



Ministério da Educação
Universidade Federal do Rio Grande



Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**Análise comparativa de aspectos do metabolismo glicídico e lipídico em
pacientes com hepatite C crônica, pré e pós-tratamento com os antivirais de
ação direta**

JUCÉLI MÁRCIA HENDGES SPARVOLI

RIO GRANDE, RS
2022

Ministério da Educação
Universidade Federal do Rio Grande
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**Análise comparativa de aspectos do metabolismo glicídico e lipídico em
pacientes com hepatite C crônica, pré e pós-tratamento com os antivirais de
ação direta**

JUCÉLI MÁRCIA HENDGES SPARVOLI

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito à obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª Dra. Carla Vitola Gonçalves.

RIO GRANDE, RS
2022

JUCÉLI MÁRCIA HENDGES SPARVOLI

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Análise comparativa de aspectos do metabolismo glicídico e lipídico em pacientes com hepatite C crônica, pré e pós-tratamento com os antivirais de ação direta

Banca Examinadora

Prof^ª. Dr^ª. Cristiane Valle Tovo (Membro externo)

Prof^ª. Dr^ª. Ana Maria Barral Martínez (FURG)

Prof^ª. Dr^ª. Ines Claudia Schadock (FURG)

Prof^ª. Dr^ª. Vanusa Pousada da Hora (Suplente) (FURG)

Orientadora: Prof^ª Dra. Carla Vitola Gonçalves (FURG)

Agradecimentos

A Deus, por ter me proporcionado saúde e guiado até aqui. Como também ter me permitido percorrer tantos caminhos, agregando experiências, conhecimentos e amizades à desafiante, porém fascinante, jornada da vida.

Aos meus pais, pelo exemplo de retidão, luta, compreensão, dedicação e amor. Muito obrigada pelo tanto que influenciaram na formação da pessoa que sou.

Aos meus irmãos, Jarbas e Geruza em fortes laços fraternos, pelo incentivo e apoio.

Aos meus cunhados, Aline e Vinícius, e sobrinhos, Cecília, Alice e Pedrinho pelo carinho e torcida de sempre.

Aos meus queridos filhos, Luiz Antonio e José Antonio, pela compreensão nas semanas, meses em que não estive presente para acompanhá-los como gostaria, ao longo do tempo transcorrido. Perdão.

Ao meu amado Antonio, pelo amor, exemplo, parceria, companheirismo, amizade e compreensão no percurso de várias trajetórias. Tu és um ser humano fantástico em sua plenitude.

A minha orientadora Prof^a Dr^a Carla Vitola Gonçalves, pelo apoio, ensinamentos, amizade e disponibilidade em ajudar nos momentos necessários. Com muita paciência, e muitos cálculos, conduziu a orientação desse trabalho, buscando sintetizar, aglomerar e objetivar os devaneios que o prazeroso mergulho nos temas de pesquisa proporcionou. Gratidão sempre.

A todos os professores, funcionários e colegas do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da FURG, pelos ensinamentos e agradável convívio ao longo dos anos.

Aos acadêmicos, Afonso Alexandre Pereira, Laís Gonçalves Garcia e Ana Luísa Machado de Paula, por toda ajuda no atendimento aos pacientes, coleta e digitação dos dados. Vocês foram fundamentais para o êxito desse estudo.

À amiga e colega de doutorado, Vanusa Belarmino, por toda ajuda técnica e parceria em diferentes momentos até a conclusão desse trabalho.

A todos os funcionários do Centro de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis (CAMMI) do hospital Universitário da FURG, por toda ajuda indispensável e parceria no acolhimento, inclusão e monitoramento dos pacientes em tratamento.

Aos estimados pacientes que tive o privilégio de tratar, cuidar, acompanhar e compartilhar a inefável felicidade quando na obtenção da tão desejada cura.

Obrigada.....Obrigada.....Imensamente obrigada.

“ A ciência será sempre uma busca, jamais uma descoberta. É uma viagem, nunca uma chegada. O espírito da ciência é o mesmo de Sócrates. É um espírito de dúvida, anseio pela verdade e humildade. “

Karl Popper

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3	VÍRUS DA HEPATITE C	19
3.1	Epidemiologia do VHC	21
4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO	23
5	AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE DA HEPATITE C CRÔNICA	24
6	TRATAMENTO DA HEPATITE C	25
7	MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS	28
8	METABOLISMO GLICÍDICO E LIPÍDICO	29
8.1	Diabetes Mellitus	29
8.2	Resistência à insulina (RI)	31
8.3	Hipolipidemia	33
9.	FATORES ASSOCIADOS AO METABOLISMO GLICÍDICO	33
9.1	Diferenças genotípicas do vírus C	33
9.2	Fibrose	34
9.3	Obesidade	35
9.4	Carga viral	36
10	ÍNDICE HOMA	37
11	ÍNDICE TYG	38
12	RELAÇÃO DA RESPOSTA VIRAL SUSTENTADA COM A MELHORA DAS MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS	39
13	ASSOCIAÇÃO ENTRE O VÍRUS C, A RESISTÊNCIA À INSULINA E O DIABETES MELLITUS	41
14	JUSTIFICATIVA	42
15	OBJETIVOS	42
15.1	Geral:	43
15.2	Específicos:	43
16	MATERIAL E MÉTODOS	43
16.1	Local de estudo	43
16.2	População de estudo e métodos	43

16.3	Dados avaliados.....	44
16.4	Cálculo utilizados.....	48
16.5	Regimes de tratamentos com DAAs.....	49
17	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	49
18	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	49
19	REFERÊNCIAS	49
20	CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS.....	61
21.1	Artigo 1.....	62
21.2	Artigo 2	78
	APÊNDICE I.....	102
	APÊNDICE II.....	104
	APÊNDICE III	106
	ANEXO 1.....	126

RESUMO

Objetivo: A hepatite C crônica está associada ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O objetivo deste trabalho é comparar os aspectos do metabolismo glicídico e lipídico em pacientes com hepatite C crônica pré e pós-tratamento, naqueles que obtiveram resposta viral sustentada (RVS) com os antivirais de ação direta (DAAs). Metodologia: Estudo prospectivo, longitudinal, em que foram listados 480 pacientes, atendidos e tratados no Centro de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis (CAMMI) do Hospital Universitário (HU) -FURG durante 22 meses. Desses, 151 pacientes foram excluídos e teve-se 38 recusas, restando 291 participantes. Os pacientes foram submetidos à anamnese e exame físico, incluindo medidas antropométricas. Foi aplicado um questionário-padrão, que avaliou aspectos relacionados à hepatite C crônica e ao metabolismo glicídico e lipídico. Após a entrevista, foi realizada avaliação laboratorial com: Carga viral; Genotipagem do VHC; Glicemia de jejum; Insulina, Hemoglobina glicada; e Função hepática. O grau de fibrose foi estabelecido através de elastografia ou critérios clínicos, endoscópicos ou de imagem de cirrose hepática. Os pacientes foram tratados com DAAs, conforme as determinações dos protocolos brasileiros. Todos os pacientes realizaram os testes metabólicos antes do tratamento e na RVS. As análises foram feitas no programa SPSS 20, através das médias dos parâmetros metabólicos pelo teste T por comparação pareada no pré-tratamento e na RVS, sendo considerado significativo o $p < 0,05$. Para avaliação dos parâmetros metabólicos, usou-se os índices de HOMA-IR, HOMA- β e TyG. Entre os 273 participantes, 263 (96,3%) eram virgens de tratamento, a média da idade foi de 57 anos, 70,7% eram brancos, 52,7% masculinos e a média do IMC foi 27,59. Nos exames laboratoriais, na RVS, houve um aumento significativo nos valores das plaquetas, albumina, colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade e triglicerídeos, e uma diminuição significativa nas taxas de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama glutamil transferase e bilirrubinas totais. Em relação ao metabolismo glicídico, 125 (45,8%) eram pacientes com pré-diabetes e 50 (18,3%) com diabetes. Os índices de HOMA-IR e o HOMA- β aumentaram na RVS de 2,51 para 2,73 ($p=0,041$) e 87,33 para 98,20 ($p=0,008$), respectivamente. A insulina também aumentou de 9,22 para 9,94 na RVS ($p=0,012$). A HbA1c reduziu de 5,73 para 5,60 ($p=0,004$). Entre os pacientes com pré-diabetes e os com diabetes a redução dos valores de HbA1c foi significativa ($p=0,006$ e $p=0,026$). Quando analisamos os parâmetros do vírus C e da fibrose, observamos que 92 (33,7%) eram F0 ou F1 e que 78

(28,6%) eram cirróticos. Pelo índice HOMA- β , verificamos aumento significativo naqueles com F3+F4 (93,49 para 108,12; $p=0.044$) e no genótipo 1 (G1) (89,29 para 103,97; $p=0,028$). E no subgrupo G1 com carga viral (CV) baixa (85,15 para 96,34 $p=0,05$) observou-se uma tendência a significância. Quanto ao índice TyG, observamos aumento significativo nos pacientes F0+F1 (4,51 para 4,58; $p=0,002$); nos não-cirróticos (4,54 para 4,58; $p=0,005$), não cirrótico G1 (4,54 para 4,59 $p=0,024$), não cirrótico genótipo 1a (4,55 para 4,63; $p=0,021$), genótipo 1b (4,51 para 4,57; $p=0,017$), genótipo 3 (4,48 para 4,54; $p=0,024$) e GN1 com CV baixa (4,51 para 4,57; $p=0,039$). No entanto, observamos uma diminuição significativa do TyG entre os pacientes cirróticos com G1 (4,61 para 4,52; $p=0,007$) e cirróticos com G1 subgrupo b (4,61 para 4,52; $p=0,021$). Em relação ao HbA1c houve diminuição significativa nos pacientes com F3+F4 (5,90 para 5,72; $p=0,038$), nos não-cirróticos (5,67 para 5,53; $p=0,010$), não cirrótico G1a (5,70 para 5,47; $p=0,015$), não cirróticos com GN1 (5,73 para 5,53; $p=0,010$), genótipo 3 (5,85 para 5,54; $p=0,001$) e no GN1 com CV baixa (5,90 para 5,59; $p=0,005$). Conclusão: O estudo mostrou influências metabólicas variáveis após a RVS, sugerindo possível prejuízo no perfil lipídico e melhoras no perfil glicídico desses indivíduos. Encontramos significativas diferenças na influência sobre o metabolismo glicídico, após a RVS, na dependência do grau de fibrose e do genótipo. Já a CV teve uma influência mais discreta, mas foi revelada a importância da CV baixa em algumas associações. Essa conclusão contribui para o entendimento da variabilidade dos resultados encontrados na literatura e destaca a importância do reconhecimento das peculiaridades das casuísticas constituídas e dos pacientes tratados.

Palavras-chave: hepatite C crônica; diabetes mellitus tipo 2; resistência insulínica; agentes antivirais de ação direta; fibrose hepática; metabolismo glicídico e lipídico.

Esta tese está alinhada aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização Mundial da Saúde, contemplando o ODS 3 (Saúde e bem-estar).

