sasso FC, Pafundi PC, Guerrera B, et al. Metabolic and renal changes in patients with chronic hepatitis C infection after hepatitis C virus clearance by direct-acting antivirals. *JGH Open.* 2020;4(4):713–21.
49. Özdoğan O, Yaraş S, Ateş F, Üçbilek E, Sezgin O, Altıntaş E. The impact of direct-acting antiviral treatment on lipid metabolism and insulin resistance in chronic hepatitis C patients: Temporary? Permanent? *Turkish J Gastroenterol.* 2020;31(5):384–92.
50. Carvalho JR, Velosa J, Serejo F. Lipids, glucose and iron metabolic alterations in chronic hepatitis C after viral eradication comparison of the new direct-acting antiviral

agents with the old regimens. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Jul 3;53(7):857–63. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1473486>

51. Beig J, Orr D, Harrison B, Gane E. Hepatitis C Virus Eradication with New Interferon-Free Treatment Improves Metabolic Profile in Hepatitis C Virus-Related Liver Transplant Recipients. *Liver Transplant*. 2018;24(8):1031–9.
52. Graf C, Welzel T, Bogdanou D, Vermehren J, Beckel A, Bojunga J, et al. Hepatitis c clearance by direct-acting antivirals impacts glucose and lipid homeostasis. *J Clin Med*. 2020;9(9):1–11.
53. Andres J, Barros M, Arutunian M, Zhao H. Treatment of hepatitis c virus and long-term effect on glyceemic control. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(6):775–81.
54. Russo FP, Zanetto A, Gambato M, Bortoluzzi I, Al R, Enrica Z, et al. Hepatitis C virus eradication with direct - acting antiviral improves insulin resistance. 2020;(May 2019):188–94.
55. Boraie MB, Elnaggar YA, Ahmed MO, Mahmoud AM. Effect of direct acting antiviral therapy of Chronic Hepatitis C virus on insulin resistance and Type2 DM in Egyptian patients (prospective study). *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019;13(4):2641–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.032>
56. Allison MED, Wreighitt T, Palmer CR AG. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol*. 1994;21(6):1135–9.
57. Mason AL, Lau JYN, Hoang N, Qian K, Alexander GJM, Lizhe X, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999;29(2):328–33.
58. Cheinquer H, Genehr CL, Berton DC, Cheinquer N, Borges SC, Fonseca A, Lunge V IN. Prevalência de diabetes em pacientes com hepatite C crônica. *Rev AMRIGS*. 1998;42(2):68–71.
59. Salomone F, Catania M, Montineri A, Bertino G, Godos J, Rizzo L, et al. Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents improves glucose tolerance and reduces post-load insulin resistance in nondiabetic patients with genotype 1. *Liver Int*. 2018;38(7):1206–11.
60. Vasques A, Rosado L, Alfenas R, Geloneze B. Analise critica do uso dos indices HOMA na avaliacao da RI e capacidade funcional das cels beta pancreaticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;2(1):32–9.
61. Adinolfi LE, Rinaldi L, Marrone A, Giordano M, Elio L, Rinaldi L, et al. Expert Review of Anti-infective Therapy The effect of sustained virological response by direct-acting antivirals on insulin resistance and diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C resistance and diabetes mellitus in patients with chronic hep. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2018;16(8):595–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1505500>.