ABSTRACT

Objective: Chronic hepatitis C is associated with type 2 diabetes mellitus (TDM2). The objective of this study is to compare the aspects of glucose and lipid metabolism in patients with chronic hepatitis C before and after treatment, in those who obtained a sustained viral response (SVR) with direct-acting antivirals (DAAs). Methodology: This is a prospective, longitudinal study where 480 patients were listed, attended, and treated at the Center for Application and Monitoring of Injectable Medicines (CAMMI) of the University Hospital (HU) -FURG for 22 months. Of these, 151 patients were excluded: 38 refused participation, adding up to 291 participants. Patients underwent anamnesis and physical examination, including anthropometric measurements. A standard questionnaire was applied, which evaluated aspects related to chronic hepatitis C and glucose and lipid metabolism. After the interview, laboratory evaluation was performed with the variables: Viral load; HCV genotyping; fasting blood glucose; Insulin, Glycated Hemoglobin; and Liver function. The degree of fibrosis was established through elastography or clinical, endoscopic, or imaging criteria of liver cirrhosis. The patients were treated with DAAs, according to official Brazilian treatment guidelines Brazilian protocols. All patients underwent metabolic tests before treatment and at SVR. The analyzes were performed using the SPSS 20 program, through the means of the metabolic parameters by the *T*-test, by paired comparison in the pre-treatment and the SVR, with $p < 0.05$ being considered significant. To evaluate the metabolic parameters, the HOMA-IR, HOMA- β , and TyG indexes were used. Among the 273 participants, 263 (96.3%) were treatment-naïve, the average age was 57 years, 70.7% were white, 52.7% were male, and the average BMI was 27.59. In the laboratory tests, during SVR, there was a significant increase in the values of the platelets, albumin, total cholesterol, low-density lipoproteins, and triglycerides, and a significant decrease in the rates of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, and total bilirubin. Regarding glucose metabolism, 125 (45.8%) were patients with prediabetes and 50 (18.3%) with diabetes. HOMA-IR and HOMA- β increased in SVR from 2.51 to 2.73 ($p=0.041$) and 87.33 to 98.20 ($p=0.008$), respectively. Insulin also increased from 9.22 to 9.94 on SVR ($p=0.012$). HbA1c reduced from 5.73 to 5.60 ($p=0.004$). Among patients with pre-diabetes and those with diabetes, the reduction in HbA1c values was significant ($p=0.006$ and $p=0.026$). When we analyzed the parameters of the hepatitis C virus and the fibrosis, we observed that 92 (33.7%) were F0 or F1 and that 78 (28.6%) were cirrhotic. By the HOMA- β index, we found a significant increase in those with F3+F4 (93.49 to 108.12; $p=0.044$) and in

genotype 1 (G1) (89.29 to 103.97; $p=0.028$). In the G1 subgroup with low viral load (85.15 to 96.34 $p=0.05$), there a tendency towards significance. As for the TyG index, we observed a significant increase in F0+F1 patients (4.51 to 4.58; $p=0.002$); in non-cirrhotic patients (4.54 to 4.58; $p=0.005$), non-cirrhotic G1 (4.54 to 4.59 $p=0.024$), non-cirrhotic genotype 1a (4.55 to 4.63; $p=0.021$), genotype 1b (4.51 to 4.57; $p=0.017$), genotype 3 (4.48 to 4.54; $p=0.024$) and GN1 with low viral load (4.51 to 4.57; $p=0.039$). However, we observed a significant decrease in TyG among cirrhotic patients with G1 (4.61 to 4.52; $p=0.007$) and cirrhotic patients with G1 subgroup b (4.61 to 4.52; $p=0.021$). Regarding HbA1c, there was a significant decrease in patients with F3+F4 (5.90 to 5.72; $p=0.038$), in non-cirrhotic patients (5.67 to 5.53; $p=0.010$), non-cirrhotic G1a (5.70 to 5.47; $p=0.015$), non-cirrhotic patients with GN1 (5.73 to 5.53; $p=0.010$), genotype 3 (5.85 to 5.54; $p=0.001$) and GN1 with low viral load (5.90 to 5.59; $p=0.005$). Conclusion: The study presented variable metabolic influences after SVR, suggesting possible impairment in the lipid profile and improvements in the glucose profile of these individuals. We found significant differences in the influence on glucose metabolism after SVR, depending on the degree of fibrosis and genotype. The viral load had a more discreet influence, but the importance of low values was revealed in some associations. This conclusion contributes to the understanding of the variability of the results found in the literature and highlights the importance of recognizing the peculiarities of the constituted series and treated patients.

Keywords: Hepatitis C; hepatic fibrosis; glycid and lipid metabolism; Insulin resistance; diabetes mellitus; Direct Action Antivirals

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1- Fluxograma da revisão bibliográfica.....18

Figura 2- Estrutura e organização do vírus da hepatite C.....20

Quadro 1- Termos de busca e bases de dados consultadas.....19

Quadro 2- Descrição das variáveis independentes 48

LISTA DE SIGLAS

ALT	ALANINA AMINOTRANSFERASE
APRI	<i>AST TO PLATELET RATIO INDEX</i>
AST	ASPARTATO AMINOTRANSFERASE
BVS	BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE
CA	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL
CDA	<i>CENTER FOR DISEASES ANALYSIS</i>
CDC	<i>CENTER FOR DISEASES CONTROL</i>
CEPAS	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA NA ÁREA DA SAÚDE
CHC	CARCINOMA HEPATOCELULAR
CAMMI	CENTRO DE ADMINISTRAÇÃO E MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS
CAPES	COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR
DAA_s	<i>DIRECT ACTING ANTIVIRAL_s / ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA</i>
DeCS	DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DNA	ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO
DM	DIABETES MELLITUS
DM2	DIABETES MELLITUS TIPO 2
FIB-4	<i>FIBROSIS-4</i>
GLUT	<i>GLUCOSE TRANSPORTATION</i>
HbA1c	HEMOGLOBINA GLICADA
HC	HEPATITE CRÔNICA
HDL	<i>HIGH DENSITY LIPOPROTEIN</i>
HIV	<i>HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS</i>
HOMA-β	<i>HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT PANCREATIC BETA CELLS FUNCTIONAL CAPACITY</i>
HOMA-IR	<i>HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE</i>
HU-FURG	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE

LDL	<i>LOW DENSITY LIPOPROTEIN</i>
IMC	ÍNDICE DE MASSA CORPORAL
INF	<i>INTERFERON</i>
LSN	LIMITE SUPERIOR DA NORMALIDADE
MS	MINISTÉRIO DA SAÚDE
MeSH	<i>MEDICAL SUBJECT HEADINGS</i>
NHANESIII	<i>THIRD NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY</i>
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
OPAS	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE
PCDT	PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES.
PEG-INF	INTERFERON-PEGUILADO
PCR	REAÇÃO EM CADEIA DE POLIMERASE
RBV	RIBAVIRINA
RI	RESISTÊNCIA À INSULINA
RNI	RELAÇÃO NORMATIZADA INTERNACIONAL
RS	RIO GRANDE DO SUL
RVS	RESPOSTA VIRAL SUSTENTADA
SUS	SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
TyG	<i>TRIGLYCERIDES AND GLUCOSE</i>
VHC	VÍRUS DA HEPATITE C
VHC-RNA	RNA DO VÍRUS DA HEPATITE C
WHO	<i>WORLD HEALTH ORGANIZATION</i>

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que entre 1 e 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus da hepatite C (VHC) e que entre 60% e 70% desenvolverão hepatite crônica (HC), necessitando de assistência à saúde especializada e de alta complexidade (WHO, 2017; CDC, 2019). Infecção crônica é definida como a persistência do RNA do VHC por seis meses ou mais. A agressão hepatocelular causada pelo VHC pode evoluir para fibrose hepática, cirrose, carcinoma hepatocelular e óbito (BOSE; RAY, 2014). A Organização Mundial da Saúde estimou que, em 2015, 71 milhões de pessoas estavam vivendo com infecção crônica pelo VHC em todo mundo e que 399.000 pessoas tinham morrido de cirrose ou carcinoma hepatocelular (CHC) (WHO, 2017).

Globalmente, a epidemiologia da hepatite C registra maior vulnerabilidade entre indivíduos nascidos entre 1945 e 1965 (GALBRAITH et al., 2015). Em 2016, o Ministério da Saúde (MS), em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e o *Center for Diseases Analysis* (CDA), atualizou os dados epidemiológicos da hepatite C no país, estimando que a prevalência de pessoas sororreagentes (anti-VHC) seja de aproximadamente 0,7% na faixa etária de 15 a 69 anos, o que corresponde a cerca de 700 mil casos virêmicos, que necessitam de tratamento (BENZAKEN et al., 2018). No Brasil, aproximadamente 10 mil casos são notificados a cada ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a).

Segundo boletim epidemiológico de 2018, a taxa de detecção de hepatite C no Brasil foi de 11,9 casos/100 mil habitantes, sendo o Rio Grande do Sul (RS) o estado com maior taxa de detecção: 40casos/100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a). A região de nove municípios do sul do estado do RS, atendida pelo Centro de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis (CAMMI) de Rio Grande, teve uma incidência de 334 casos em 2018 e 135 casos até julho de 2019, com um coeficiente de incidência de 167 e 67,5 por 100.00 mil habitantes, respectivamente. Os casos notificados de Hepatite C ocorreram com maior frequência em pacientes de 50 a 59 anos, sendo 55% em homens (BRASIL, 2019).

A hepatite C e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são dois grandes problemas de saúde pública responsáveis por patologias de evolução crônica com grande custo ao sistema de saúde no mundo todo (ANTONELLI et al, 2014). Estudos epidemiológicos sugerem uma associação entre a infecção crônica pelo VHC e o DM2 (SPARVOLI, 2004; ANTONELLI et al., 2014; WONG; GISH, 2016). A infecção crônica pelo VHC, além de ser um fator de risco significativo para o desenvolvimento de DM2, conforme provoca o

agravamento da hepatopatia progressivamente contribui para um maior risco de DM2 (CHEN et al., 2019). Numa amostra com 1084 pacientes com fatores de risco para a síndrome metabólica, acompanhados por nove anos, observou-se que a presença de VHC aumentou o risco de desenvolvimento de DM2 em 11 vezes (MEHTA et al., 2003). Estimativas sugerem que 47 milhões de pessoas no mundo (SERFATY; CAPEAU; 2009) e 402.000 pacientes nos Estados Unidos podem ter DM2 associada ao VHC (SERFATY, 2017). Em 454 pacientes diabéticos tipo 2 estudados no Centro Integrado de Diabetes do Hospital Universitário em Rio Grande, verificou-se uma prevalência de anti-VHC positivo de 7,26%, sendo que a taxa de prevalência de hepatite C relatada no Brasil foi de 1,5%, no Rio Grande do Sul 1,7% e em Rio Grande 0,7% (HENDGES-SPARVOLI et al, 2004).

Os mecanismos através dos quais a hepatite C crônica está associada com a resistência à insulina (RI) e a DM2 envolvem efeitos virais diretos, interferindo com a sinalização da insulina e efeitos indiretos ao induzirem inflamação crônica atuando em citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, e outros mecanismos imunomediados (KNOBLER; MALNICK, 2016; SERFATY, 2017; PETTA; CRAXI, 2020). Adicionalmente, a RI foi associada à evolução mais rápida da fibrose hepática, esteatose e carcinoma hepatocelular ((BRANDMAN et al., 2012; BOSE; RAY, 2014). Considera-se que o estresse oxidativo, causado pelo VHC, e as citocinas inflamatórias aumentam a leptina, um hormônio pró-fibrogênico, e diminuem a adiponectina, um hormônio anti-fibrogênico, eventualmente contribuindo para a fibrose hepática (WANG; CHENG; KAO, 2019). A relação entre os genótipos do VHC e a RI é ainda controversa (KNOBLER; MALNICK, 2016). Quanto à associação entre o grau de fibrose hepática e a RI, considera-se que, devido ao papel do fígado no metabolismo dos carboidratos e na degradação da insulina, uma fibrose hepática avançada pode prejudicar o metabolismo da insulina (MOUCARI et al., 2008). Já a DM2, em pacientes com hepatite crônica, aumenta o risco de desenvolverem cirrose e CHC comparados com os pacientes com hepatite crônica sem diabetes (ANTONELLI et al., 2014).

Alguns estudos clínicos sugeriram melhoras no metabolismo da glicose depois do tratamento antiviral (CHAN et al., 2013; CIANCIO et al., 2018; HUM et al., 2017). Com a atual epidemia mundial de obesidade e aumento das taxas de DM2, os efeitos metabólicos associados ao VHC e as consequências de sua erradicação adquirem particular interesse (HUM; JOU; 2018).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O processo de busca e leitura de referências bibliográficas foi realizado através das bases de dados PubMed/Medline, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo. Foram utilizadas palavras-chaves e termos descritos pelo Medical Subject Headings (MeSH) e pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Os descritores utilizados foram, em inglês e português (direct acting antivirals OR DAA OR DAAs AND insulin resistance OR glycaemic OR diabetes AND hepatitis C virus OR chronic hepatitis C OR VHC e antivirais de ação direta OR DAA OR DAAs AND resistência insulínica OR glicose OR diabetes AND hepatite C OR hepatite C crônica OR VHC”), conforme Quadro 1.

Os limites de pesquisa utilizados na estratégia de busca de ambas as bases foram trabalhos publicados nos últimos dez anos (a fim de se obter um maior número de referências), realizados em humanos, contendo os descritores/palavras-chave localizados no título ou no resumo.

As referências obtidas foram importadas para o programa Mendeley®, gerando três bibliotecas, uma para cada base de dados, num total de 7891 artigos. Após exclusão por duplicatas, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, resultando em 499 artigos. Destes, foram selecionados 47 trabalhos para leitura na íntegra. As referências excluídas apresentavam os seguintes enfoques:

- Uso do interferon e /ou interferon peguilado;
- Manifestações cardiovasculares;
- Crioglobulinemia;
- Estudo de acompanhamento a longo prazo pós-tratamento.

Para adquirir os artigos considerados relevantes, primeiramente buscaram-se os que estavam disponíveis gratuitamente na internet. Aqueles que não estavam disponíveis foram buscados via sítio eletrônico dos periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (<http://www.periodicos.capes.gov.br>) e através de conexão proxy da universidade.

Ao final desse processo, foram obtidas 40 referências para compor a seção “Revisão de literatura” deste projeto de pesquisa. Um resumo com as principais características dos estudos mais relevantes, é apresentado no Quadro 2 ao final deste volume (Apêndice III). Ainda foram acrescentadas publicações da Organização Mundial

da Saúde (OMS), da Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) e do Ministério da Saúde do Brasil, entre outras publicações contendo como tema a hepatite C, suas taxas e protocolos. Além disso, foram incluídas outras publicações com fundamentações importantes aos assuntos estudados e artigos nacionais publicados antes dos últimos 10 anos, limite de nossa busca bibliográfica, uma vez que não foram encontrados dados nacionais dentro do limite estipulado.

A Figura 1 apresenta todos os passos da revisão bibliográfica sistemática, juntamente com o número de artigos obtidos em cada etapa.

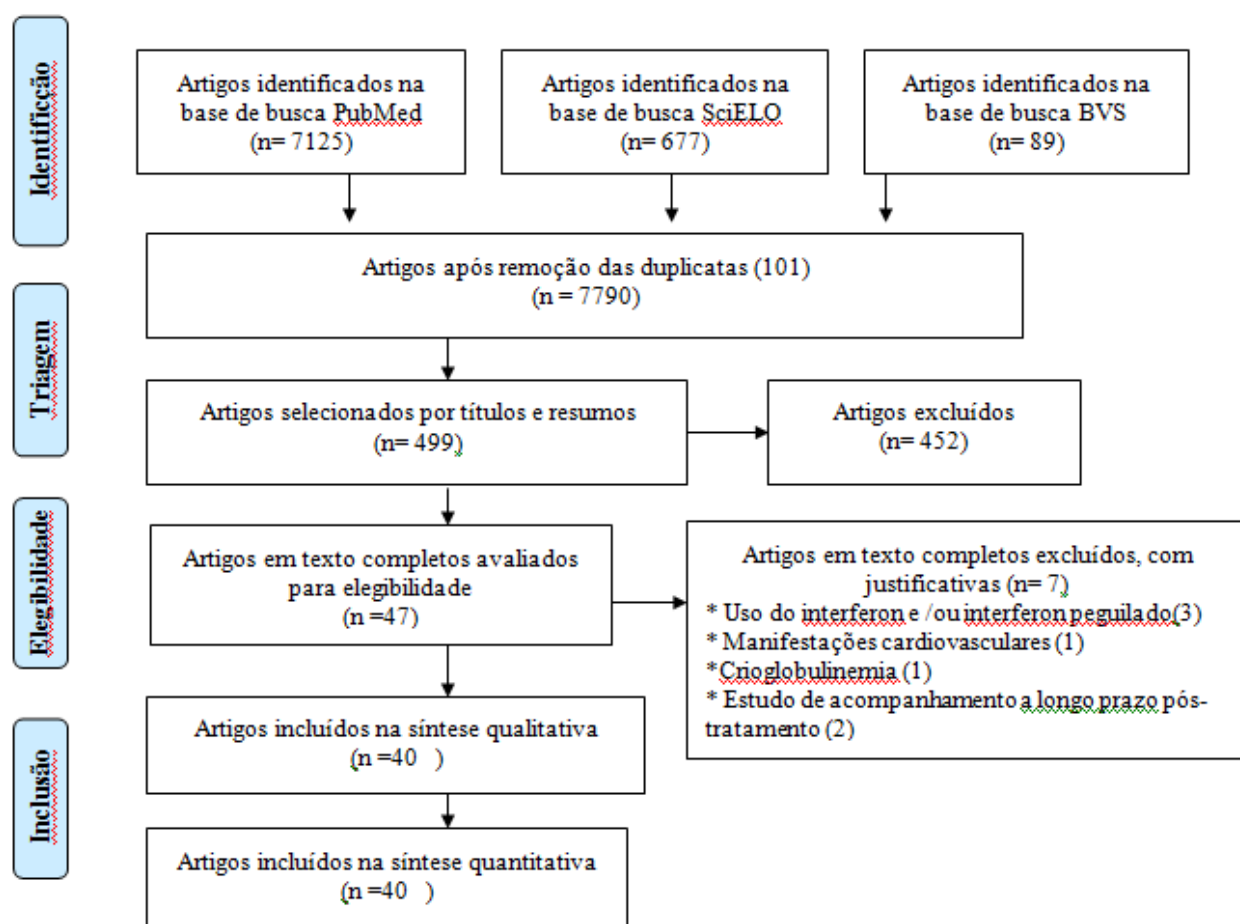


Figura 1. Fluxograma da revisão de literatura.

Quadro 1. Termos de busca e bases de dados consultadas

Termos de busca	Bases de dados			Total
	PubMed	SciELO	BVS	
* <i>direct acting antivirals</i> OR <i>DAA</i> OR <i>DAAs</i> AND <i>insulin resistance</i> OR <i>glycaemic</i> OR <i>diabetes</i> AND <i>hepatitis C virus</i> OR <i>chronic hepatitis C</i> OR <i>HCV</i>	7125	677	-	7802
* <i>antivirais de ação direta</i> OR <i>DAA</i> OR <i>DAAs</i> AND <i>resistência insulínica</i> OR <i>glicose</i> OR <i>diabete</i> AND <i>hepatite C</i> OR <i>hepatite C crônica</i> OR <i>HCV</i>	-	-	89	89
Total	7125	677	89	7891

3 VÍRUS DA HEPATITE C

O VHC é um vírus RNA da família Flaviviridae identificado em 1989 a partir da clonagem do genoma viral de uma partícula de DNA complementar do plasma de chimpanzés infectados com fator VIII humano contaminado (CHOO et al., 1989). Esse genoma em fita simples de polaridade positiva mede 9,7 kilobases de comprimento. Na poliproteína, com uma longa fase de leitura aberta, distinguem-se as proteínas estruturais: Core, E1 e E2 e as não estruturais ou NS (1 a 5), essas últimas responsáveis pela replicação viral (Figura 2). A análise filogenética das sequências genômicas permite a caracterização de genótipos. Dentro de um mesmo genótipo e subtipo, pode-se ainda ter variações do VHC, que são denominadas quasispecies. Isso é possível devido à replicação imperfeita do vírus, com o surgimento de constantes mutações (BUKH, 2016).

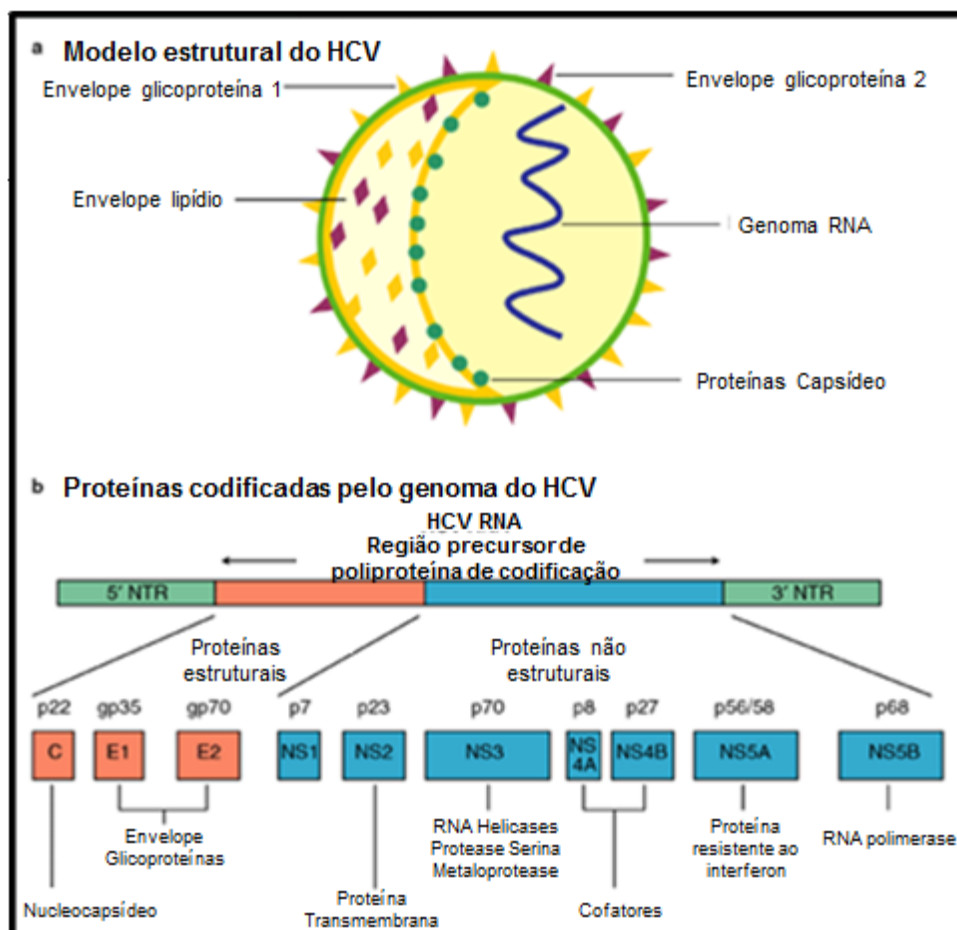


Figura 2. Estrutura e organização do vírus da hepatite C.

Fonte: Hepatitis C vírus (HCV): model structure and genome organization, 2006.

O VHC, como outros vírus de genoma RNA, é caracterizado por ter alto grau de heterogeneidade genética. A existência de quasispecies do VHC confere uma vantagem para sobrevivência do vírus, uma vez que a presença simultânea de múltiplas variantes genômicas e a alta taxa de replicação permitem rápida seleção dos mutantes melhor adaptados às novas condições no hospedeiro (BUKH, 2016).

Foi proposto um sistema único de nomenclatura do VHC baseado na comparação entre as sequências da região restrita do gene NS5B, caracterizando seis genótipos virais: 1 (1a, 1b, 1c), 2 (2a, 2b, 2c), 3 (3a, 3b), 4, 5 (5a) e 6 (SIMMONDS et al., 1994). Posteriormente, o International Committee Taxonomy of Viruses recomendou a utilização do termo *clades* para identificar seis grupos genéticos que compreendem 11 genótipos do VHC, identificados por algarismos arábicos e contendo mais do que 100 subtipos do VHC (ROBERTSON et al., 1998). Mais recentemente, houve a classificação em oito genótipos e 86 subtipos do VHC (SPEARMAN et al., 2019).

3.1 EPIDEMIOLOGIA DO VHC

A prevalência global do vírus da hepatite C foi estimada em 1% (IC 95% 0,8-1,1), correspondendo a 71,1 milhões de pessoas infectadas. Os dados de prevalência em muitos países permanecem de baixa qualidade e requerem constante reavaliação (POLARIS OBSERVATORY HCV COLLABORATORS, 2017).

A transmissão do VHC requer exposição sanguínea percutânea direta, como através de: transfusão sanguínea, uso de drogas endovenosas, iatrogênica, tatuagens, transmissão vertical e hemodiálise. A transmissão por via sexual emergiu como um fator de risco importante desde 2000, particularmente em homossexuais masculinos com HIV. Já em casais heterossexuais, monogâmicos, a transmissão sexual é raramente observada em casais sorodiscordantes (SPEARMAN et al., 2019). Em um estudo (TERRAULT et al., 2013) de casais heterossexuais monogâmicos a prevalência do VHC foi estimada em 0,6% baseada na concordância de genótipos. A distribuição global desta infecção conforme a idade é bimodal, ocorrendo uma prevalência maior em indivíduos acima dos 50 anos e nos mais jovens de 20-40 anos. O uso de drogas endovenosas é a principal causa da incidência elevada de VHC nos mais jovens (SPEARMAN et al., 2019). No Brasil, segundo os Boletins Epidemiológicos de 2018 e 2019, quanto à provável fonte ou mecanismo de infecção, ressaltou-se a falta de informação em 53,7% e 55,1%, respectivamente, dos casos notificados, tornando difícil a caracterização das prováveis fontes de infecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; 2019c). Em 2019, verificou-se que o maior percentual de provável fonte de infecção foi referente ao uso de drogas (12,6%), seguido de transfusão sanguínea (10,8%) e de relação sexual desprotegida (8,9%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019c).

No Brasil, num estudo de base populacional envolvendo as 26 capitais e o Distrito Federal, a prevalência geral de anti-VHC foi de 1,38% (95% IC 1,12%-1,64%). Quando foi considerado o gênero e a faixa etária de 20 a 69 anos, obteve-se o seguinte: gênero masculino – prevalência geral de 1,58%, na região Norte 2,46%; na região Nordeste 1,05%; na região Centro-Oeste 2,34%; no Distrito Federal 0,93%; na região Sudeste 1,82% e na região Sul 1,76%. Em relação ao gênero feminino: prevalência geral de 1,6%, na região Norte 3,75%; na região Nordeste 0,92%; na região Centro-Oeste 1,06%; no Distrito Federal 1,57%; no Sudeste 1,49% e na região Sul 1,66%. O fator de risco mais relevante encontrado na população de 13 a 69 anos foi o uso de drogas injetáveis (PEREIRA et al., 2013). De 1999 a 2018, foram notificados no Brasil 359.673 casos de

hepatite C com um dos marcadores – anti-VHC ou VHC-RNA – reagente. Considerando-se os casos que possuíam ambos os marcadores anti-VHC e VHC-RNA reagentes, foram notificados 174.703 casos. Na análise da distribuição dos casos com anti-VHC e VHC-RNA reagentes (174.703) por regiões, entre 1999 e 2018, 63,1% destes ocorreram no Sudeste, 25,2% no Sul, 6,1% no Nordeste, 3,2% no Centro-Oeste e 2,5% no Norte. Entre os casos com anti-VHC ou VHC-RNA reagentes, em 2018, a taxa de detecção da região Sul foi a maior, com 26,8 casos para cada 100 mil habitantes, seguida pelo Sudeste (16,0), Norte (5,7), Centro-Oeste (5,7) e Nordeste (4,0) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019c).

Em 2018, o ranking das capitais com as maiores taxas de detecção de hepatite C apresentou nove capitais com taxas superiores à nacional (12,6 casos por 100 mil habitantes). São elas: Porto Alegre/RS (91,1 casos por 100 mil habitantes) com a maior taxa entre as capitais, seguida de São Paulo/SP (37,3), Curitiba/PR (23,8), Florianópolis/SC (19,1), Rio Branco/AC (18,2), Vitória/ES (18,1), Salvador/BA (18,0), Porto Velho/RO (17,7) e Boa Vista/RR (16,3). A menor taxa entre as capitais foi observada em Palmas/TO, com 2,4 casos para cada 100 mil habitantes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019c).

A taxa de detecção de casos de hepatite C tem apresentado tendência de aumento ao longo dos anos e por regiões do país. De 2002 a 2009, a região Sudeste apresentou a maior taxa e, a partir de 2010, a região Sul passou a liderar este achado. Em quase toda a série histórica, a região Nordeste apresentou a menor taxa de detecção, o mesmo não ocorrendo na região Sul, onde em 2015 a taxa de detecção foi de 14,1 casos para cada 100 mil habitantes, seguida pelo Sudeste (8,1), Norte (3,5), Centro Oeste (1,9) e Nordeste (1,2) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Em 2018, as maiores taxas de detecção foram observadas, em ambos os sexos, na faixa etária de 55 a 59 anos, chegando a uma taxa de detecção de 46,1 casos por 100 mil habitantes entre homens e 28,5 entre mulheres. Em relação às pessoas mais jovens (até 34 anos de idade), as taxas de detecção observadas foram similares entre os sexos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019c).

Quanto aos genótipos, existe uma grande variabilidade na distribuição geográfica dos genótipos do VHC (BRUGGMANN et al., 2014; POLARIS OBSERVATORY HCV COLLABORATORS, 2017). Globalmente, o genótipo 1 é o mais prevalente (44%), seguido pelos genótipos 3 (25%), 4 (15%) e 2 (13%). Já os genótipos 5, 6, 7 e 8 compreendem menos de 1% e são encontrados no sul e centro sul do Saara (GOWER et al., 2014; MESSINA et al., 2015). No Brasil, o genótipo 1 (64%) é o mais prevalente, seguido do genótipo 3 (33%) e genótipos 2 e 4 (3%) (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

Em estudo retrospectivo realizado no Rio Grande do Sul (ALVES et al., 2003) foram analisados 400 pacientes, verificando-se a predominância do genótipo 3 (53,7%), seguido do genótipo 1 (41,3%) e do genótipo 2 (5,0 %). No período entre 2007 e 2017 foram notificados 5827 casos no Hospital Nossa Senhora da Conceição em Porto Alegre, nestes houve a identificação do genótipo em 2516 casos. O predomínio foi do genótipo 1 (61,7%), nos indivíduos com subtipo do vírus identificado, o 1a foi o mais prevalente, seguido do genótipo 3 (32,4%), genótipo 2 (5,4%), genótipo 4 (0,1%) e em 0,4% com mais de um genótipo do VHC (BEHCO, 2018). Em Rio Grande, em uma casuística de 252 pacientes eleitos para tratamento no período de dezembro de 2015 a agosto de 2017, observou-se um predomínio do genótipo 1 (54,4%), seguido dos genótipos 3 (36,1%) e 2 (9,5%) (TORRES et al, 2019).

4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Na maioria dos pacientes, a hepatite C aguda é uma infecção de evolução subclínica, sendo assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. Usualmente, o diagnóstico ocorre em sua fase crônica e, como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença pode evoluir durante décadas sem suspeita clínica (YOUNOSSI, 2017; THRIFT; EL-SERAG; KANWAL, 2017).

No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes com hepatite C crônica é assintomática, podendo ter evolução silenciosa para formas graves, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular (CONDE; VINAIXA; BERENGUER, 2017). Os sinais e sintomas associados à hepatite C crônica são: fadiga crônica, mialgias, artralgias. Icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia, particularmente encontrados na cirrose e nas fases de insuficiência hepática avançada (cirrose descompensada). Como a evolução da doença é comumente assintomática, a suspeita de hepatite C ocorre com exames laboratoriais alterados, como aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), plaquetas, na rotina pré-natal ou na doação de sangue (HUFFMAN; MOUNSEY, 2014).

A hepatite C crônica é definida por anti-VHC reagente e VHC-RNA detectável por mais de seis meses. Contudo, em paciente com doença aguda pelo VHC em fase inicial (até 30 dias) e em pacientes imunodeprimidos e/ou dialíticos, pode não haver presença de anticorpos anti-VHC em razão da incapacidade desses pacientes em produzir anticorpos. Nessas situações, o diagnóstico do VHC deverá ser realizado pela presença

do VHC-RNA, por método de biologia molecular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019b). O teste anti-VHC utilizado para a detecção dos anticorpos possui alta sensibilidade e especificidade (99%), indica contato prévio com o vírus e não permite diferenciar uma infecção aguda de uma crônica. A presença de anti-VHC reagente precisa ser complementada pelo teste da reação em cadeia da polimerase (PCR), que confirma a infecção e quantifica as partículas virais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019b).

Cerca de 20% dos pacientes evoluem para cirrose ao longo do tempo. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1% a 5%. O risco anual de descompensação hepática é de 3% a 6%. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito nos 12 meses seguintes é de 15% a 20% (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

5 AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE DA HEPATITE C CRÔNICA

A classificação de fibrose utilizada é a de METAVIR (BEDOSSA; POYNARD, 1996), que é a adotada pelo Ministério da Saúde e estadia a fibrose hepática em 4 classes (F1 até F4). É importante determinar se o paciente tem fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4), pois a confirmação desse diagnóstico poderá afetar a condução clínica do paciente e o esquema de tratamento proposto. O estadiamento poderá ser realizado por qualquer um dos métodos disponíveis: biópsia hepática (padrão ouro), elastografia hepática, APRI (AST to Platelet Ratio Index) ou FIB4 (Fibrosis-4). APRI e FIB-4 são escores de biomarcadores que apresentam boa especificidade, porém baixa sensibilidade (OLIVEIRA et al., 2016).

A biópsia hepática é o exame padrão-ouro para a avaliação da fibrose hepática. Além disso, é útil no diagnóstico de outras doenças hepáticas concomitantes – como a doença hepática gordurosa, que influencia de maneira significativa a evolução dos casos e o manejo dos pacientes. Entretanto, a biópsia hepática é um procedimento invasivo, que requer estrutura apropriada (LUPSOR et al., 2012; MORIKAWA, 2012). A elastografia hepática é um procedimento não invasivo que permite a identificação do estágio de fibrose hepática. Por meio dele mede-se a velocidade das ondas de cisalhamento no parênquima hepático criadas por uma pressão mecânica, a qual está diretamente relacionada com a rigidez do tecido: quanto mais rígido, mais rapidamente a onda de deformação se propaga. Uma das suas principais vantagens é a possibilidade de avaliação de uma área maior do que a avaliada por fragmento de biópsia hepática (EASL-ALEH, 2015). Nos últimos anos

a elastografia vem substituindo a biópsia hepática na grande maioria dos casos de hepatite C, particularmente pela comodidade e segurança que apresenta.

Algumas limitações da elastografia são a especificidade da tecnologia; a potencial interferência em situações que aumentam a rigidez hepática, independentemente de fibrose, como elevada atividade necroinflamatória (ALT >5x o limite superior da normalidade – LSN); excesso de ingestão de bebidas alcoólicas; colestase extra-hepática; congestão hepática; alto grau de esteatose/obesidade; ausência de jejum de quatro horas e doenças de depósito no parênquima hepático. A elastografia apresenta também outras limitações, como valores de referência distintos, variando de acordo com a origem da doença hepática, e eventual mau desempenho em casos de obesidade com índice de massa corporal (IMC) >30kg/m², com falhas em, aproximadamente, 20% dos casos (WONG, 2013).

Nos pacientes com cirrose é necessária a caracterização clínica da doença avançada. As características clínicas ou ultrassonográficas que definem doença hepática avançada/cirrose são: presença de circulação colateral, fígado com bordas irregulares e com tamanho alterado, esplenomegalia, aumento do calibre da veia porta, redução do fluxo portal e ascite. Os sinais semiológicos clássicos também são úteis: palma hepática, aranhas vasculares, ginecomastia e a contratura de Dupuytren. Na endoscopia digestiva alta podem ser observadas varizes esofágicas ou de fundo gástrico, além da gastropatia da hipertensão porta. Dessa forma, exames clínicos ou complementares que caracterizem a doença avançada poderão substituir o estadiamento por biópsia hepática ou elastografia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019b). A cirrose descompensada distingue-se da compensada por meio do escore de Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh), utilizado para avaliar o grau de deterioração da função hepática, além de ser marcador prognóstico. O escore de Child-Pugh é calculado somando-se os pontos dos cinco fatores: bilirrubina, encefalopatia, albumina, tempo de protrombina/RNI e presença de ascite. Os pontos aumentam de acordo com a gravidade. O resultado poderá variar entre 5 e 15 pontos. As classes de Child-Pugh são A (escore de 5 a 6), B (7 a 9) ou C (acima de 10) (KIM; LEE, 2013).

6 TRATAMENTO DA HEPATITE C

Um aumento na mortalidade e nas morbidades relacionadas à hepatite C foi observado em anos recentes (HESAMIZADEH et al., 2016). A hepatite C continua a ser

a principal causa de carcinoma hepatocelular (CHC) e cirrose descompensada que requer transplante hepático (CHARLTON et al., 2011; WONG, et al., 2014; WONG, et al., 2015). Adicionalmente, espera-se um aumento progressivo de doença hepática avançada como resultado da infecção pelo VHC na próxima década, e os países em desenvolvimento que tem as maiores prevalências dessa doença experimentarão uma grande sobrecarga de doenças hepáticas em estágio terminal por todo o mundo (HESAMIZADEH et al., 2016). Por outro lado, recentemente houve grandes avanços na terapia antiviral para o manejo da hepatite C, com a maioria das terapias atuais alcançando a resposta viral sustentada (RVS) em mais de 95% dos pacientes, o que abriu uma nova era no combate dessa terrível epidemia (WONG; GISH, 2016; ASSELAH; MARCELLIN; SCHINAZI, 2017).

O objetivo primário do tratamento é alcançar a RVS, definida como um RNA-VHC indetectável 12 semanas depois do final do tratamento. A RVS demonstrou ser estável durante seguimento de longo prazo e associada com a erradicação da infecção pelo VHC, confirmada pelo RNA-VHC indetectável no soro e no fígado e efeitos protetivos robustos em relação à morbidade e mortalidade relacionados à hepatite C crônica (SAHAKYAN et al., 2021). Em um estudo de coorte, de “vida real”, empregando os novos antivirais de ação direta (DAAs), numa análise por intenção de tratar, a RVS geral foi de 90,5%. As taxas de RVS foram maiores em não-cirróticos (94,2%) *versus* pacientes cirróticos (87,1%). Em relação aos genótipos, as taxas de RVS foram maiores em genótipo 1 (92,1%), seguido por genótipo 2 (84,6%) e genótipo 3 (84,4%) (MIOTTO et al., 2018).

As atuais alternativas terapêuticas para o tratamento da hepatite C, com registro no Brasil e incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS), apresentam alta efetividade terapêutica, com resultados similares aos publicados internacionalmente (EASL, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019b). De forma geral, a efetividade terapêutica, mensurada pela RVS, é absolutamente comparável entre todos os esquemas propostos, quando se avaliam situações clínicas semelhantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019b).

Na verdade, o tratamento da infecção pelo VHC tem uma longa história. Ela começou com a monoterapia com interferon (IFN) com menos de 20% de RVS. Alguns passos importantes foram a adição da ribavirina (RBV) e do interferon-peguilado (PEG-INF). O uso de PEG-INF e RBV foi o tratamento-padrão por mais de 10 anos e permitiu que cerca de 50% dos pacientes com genótipo 1 obtivessem a RVS. Era um tratamento cujo resultado dependia muito de características dos pacientes e de fatores virais. O manejo

dos efeitos colaterais era muito importante para a obtenção de sucesso (HESAMIZADEH et al., 2016).

A evolução do conhecimento do ciclo de replicação do VHC e o papel das proteínas virais na virulência desse agente resultou numa terapia direcionada a essas proteínas envolvidas no ciclo vital. Em 2011, a primeira geração dos DAAs – Boceprevir e Telaprevir – foi introduzida e adicionada ao esquema prévio com PEG-IFN e RBV. Essa nova terapia tripla conduziu a uma maior RVS, mas ainda era baseada no IFN, tinha numerosos efeitos colaterais e era limitada ao genótipo 1. Em 2013, essa terapia tripla foi rapidamente descontinuada, devido à introdução de uma nova geração mais eficiente de DAAs. Foi uma evolução que mudou os padrões do tratamento da hepatite C, por poder utilizar esquemas potentes e livres de IFN. Na verdade, uma notável revolução ocorreu com a disponibilidade dos DAAs com diferentes modos de ação, conduzindo a uma grande chance de cura e com um bom perfil de segurança (LAWITZ et al., 2013; AFDHAL et al., 2014; FERENCI et al., 2014; SULKOWSKI et al., 2014; KWO et al., 2016; HESAMIZADEH et al., 2016, ASSELAH; MARCELLIN; SCHINAZI, 2017; YOUNOSSI et al., 2017; SPENGLER, 2018; SAHAKYAN, 2021).

Os protocolos brasileiros foram evoluindo ao longo dos anos, adaptado das recomendações internacionais. Em 2018, quando foi iniciado o presente estudo, era adotado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT) 2018, que previa o uso de medicamentos indicados conforme o genótipo, paciente virgem de tratamento ou experimentado, grau de fibrose e condições clínicas. Os esquemas de tratamento foram compostos com os seguintes fármacos: sofosbuvir, daclatasvir, 3D (ritonavir, dasabuvir, ombitasvir e veruprevir), simeprevir, e ribavirina por 12 ou 24 semanas. Em 2019, houve uma nova mudança, passando-se a adotar o PCDT 2019, que emprega ledipasvir, velpatasvir, pibentasvir, glecaprevir, elbasvir, grazaprevir por 12 a 24 semanas. A existência de vários medicamentos permite diversas combinações, conforme o genótipo e o grau de fibrose, individualizando e aumentando a efetividade dos tratamentos com poucos efeitos colaterais. (EASL2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE 2018b; 2019b).

Destaque-se que a erradicação viral é associada com a regressão da fibrose, a possível reversão da cirrose e uma melhora significativa nos resultados clínicos e na sobrevida com uma diminuição na incidência das complicações, especialmente o CHC (ASSELAH; MARCELLIN; SCHINAZI, 2017). Pessoas com cirrose compensada ou descompensada que conseguem a RVS podem ter reduções clinicamente significativas no

gradiente de pressão venosa hepática durante o seguimento em longo prazo (AFDHAL et al., 2017). O benefício para a sobrevivência com o emprego dos DAAs em pacientes com cirrose descompensada também foi confirmado (KIM et al., 2018; SAHAKYAN, 2021).

7 MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS

Embora o impacto da infecção crônica pelo VHC nas hepatopatias tenha sido bem estudado, as sequelas extra-hepáticas resultantes dos efeitos sistêmicos da infecção viral persistente são menos conhecidas (GILL et al., 2016). Apesar disso, estima-se que cerca de 2/3 dos pacientes podem experimentar manifestações extra-hepáticas. Algumas dessas manifestações são bem documentadas como distúrbios autoimunes ou linfoproliferativos, indo de crioglobulinemia mista benigna até linfomas. As manifestações extra-hepáticas podem ser imunomediadas, enquanto outras parecem ser provocadas por inflamação crônica do VHC (CACOUB et al., 2016; PETTA; CRAXI, 2020).

Logo após a descoberta do VHC, foram relatados distúrbios autoimunes ou linfoproliferativos. Mais recentemente, várias outras manifestações extra-hepáticas foram relacionadas à hepatite C crônica: linfoma de células B, porfiria cutânea tarda, líquen plano, neuropatia e glomerulopatias, úlcera corneana (úlceras de Mooren), doença da tireoide, fibrose pulmonar, síndrome de Sjögren, doença renal crônica, resistência insulínica (RI), DM2, vasculite sistêmica (poliarterite nodosa, poliangiite microscópica), artralgias, mialgias, poliartrite inflamatória, trombocitopenia autoimune e disfunção neurocognitiva, dentre outras (LEE et al., 2012; CACOUB et al., 2016; WONG; GISH, 2016; ADINOLFI et al., 2018b; PETTA; CRAXI, 2020).

A infecção pelo VHC conduz a uma maior taxa de mortalidade, quando presentes as manifestações extra-hepáticas. Além disso, pacientes com VHC tem o dobro de mortalidade por doenças extra-hepáticas, quando comparados aos sem esta infecção, provavelmente relacionada à positividade do VHC-RNA (LEE et al., 2012). A erradicação viral significativamente reduziu as taxas de mortes por causas extra-hepáticas (CACOUB et al., 2016; GONZALEZ; GORDON, 2020).

O reconhecimento precoce dos efeitos sistêmicos da infecção crônica pelo VHC amplia a importância do tratamento universal desses pacientes, evitando consequências deletérias adicionais e potencialmente permanentes, tanto hepáticas como extra-hepáticas (WONG; GISH, 2016), além de melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (MOHANTY; SALAMEH; BUTT, 2019).

8 METABOLISMO GLICÍDICO E LIPÍDICO

A insulina é o principal hormônio regulatório da homeostase da glicose. Quando se liga a seu receptor, induz a fosforilação do receptor do substrato no músculo e no tecido adiposo, estimulando diferentes vias que levam à transativação dos transportadores de glicose (GLUT 4), que aumentam a captação de glicose por essas células para armazenar como glicogênio, inibindo a produção de glicose pelo fígado e bloqueando a glicogenólise e gliconeogênese. Quando a insulina não consegue induzir a captação de glicose pelas células desses tecidos, as células- β do pâncreas aumentam a produção dessa molécula. A secreção de insulina aumenta quando a sensibilidade das células à insulina diminui até um ponto em que esse aumento de insulina não consegue induzir uma melhora na sensibilidade celular, então o diabetes se manifesta (KAWAGUCHI; MIZUTA, 2014). A associação entre a infecção crônica pelo VHC e as manifestações relacionadas ao metabolismo glicídico primariamente envolvem o potencial efeito diabetogênico da infecção viral persistente (MACALUSO, 2013; KAWAGUCHI; MIZUTA, 2014; ASHFAQ; KHALID, 2017; MOHANTY; SALAMEH; BUTT, 2019; GONZALEZ; GORDON, 2020).

8.1 Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus é um importante e crescente problema de saúde pública para todos os países, independente do seu estágio de desenvolvimento. A prevalência do DM2 está aumentando de forma exponencial, adquirindo características epidêmicas em vários países. No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde estimou que 6,2% da população com 18 anos ou mais de idade referiram diagnóstico médico de diabetes, sendo de 7,0% nas mulheres e de 5,4% nos homens. Em relação à escolaridade, observou-se maior taxa de diagnóstico de diabetes (9,6%) entre os indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto. Em relação à idade, as taxas variaram de 0,6% para a faixa etária de 18 a 29 anos a 19,9% para a de 65 a 74 anos. (IBGE, 2014).

Um estudo realizado em seis capitais brasileiras, com servidores de universidades públicas, na faixa etária de 35 a 74 anos, ao realizar exames laboratoriais, encontrou uma prevalência de cerca de 20% de diabéticos, aproximadamente metade dos casos sem diagnóstico prévio (SCHMIDT, et al., 2014). Em 2014, estimou-se que existiriam 11,9

milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes no Brasil, podendo alcançar 19,2 milhões em 2035 (ISER, et al., 2015). No Rio Grande do Sul, dados sugeriram uma estimativa de 135.075 mil diabéticos (SBD, 2019a). Neste contexto de elevada prevalência de diabetes, a presença de outros achados laboratoriais, como elevações moderadas das transaminases, é encontrada com frequência em pacientes assintomáticos com DM2. Sem investigação adicional, esses achados eram frequentemente interpretados como relacionados à infiltração gordurosa do fígado. Por sua vez, a esteatose foi relacionada a RI e ao DM2. A progressão da fibrose hepática foi considerada como a responsável pelo desenvolvimento da RI e do DM2, entretanto, a alteração no metabolismo da glicose já ocorre, frequentemente, nos estágios iniciais da doença hepática (ANTONELLI et al., 2014).

Inicialmente, pensava-se que os fatores etiológicos subjacentes ao desenvolvimento das alterações da homeostase da glicose eram, exclusivamente, relacionados à lesão de longo prazo nos hepatócitos. Entretanto, posteriormente, verificou-se que pacientes com hepatite B tem uma prevalência menor de DM2 quando comparados àqueles com hepatite C, sugerindo uma ação específica do VHC (DESBOIS; CACOUB, 2017; WANG; CHENG; KAO, 2019).

O VHC é hepatotrópico e não-citopático, no entanto, seu genoma foi identificado em vários tecidos além do fígado, como as células acinares do pâncreas e as células epiteliais do ducto pancreático. Esse vírus parece estar relacionado com disfunção das células- β pancreáticas, mas as evidências são escassas (KAWAGUCHI; MIZUTA, 2014). Assim, surgiu uma questão crucial: a infecção pelo vírus C, por si só, tem ação diabetogênica? (ANTONELLI et al., 2014). Uma demonstração do efeito benéfico da erradicação do VHC sobre a homeostase da glicose reforçaria a percepção sobre esses interessantes conceitos e dúvidas. Estudos (KAWAGUCHI et al., 2007; ROMERO-GOMEZ et al., 2008; THOMPSON et al., 2012; ZHANG et al., 2012) realizados sobre os efeitos do interferon nos pacientes com hepatite C e DM2 foram sugestivos desse efeito benéfico, contudo, como o interferon tem atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras, os resultados eram de interpretação mais complexa, não permitindo conclusões claras. Acrescentava-se a essa dificuldade de análise o emagrecimento acentuado que vários pacientes apresentavam ao final do tratamento. Associado a essas dificuldades, em indivíduos predispostos o interferon pode induzir ou acelerar um processo diabetogênico que já estava em andamento. Na verdade, o interferon pode também aumentar a RI e induzir hiperglicemia (ANTONELLI et al., 2014). Com o

tratamento atual, usando os DAAs, essa complexa interferência do interferon foi superada, pois as novas substâncias têm uma ação antiviral, direta e específica. Esse fato reforça o interesse nesse tópico, pois pode oferecer um quadro mais nítido do efeito da RVS sobre a RI e o DM2.

8.2 Resistência à insulina (RI)

A RI foi clinicamente definida como uma condição na qual as células se tornam resistentes à ação da insulina. A resposta típica a uma quantia definida de insulina está marcadamente diminuída (SERFATY, 2017). Existem muitas evidências de que a RI é um precursor do DM2 e, possivelmente, das doenças cardiovasculares. Essa última associação, que é independente do diabetes, pode ser parcialmente uma consequência da relação entre a RI e a síndrome metabólica (LEE et al., 2012; CACOUB et al., 2016; WANG; CHENG; KAO, 2019). A RI é uma condição frequente, coexistindo com a obesidade e a síndrome metabólica. Na verdade, a resistência à ação da insulina tem papel fundamental no aparecimento da síndrome metabólica. No tecido periférico dependente da insulina ocorre um defeito intracelular pós-receptor na sinalização da insulina, impedindo a entrada da glicose para o interior da célula. A resistência insulínica e a progressiva disfunção das células- β pancreáticas foram identificadas como as duas características fundamentais na patogênese do DM2. A RI caracteriza-se por falhas das células-alvo em responder aos níveis normais de insulina circulantes, resultando em hiperinsulinemia compensatória, na tentativa de se obter uma resposta fisiológica adequada (VASQUES et al., 2008; SOUZA et al., 2011; PÉRES et al., 2013). Entre os principais fatores que influenciam a sensibilidade insulínica, destacam-se: a deposição de gordura visceral, a perda de massa muscular, o envelhecimento, o sedentarismo, as diferenças étnicas e os fatores dietéticos (VASQUES et al., 2008; BOSE; RAY, 2014).

Esse excesso de insulina resultante consegue, durante certo tempo, manter a glicemia dentro dos níveis da normalidade, mas acaba determinando importantes alterações em todo o organismo. Quando ocorre extensiva deposição de gordura corporal, conhecida como obesidade central ou visceral, surge o aumento da gordura abdominal, em detrimento dos membros. Outros efeitos incluem o aumento da pressão arterial e dos níveis séricos de triglicérides e redução dos valores de *high density lipoprotein* (HDL) colesterol, com ou sem hiperglicemia. A presença de três ou mais dessas manifestações

caracteriza a síndrome metabólica ou síndrome de resistência à insulina (PARISE; OLIVEIRA, 2007; GOOSSENS; NEGRO, 2014; ASHFAQ; KHALID, 2017).

O estudo da RI na hepatite C crônica ganhou importância desde que se observou uma elevada prevalência de casos de DM2 entre esses pacientes. De fato, esses pacientes apresentam maior prevalência de DM2 e de intolerância à glicose do que doentes com outras hepatopatias, chegando a acometer 21% dos com VHC contra 12% dos com hepatite crônica B. Além disso, a RI está associada a várias alterações hepáticas, sendo a mais conhecida a esteatose do fígado, pela franca tendência ao acúmulo de gordura intra-hepática, mediada essencialmente pela hiperinsulinemia compensatória (PARISE; OLIVEIRA, 2007; BOSE; RAY, 20014; ASHFAQ; KHALID, 2017). A RI está associada a uma progressão mais rápida da fibrose em pacientes com a hepatite C (HU et al., 2009; KAWAGUCHI; MIZUTA, 2014). Por outro lado, o VHC pode induzir RI independente da severidade da doença hepática, demonstrando que o vírus por si só induz este efeito metabólico mesmo nos estágios iniciais da doença (BOSE; RAY, 2014; GOOSSENS; NEGRO, 2014).

A presença da infecção crônica pelo VHC conduz a um estado inflamatório persistente no fígado, com produção aumentada de citocinas inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina 6, as quais potencializam a RI (ANTONELLI et al., 2014; GARCÍA-COMPEÁN et al., 2015).

A RI é avaliada pela habilidade da insulina em controlar a glicemia. O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é o método “padrão ouro” para determinar a sensibilidade à insulina, mas é muito laborioso e demorado, não sendo, portanto, prático. Métodos usados para estimar a RI incluem a concentração em jejum da insulina, sendo um deles o índice HOMA-IR. O valor do índice HOMA-IR é bem variável dependendo da população avaliada. Ele também varia com o índice de massa corporal dos pacientes, tendo sido estabelecido um IMC >27,5 kg/m² para mudar os valores considerados para definir a RI (STERN et al., 2005). No Brasil, numa amostra de 214 pacientes com hepatite C, não diabéticos, encontrou-se uma alta prevalência de RI (62,1%) que foi determinada quando o HOMA-IR era > 2 (VILLAR et al., 2017).

Outro método é o índice triglicerídeos e glicose (TyG) que tem alta sensibilidade e especificidade e espelha a técnica do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico no estabelecimento da sensibilidade à insulina. Foi sugerido que poderia ser útil para reconhecer a RI entre indivíduos com vários graus de tolerância à glicose e de peso corporal (GUERRERO-ROMERO et al., 2010).

Assim, espera-se que terapias para erradicar o VHC e reduzir a inflamação, a esteatose e o fator de necrose tumoral alfa possam melhorar os parâmetros metabólicos e reduzir a taxa de DM2 e RI nos pacientes com infecção crônica pelo VHC (SERFATY; CAPEAU; 2009; HUM, et al., 2017).

8.3 Hipolipidemia

Existem evidências de efeito do VHC modulando as vias metabólicas da biossíntese intra-hepática do colesterol para promover a replicação viral, e foram encontradas alterações significativas no metabolismo lipídico na RVS (MEISSNER et al., 2015). Na realidade, o VHC pode ocasionar hipolipidemia e o ciclo desse vírus depende do metabolismo do colesterol nas células do hospedeiro, podendo refletir-se nas análises laboratoriais (CHANG, 2016).

A partir do reconhecimento da influência do VHC sobre as vias metabólicas dos lipídeos, obtiveram-se evidências de alterações significativas depois da RVS, as quais sugerem um efeito viral direto (MEISSNER et al., 2015). Nesse contexto, alguns estudos constataram aumentos significativos no colesterol total (CT), no *low density lipoprotein* (LDL) (mas não no HDL) e nos triglicerídeos com a resposta virológica sustentada (RVS) (MORALES et al., 2016; JAIN et al., 2019).

9 FATORES ASSOCIADOS AO METABOLISMO GLICÍDICO

9.1 Diferenças genótípicas do vírus C

Diferenças genótípicas em termos de progressão dos distúrbios hepáticos e suas consequências também foram descritos. O genótipo 3a está mais fortemente correlacionado com a esteatose do que outros genótipos. O genótipo 3 pode ter um efeito citopático. No genótipo 1, a esteatose estaria relacionada com a expressão de uma síndrome metabólica causada pela ativação de mecanismos pró-inflamatórios e com obesidade e a RI concomitantes (RATZIU; TRABUT; POYNARD, 2004; ADINOLFI et al., 2016). O grau de esteatose no genótipo 1 é independente da carga viral do VHC e a terapia antiviral não melhora a esteatose nesses pacientes. Dados similares foram obtidos para o genótipo 4, enquanto poucos dados são disponíveis para o genótipo 2 (ANTONELLI et al., 2014).

Em relação às diferenças genótípicas sobre a RI, foram descritas associações específicas aos genótipos, mas a relação causal permanece obscura. Todavia, existem

evidências de um papel mais significativo sobre a RI com a erradicação dos genótipos 1 e 4 do que com a erradicação dos genótipos 2 e 3 (THOMPSON et al., 2012; CHANG, 2016). Adicionalmente, foi sugerido que os genótipos 3a e 1b atuam diferentemente sobre as vias metabólicas da insulina. Assim, embora todos os genótipos do VHC alterem a homeostase da glicose, a RI é comumente observada nos pacientes infectados com genótipos não 3, ao passo que a RI não é uma característica da infecção pelo genótipo 3 (ADINOLFI et al., 2016). Outro estudo (THOMPSON et al., 2012) utilizando o índice HOMA-IR também encontrou que a prevalência de RI em pacientes não-diabéticos, com hepatite C, foi maior com o genótipo 1 do que com os genótipos 2 e 3. Os autores verificaram que o genótipo 1, quando considerado como uma variável contínua, foi independentemente associado com o índice HOMA-IR mais elevado. Isso sugere uma ação viral direta. Contudo, claramente se percebe que mais estudos são necessários para entendermos melhor esse fenômeno (CHANG, 2016).

Por outro lado, um estudo realizado em Porto Alegre com 44 pacientes infectados com genótipo 1 ou 3 não tratados, sem cirrose e sem fatores de risco para síndrome metabólica, que considerou resistência à insulina índice HOMA-IR acima de 2,0, não encontrou diferença na prevalência de resistência à insulina (PÉRES et al., 2013).

9.2 Fibrose

A RI é significativamente mais comum em pacientes com hepatite C crônica, mesmo com baixos graus de fibrose, comparados com controles saudáveis. A resistência à insulina pode ser um mecanismo para fibrogênese na hepatite C crônica, estando também associada com progressão da fibrose e maior atividade necroinflamatória (SOUZA et al., 2011). Como o VHC infecta primariamente os hepatócitos, é intuitivo sugerir uma interação direta entre proteínas desse vírus e a cascata de sinalização da insulina dentro dos hepatócitos. Entretanto, também foi sugerido um mecanismo indireto envolvendo a presença de um significativo componente extra-hepático da RI, essencialmente localizado nos músculos esqueléticos, implicando mediadores endócrinos indefinidos secretados por hepatócitos infectados (KAWAGUCHI; MIZUTA, 2014; VANNI et al., 2015).

Um estudo retrospectivo de coorte, com 460 pacientes, realizado nos Estados Unidos (HU et al., 2009), indicou que a história de DM estava independentemente associada à fibrose hepática avançada. Provavelmente, esse fator contribuiria para a progressão da fibrose ao causar esteatose. Num estudo recente, realizado com 12

pacientes, foi demonstrado que a RVS obtida por DAAs em pacientes magros, sem fibrose significativa, melhorou a sensibilidade à insulina extra-hepática, mas não a sensibilidade hepática. Os pacientes foram submetidos ao *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico, junto com medidas indiretas de calorimetria, para medir a sensibilidade à insulina antes e após 6 semanas dos antivirais. Um painel de 27 citocinas metabolicamente ativas também foi analisado pré-tratamento e na RVS. A análise do *clamp* pós-tratamento mostrou uma melhora significativa na sensibilidade periférica à insulina (13%[4,6-36,7], $p=0003$). Além disso, o VHC modifica níveis de fatores circulantes envolvidos na patogênese da diminuição da sensibilidade à insulina periférica. Assim, foi sugerido que a patogênese da RI periférica induzida pelo VHC, em pacientes com pouca fibrose hepática, possa ocorrer independentemente da inflamação e da fibrogênese (GASTALDI et al., 2019). Por outro lado, em pacientes com maior grau de fibrose e inflamação, foi demonstrado que a RI hepática tem um papel mais significativo (VANNI et al., 2015).

Mecanismos plausíveis existem para explicar o papel da RI na fibrogênese hepática: a hiperinsulinemia pode diretamente afetar as células esteladas hepáticas, estimulando a produção de matriz extracelular. Além do mais, altos níveis de glicose e hiperinsulinemia causam aumento do fator de crescimento conectivo, uma citocina envolvida na patogênese das doenças hepáticas fibrosantes (KAWAGUCHI; MIZUTA, 2014).

9.3 Obesidade

A obesidade parece piorar a histologia hepática na hepatite C crônica, embora essa relação seja muito complexa. Pacientes obesos têm mais fibrose avançada do que pacientes magros, mas isso possivelmente não é independente de outros fatores de confusão, tais como aqueles relacionados com os distúrbios do metabolismo da glicose (RATZIU; TRABUT; POYNARD, 2004).

Com o progressivo aumento da prevalência da obesidade e das doenças a ela relacionadas, a presença de hepatite C concomitante com obesidade, DM e esteatose tornou-se um aspecto importante do manejo desses pacientes. Apesar da disponibilidade dos DAAs, a associação dessas entidades clínicas ainda representa um significativo impacto na história natural da hepatite C crônica (DYAL et al., 2015).

O tecido adiposo é um importante órgão endócrino por liberar adipocitocinas, as quais regulam o metabolismo dos lipídios e da glicose via o eixo adipoinsular. A infecção pelo VHC e as alterações nas adipocitocinas são cruciais no metabolismo da glicose e dos

lipídios, por isso seu relacionamento potencial tem atraído considerável atenção (CHANG, 2016).

O impacto da obesidade sobre a progressão da hepatite C crônica é um processo complexo. Enquanto a obesidade pode, independentemente, aumentar o risco da progressiva inflamação e da fibrose hepática, ao mesmo tempo, geraria outras doenças relacionadas com efeitos adicionais. A associação da obesidade com a síndrome metabólica e a DM é bem conhecida, e ambas podem aumentar o risco de progressão da hepatopatia e incrementar a mortalidade geral nesses pacientes (DYAL et al., 2015). Além disso, há a associação da obesidade com o risco aumentado de esteatose, e a concomitância com a infecção pelo VHC pode conduzir a uma esteatose mais severa, com agravamento da inflamação hepática e progressão da fibrose (HASSAN et al., 2014). Por outro lado, foi demonstrado que a perda de peso conduz a uma redução nos marcadores celulares da ativação das células esteladas, associadas com a fibrogênese, o que reforçaria a hipótese do efeito deletério da obesidade sobre a hepatite C (RATZIU; TRABUT; POYNARD 2004). Um estudo (HU et al., 2009) avaliou uma coorte de 460 pacientes com hepatite C e demonstrou um risco significativamente maior de fibrose avançada nos pacientes obesos (OR 1,917; IC 95% [1,122-3,277]; p:0,0173). Numa revisão sistemática, foram relacionados resultados conflitantes a respeito dessa associação, contudo a maioria dos estudos demonstrou associação significativa entre obesidade e fibrose avançada (DYAL et al., 2015).

9.4 Carga viral

A infecção pelo VHC afeta o metabolismo lipídico além do glicídico (DOYLE et al., 2019) e existem evidências (CHANG et al., 2016) que essas alterações lipídicas também sofrem influências da carga viral e do genótipo. Numa demonstração do efeito sistêmico do VHC foi verificado (PETTA et al., 2010) em pacientes com genótipo 1 uma correlação direta da carga viral com uma alta adiposidade visceral. Originalmente considerado um depósito passivo para armazenamento de energia, o tecido adiposo visceral secreta várias substâncias que regulam o metabolismo, a inflamação, a imunidade e participam na patogênese da doença cardiovascular, na RI e no DM2 (PETTA et al., 2010).

Num estudo com 145 pacientes com IMC < 25kg/m², fibrose F0-F1 e sem síndrome metabólica, a RI estava presente em 15%. Os pacientes com RI eram quase exclusivamente infectados com genótipo 1 ou 4 e com carga viral alta (>600.000UI/ml),

em 72,7% *versus* 44,7% naqueles com carga viral baixa ($P=0,001$). Pacientes com RI tinham carga viral alta, mais frequentemente do que naqueles sem RI (55,3% vs 42,3%, respectivamente, $p=0,009$) ((MOUCARI et al., 2008). Outros pesquisadores (HSU et al., 2008; CHANG et al., 2016) também indicaram que níveis de carga viral mais elevados estão associados com a presença de RI em pacientes com hepatite C crônica. Contrariamente, em outro estudo (TSOCHATZIS et al., 2009) com pacientes não diabéticos, a RI não foi associada à carga viral.

10 ÍNDICE HOMA

O índice HOMA é um instrumento validado, clínica e epidemiologicamente, para estimar a RI e a função da célula- β . Esse índice é derivado de uma avaliação matemática do equilíbrio entre o débito hepático de glicose e a secreção de insulina, mensurada através dos níveis em jejum da glicemia e da insulinemia. O índice HOMA é considerado uma alternativa para estudos epidemiológicos em larga escala, ao invés dos sofisticados métodos “padrão-ouro”, como o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, mais caros e invasivos (OLIVEIRA et al, 2005; SONG et al., 2007).

O índice HOMA-IR, produto dos níveis basais de glicose e insulina divididos por 22,5, é visto como um método simples, barato e confiável para avaliar a RI. O índice HOMA da função das células- β (HOMA- β), computado como o produto de 20 vezes os níveis basais de insulina, dividido pelo valor das concentrações basais da glicose menos 3,5, foi proposto como uma boa medida da função das células- β (WALLACE, LEVY, MATTHEWS, 2004; SONG et al., 2007; VASQUES et al., 2008). Um índice HOMA-IR alto e um índice HOMA- β baixo foram associados com prevalências aumentadas de pré-diabetes e DM2. Também são úteis em prever os riscos futuros, tanto do pré-diabetes como do DM2 (SONG et al., 2007).

Assim, um dos aspectos importantes a ser observado na aplicação do índice HOMA com sucesso é a presença de pontos de corte adequados. Contudo, apesar de amplamente aplicado, há pouco consenso quanto aos pontos de corte para a classificação da RI. Originalmente, o índice HOMA foi ajustado de forma que um indivíduo saudável, com idade inferior a 35 anos, apresentasse um valor de índice HOMA-IR igual a 1 e um índice HOMA- β igual a 100% (WALLACE, LEVY, MATTHEWS, 2004; VASQUES et al., 2008).

Na prática, não há consenso a respeito do ponto de corte para o diagnóstico da RI. Numa revisão da literatura a respeito do uso do índice HOMA-IR na hepatite C, foi verificado que os estudos usam pontos de corte variando de 1,5 a 4,0 para determinar a RI (ESLAM et al., 2011). No Brasil, em um estudo populacional (GELONEZE et al., 2009) de 1203 pacientes não-diabéticos, sem VHC, foi definido o índice HOMA-IR entre 2,3 e 2,7. Em outro estudo, realizado em São Paulo (ANDRADE et al., 2018) 150 pacientes portadores de VHC, incluindo DM2 com uso de hipoglicemiantes orais e não diabéticos, foi utilizado o índice HOMA-IR $> 2,5$ para o diagnóstico de RI. No Rio Grande de Sul, numa amostra de 62 pacientes pré-diabéticos e diabéticos com cirrose descompensada, foram calculados os índices HOMA-IR e HOMA- β . Os autores (BRAGANÇA; ALVARES-DA-SILVA, 2010) consideraram a presença de RI quando o índice HOMA-IR foi $\geq 2,71$ e consideraram adequada a função das células- β pancreática quando o índice HOMA- β = 100%. Outro estudo em Porto Alegre, com 44 pacientes com VHC, genótipos 1 ou 3, sem cirrose e sem fatores de risco para síndrome metabólica, a RI foi definida como índice HOMA-IR $> 2,0$. (PÉRES et al., 2013).

11 ÍNDICE TyG

Outro método, proposto para mensurar a RI, é o índice TyG, produto dos níveis de triglicerídeos e glicemia em jejum. A fisiopatologia que fundamenta o uso do índice TyG para detectar a RI inclui o comprometimento na oxidação e utilização de ácidos graxos. O aumento do fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado resulta em anormalidades do metabolismo da gordura, aumentando o conteúdo de triglicerídeos hepáticos, fortes determinantes da resistência à insulina hepática, com consequente aumento da produção de colesterol VLDL e de triglicerídeos circulantes (SIMENTAL-MENDIA et al., 2008). Embora o mecanismo através do qual os lipídeos causam RI permaneça obscuro, foi relatado que a glicolipotoxicidade é um mecanismo chave na modulação da RI. A acumulação lipídica ectópica no fígado e nos tecidos dos músculos esqueléticos ativa as vias metabólicas que são associadas com RI (LEE et al., 2021).

O índice TyG também foi comparado ao *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico e mostrou uma correlação adequada em diversas populações (GUERRERO-ROMERO et al., 2010; VASQUES et al., 2011; ALMEDA-VALDÉS et al., 2018). Em um estudo brasileiro (VASQUES et al., 2011), na análise ROC, o índice TyG apresentou uma

performance levemente melhor (AUC= 0,79(0,69-0,89; $p<0.001$) em comparação com o índice HOMA-IR (AUC= 0,77(0,66-0,88); $p<0.001$).

No cenário clínico, o índice TyG tem a vantagem de ser facilmente aplicável, porque é baseado em medidas laboratoriais de rotina, coletadas em jejum em uma mesma amostra, tais como níveis de triglicerídeos e glicemia. O cálculo é feito através da seguinte fórmula: $\text{Ln} (\text{Triglicérides de jejum (mg/dL)} \times \text{Glicemia de jejum (mg/Dl)})/2$, onde Ln é o logaritmo neperiano e os pontos de corte propostos são: 4,55 para mulheres e 4,68 para homens (GUERRERO-ROMERO et al., 2016). Adicionalmente, tem alta sensibilidade (96,5%) e especificidade (85%) GUERRERO-ROMERO et al., 2010).

Com o objetivo de avaliar a acurácia de novos índices lipídicos, como o TyG, para identificar RI e estabelecer um ponto de corte, LEE e colaboradores (2021) realizaram um grande estudo incluindo 11.378 adultos saudáveis e concluíram que esses marcadores realmente têm relevância clínica para estimar a RI.

12 RELAÇÃO DA RESPOSTA VIRAL SUSTENTADA COM A MELHORA DAS MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS

Existem evidências (CACOUB et al., 2018) de que a resposta viral sustentada pode reduzir a mortalidade pelas manifestações extra-hepáticas associadas ao VHC. Pode ocorrer melhora na vasculite da crioglobulinemia, nas doenças malignas linfoproliferativas, como o linfoma de células- β . Esse linfoma tem um risco 30 vezes maior de acontecer nos pacientes com VHC do que na população geral. Com frequência, ocorre melhora das queixas de fadiga e da qualidade de vida (YOUNOSSI et al., 2018). A RVS beneficia a função cognitiva, o metabolismo cerebral, o aprendizado verbal e a memória (CACOUB et al., 2016; CACOUB et al., 2018). Em relação ao metabolismo glicídico, mudanças positivas e negativas foram descritas com o tratamento com os DAAs (SHEHAB-ELDIN et al., 2017). Li e colaboradores (2019b) relataram que a RVS não melhora o controle glicêmico em pacientes com DM2, mas outro autor (ALSEBAEY et al., 2019) registrou melhoras na sensibilidade à insulina. Outros estudos (HUM et al., 2017; CIANCIO et al., 2018; BORAIE et al., 2019) encontraram que a erradicação do VHC pelos DAAs resultou numa diminuição paralela na RI e melhora nos resultados clínicos em pacientes com DM2, mesmo naqueles com fibrose hepática severa e cirrose (LANINI et al., 2019). Por outro lado, um estudo retrospectivo (WEIDNER et al., 2018)

identificou, após a RVS, uma melhora significativa na glicemia de jejum e uma redução na taxa de pré-diabetes, mas esse efeito benéfico não se estendeu aos pacientes com cirrose. A obtenção da RVS também reduziu o risco para o desenvolvimento da intolerância à glicose (HUM; JOU, 2018).

Significativamente, a melhora metabólica persistiu após a suspensão dos DAAs ao final da terapia (WEIDNER et al., 2018; LANINI et al., 2019). Adicionalmente, foram descritos alguns casos em que os pacientes reduziram ou pararam a terapia com insulina depois da RVS (DAVIS; DAVIS; JEFFREY, 2017; PASHUN; SHEN; JESUDIAN, 2016; OKUROGLU; SERTBAS; OZDEMIR, 2018) ou necessitaram de redução nas drogas hipoglicemiantes para evitar eventos hipoglicêmicos (PAVONE et al., 2016; DAWOOD; NOOH; ELGAMAL, 2017). Um estudo brasileiro (ANDRADE et al., 2018) observou que a RI, depois da RVS obtida com os DAAs, não melhora em toda a população. Os autores verificaram que, nos pacientes sem diabetes e com índice HOMA-IR basal $< 2,5$, a RI diminuiu significativamente ($p < 0,02$) quando da RVS. Comparativamente, na população geral daquele estudo (todos os pacientes, incluindo os diabéticos), os valores médios da glicose e do índice HOMA-IR aumentaram na RVS, mas a insulina diminuiu.

Outro estudo (SHEHAB-ELDIN et al., 2017) verificou que a RVS com os DAAs melhorou o controle glicêmico, com redução da glicemia de jejum ao final do tratamento, mas constataram um marcado aumento da RI em pacientes não diabéticos. Os autores explicaram que esse achado refletiria uma melhora na função das células- β , pois o VHC poderia inibir diretamente a secreção da insulina a qual melhoraria depois da erradicação do vírus. Um estudo prospectivo, que excluiu pacientes diabéticos, sendo que 69% eram cirróticos e 68% apresentavam RI, avaliou o efeito em longo prazo da RVS sobre a RI e essa diminuiu significativamente para 49%. Também foi avaliado o índice HOMA-IR que apresentou diminuição significativa do basal para a RVS (3,0 vs 1,8; $p < 0,001$), e isso foi relacionado a uma redução significativa nos níveis de insulina ($16,4 \pm 8,3$ vs $11,7 \pm 6,3$); contudo, um alto índice de massa corporal (IMC) foi associado com uma probabilidade significativamente menor de atingir uma situação sem RI (RUSSO et al., 2020). Um estudo (LI et al., 2019a), com 1395 pacientes com hepatite C e DM2, indicou que nos pacientes com RVS houve redução na incidência de complicações associadas ao DM2, tais como: síndrome coronariana aguda (64%), insuficiência renal crônica (54%), acidente vascular cerebral isquêmico (66%) e retinopatia (76%), quando comparados aos

não-respondedores. Nas complicações acima citadas, em todas as análises do *hazard ratio* (HR) obtiveram $p < 0,001$.

13 ASSOCIAÇÃO ENTRE O VÍRUS C, A RESISTÊNCIA À INSULINA E O DIABETES MELLITUS

A associação entre a hepatite C e as manifestações metabólicas envolve principalmente o potencial efeito diabetogênico da infecção viral persistente. Vários estudos investigaram e demonstraram a associação entre infecção crônica por VHC e RI (STEPANOVA, et al., 2012; MANGIA; RIPOLI, 2013; YOUNOSSI, et al., 2013). Nos Estados Unidos, um estudo transversal com 9841 indivíduos, usando dados da *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANESIII), após o ajuste multifatorial (incluindo idade, índice de massa corporal e status socioeconômico), demonstrou que adultos com idade de 40 anos ou mais, com hepatite C, tinham quase quatro vezes mais DM2 concomitante do que aqueles que não tinham infecção por VHC (MEHTA, et al., 2000). Em pesquisa realizada com 2842 pacientes portadores de VHC tratados com interferon, associado ou não com ribavirina, foi avaliado o impacto do tratamento antiviral na incidência de diabetes. Nesses pacientes, demonstrou-se uma redução em dois terços no risco de desenvolver esta doença (ARASE et al., 2009). Além de apoiar o aumento da RI na hepatite C, estudos adicionais empregando interferon demonstraram que a RVS pode melhorar a resistência à insulina (ROMERO-GÓMEZ, et al., 2005; CUA, et al., 2008; WHITE; RATZIU; EL-SERAG, 2008; ROMERO-GÓMEZ, et al., 2008; ARASE, et al., 2009; DELGADO-BORREGO, et al., 2010; PEARLMAN.; TRAUB, 2011; THOMPSON, et al., 2012; CHIEN, et al., 2015). Em um estudo de 1059 pacientes com infecção crônica por VHC, avaliou-se o impacto da RVS na RI usando o índice HOMA-IR, e demonstrou que a RVS induz a diminuição na incidência de pré-diabetes ou DM (ROMERO-GÓMEZ, et al., 2008). Além disso, um estudo de coorte com 205 pacientes verificou uma melhora precoce no controle glicêmico depois do *clearance* viral, mesmo em pacientes com fibrose hepática grave (LANINI et al., 2019).

Por outro lado, um estudo que avaliou 202 pacientes infectados com VHC, sem anormalidades de glicose pré-tratamento, por oito anos, não encontrou diferença significativa entre pacientes com RVS e os não-respondedores em relação ao desenvolvimento de anormalidade do metabolismo da glicose (GIORDANINO et al.,

2008). Mais recentemente (DOYLE et al., 2019), num pequeno grupo de 24 pacientes tratados com DAAs, foi verificado um aumento no colesterol total, LDL e triglicerídeos; entretanto, a glicemia de jejum, a insulina e o índice HOMA-IR permaneceram inalterados durante o tratamento e 12 semanas pós-tratamento. Pesquisadores de Taiwan (HUANG et al., 2017) encontraram que a RVS não provocou uma melhora significativa na RI, mas verificaram uma significativa melhora da função das células- β . O estudo ainda destacou que 60% dos pré-diabéticos alcançaram um estado normoglicêmico na RVS.

Apesar destes resultados conflitantes, a maioria dos estudos demonstrou a associação da infecção crônica pelo VHC e a RI, e destacou o potencial benefício metabólico da RVS (WONG; GISH, 2016; ADINOLFI et al., 2018a; ADINOLFI et al., 2018b).

14 JUSTIFICATIVA

Pesquisas que estudem a relação entre RVS com o uso de DAAs sobre o metabolismo glicídico são escassas e apresentam um pequeno número de participantes. Além disso, a relação da resistência à insulina e os dados bioquímicos, hematológicos, virais, demográficos e antropométricos não são claros (VILLAR et al., 2017). Dessa forma, existe a necessidade de investigações com maior número de indivíduos, de forma longitudinal, e que incluam dados sobre os fatores de risco para hiperglicemia e as consequências da RVS sobre o metabolismo glicídico em pacientes tratados com DAAs, (ZHANG et al., 2012).

Como alguns estudos mostram que a erradicação do VHC melhora a sensibilidade à insulina, o controle glicêmico e reduz a incidência de diabetes (ALSEBAEY et al., 2019; LANINI et al., 2019; HUM et al., 2017; CIANCIO et al. 2018; BORAIE et al., 2019), infere-se que pacientes infectados pelo VHC com alto risco de ocorrência de diabetes poderiam se beneficiar de terapia antiviral, além das razões hepatológicas. Desse modo, é interessante determinar se a RI e o DM2 podem ser prevenidos ou revertidos com a erradicação do VHC, avaliada pela RVS.

15 OBJETIVOS

15.1 Geral:

15.2 Específicos:

- Avaliar o emprego da HbA1c, da insulinemia e dos índices HOMA-IR, HOMA- β e TyG para detectar influências da RVS sobre o metabolismo glicídico;
- Avaliar se variáveis antropométricas como o índice de massa corporal e a circunferência abdominal alteram a resposta do metabolismo glicídico;
- Avaliar se a carga viral altera a resposta do metabolismo glicídico;
- Avaliar a influência da RVS sobre o metabolismo lipídico;
- Avaliar a relação dos genótipos com o metabolismo glicídico e lipídico;
- Avaliar a relação dos graus de fibrose com o metabolismo glicídico e lipídico.

16 MATERIAL E MÉTODOS

16.1 Local de estudo

O município de Rio Grande está situado no litoral austral do estado do Rio Grande do Sul, entre as lagoas Mirim e dos Patos e o Oceano Atlântico. Sua população é cerca de 215 mil habitantes, destes, 95% vivem em área urbana.

16.2 População de estudo e métodos

Este é um estudo prospectivo, intervencionista, longitudinal, onde foram avaliados todos os pacientes com hepatite C crônica, com indicação para tratamento com DAAs, atendidos no CAMMI do HU-FURG no período de março 2018 a dezembro de 2019. A conduta de tratamento obedeceu aos critérios de inclusão dos PCDT 2018/2019 e, nesse período, 480 pacientes foram submetidos ao tratamento. Desses, foram excluídos 151 pacientes e houve 38 recusas.

Critérios de inclusão: pacientes com hepatite C crônica com indicação de tratamento, mono infectados, com idade ≥ 18 anos e residentes em Rio Grande ou em São José do Norte.

Crítérios de exclusão: a presença de cirrose descompensada (CHILD B e C), pacientes coinfectados com vírus da hepatite crônica B ou *human immunodeficiency* vírus (HIV), hepatopatia por álcool, doença psiquiátrica severa, pancreatite crônica, insuficiência renal crônica, pacientes transplantados, DM tipo 1, uso de esteroides ou anabolizantes, consumo de álcool maior que 50g/dia e não atingir a RVS. Também foram excluídos pacientes de outros municípios, referenciados ao CAMMI.

Foram incluídos 291 pacientes para esse estudo. Desde a inclusão no estudo, do decorrer do tratamento e até a avaliação da RVS, do total de 291 pacientes, tivemos 13 (4,5%) que não atingiram a RVS e 5 (1,7%) perdas por conta da não realização dos exames e retornos às consultas, apesar das inúmeras tentativas de contato. Ao final do estudo, 273 pacientes fizeram parte das nossas análises.

Todos leram e assinaram o consentimento livre e esclarecido. Na sequência, foram submetidos a uma anamnese e a um questionário-padrão (Anexo 1) no qual avaliou-se aspectos sociodemográficos e clínicos relacionados à hepatite C e a DM2. Logo após a aplicação do questionário, os pacientes foram submetidos a exame físico, incluindo medidas antropométricas.

Nosso projeto foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa na área da saúde (CEPAS), processo número: 23116.00516/2018-56, em março 2018.

16.3 Dados avaliados

O Quadro 2 apresenta os dados coletados no questionário ou através de exames laboratoriais e como foram organizados.

Quadro 2. Descrição das variáveis independentes.

Sociodemográficas (Pré tratamento)			
Variáveis	Mensuração	Tipo	Categorias
Idade	Referido pelo entrevistado (anos completos)	Categórica	≤ 54 anos 55 a 64 anos ≥ 65 anos
Estado marital	Referido pelo Entrevistado	Categórica	Casado/companheiro, solteiro, viúvo ou divorciado.
Sexo	Referido pelo entrevistado	Categórica	Masculino ou Feminino

Raça/Cor	Referido pelo entrevistado	Categórica	Branca, parda, preta, amarela e indígena.
Residência	Referido pelo entrevistado	Categórica	Rio Grande ou São José do Norte.
Escolaridade	Referido pelo entrevistado em anos completos de estudo. Foi coletada de forma contínua e posteriormente categorizada	Numérica discreta	—
Renda familiar	Referido pelo entrevistado em reais, compreendendo o período de um mês anterior à realização da entrevista. Foi coletada de forma contínua e, posteriormente, categorizada em quartis.	Categórica	Nenhuma renda; Até 1 salário mínimo (R\$998,00); 1 a 3 salários mínimos (de R\$ 2.994,01 até R\$ 5.988,00); 3 a 6 salários mínimos (de R\$ 2.994,01 até R\$ 5.988,00); 6 a 9 salários mínimos (de R\$ 5.988,01 até R\$ 8.982,00); 9 a 12 salários mínimos (de R\$ 8.982,01 até R\$ 11.976,00); 12 a 15 salários mínimos (de R\$ 11.976,01 até R\$ 14.970,00) Mais de 15 salários mínimos (mais de R\$ 14.970,01).
Relacionadas ao VHC (Pré- tratamento)			
Variáveis	Mensuração	Tipo	Categorias
Tempo de diagnóstico e provável tempo de contágio	Referidos pelo entrevistado	Numérica discreta	—
Prováveis formas de contágio	Referidos pelo entrevistado sendo de múltipla escolha (até 3).	Categórica	Uso de drogas injetáveis ou inalatórias, transfusão sanguínea, uso de seringas de vidro reutilizáveis, tatuagens, sexual, acidente com perfuro-cortante e ignorada.

Cônjuge/parceiro VHC+ (Testados previamente)	Referido pelo entrevistado	Dicotômica	Sim/Não (resposta = sim, investigava-se o genótipo)
Carga viral	Através de PCR <i>real time</i>	Categórica	≤600.00=carga viral baixa >600.000= carga viral alta
Genótipo e subtipos	Através de exame de genotipagem por PCR <i>real time</i>	Categórica	1 (1a e 1b), 2, 3, 4.
Fibrose	Através de laboratoriais e exames de imagens sugestivos de hipertensão portal e marcadores indiretos de fibrose (APRI e FIB-4)	Categórica	F0-F1= fibrose leve F2= fibrose moderada F3= fibrose avançada F4= cirrose
Relacionadas ao metabolismo glicídico (Pré-tratamento e na RVS) e lipídico (Pré e na RVS)			
Diabetes Mellitus -2	Referido pelo entrevistado, naqueles já diagnosticados, ou através de exames laboratoriais, os com HbA1c ≥ 6,5%. Método de HbA1c deve ser o padronizado.	Dicotômica	Sim/ Não
DM2 + medicação	Referido pelo entrevistado	Dicotômica	Sim/ Não
Hipoglicemiante oral e ou insulina	Referido pelo entrevistado	Categórica	Hipoglicemiante oral, hipoglicemiante e insulina
Pré-diabético	Através de exames laboratoriais.	Numérica contínua	Glicemia de jejum ≥ 100mg/dl e < 126mg/dl ou HbA1c ≥ 5,7% e < 6,5%. Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes

Normoglicêmico	Através de exames laboratoriais.	Numérica contínua	Glicemia de jejum < 100mg/dl ou HbA1c < 5,7%.
Parentes de 1º grau DM2	Referido pelo entrevistado	Dicotômica	Sim/ Não
Perfil lipídico (Colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos)	Através de exames laboratoriais	Numérica contínua	—
Resistência à insulina (Índice HOMA-IR, índice HOMA-β e o índice TyG) (Avaliação no pré-tratamento e na RVS)	Através de exames laboratoriais aplicados às fórmulas e insulinemia.	Numérica contínua	—
Medidas antropométricas			
Índice de Massa Corporal (IMC)	Altura e peso utilizados para cálculo do IMC	Categórica	20 a 24,9 = peso normal 25 a 29,9 = sobrepeso ≥ 30 = obesidade
Circunferência abdominal (CA)	Medição da circunferência abdominal	Categórica	Homens ≤ 93cm = ideal ≥ 94cm = risco Mulheres ≤ 79cm = ideal ≥ 80cm = risco

Para diagnóstico de DM2, pré-diabéticos e normoglicêmicos, foram utilizados os seguintes critérios (SBD, 2019b): normoglicêmicos: glicemia de jejum <100mg/dl, glicemia após sobre carga de 75g de glicose < 140mg/dl e hemoglobina glicada < 5,7%; Pré-diabetes ou risco aumentado para DM: glicemia de jejum ≥ 100mg/dl e < 126mg/dl, glicemia após sobrecarga de 75g de glicose ≥ 140mg/dl e < 200mg/dl ou hemoglobina glicada ≥ 5,7% e < 6,5%; Diabetes estabelecido glicemia de jejum ≥ 126mg/dl, glicemia 2h após 75g de glicose ≥ 200mg/dl, glicemia ao acaso > 200mg/dl, com sintomas inequívocos de hiperglicemia ou hemoglobina glicada ≥ 6,5%. Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM.

A fibrose foi avaliada através de: critérios clínicos de cirrose hepática, varizes de esôfago ou de fundo gástrico por exame de endoscopia digestiva alta, achados de imagem sugestivos de hipertensão portal ou hepatopatia crônica, elastografia e escores FIB-4 e APRI, segundo os critérios estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT 2018/2019) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b; 2019b). A classificação histopatológica adotada foi a escala METAVIR (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

16.4 Cálculos utilizados

Os cálculos foram realizados utilizando as seguintes fórmulas:

Resistência à insulina avaliada através do índice HOMA-IR (MATTHEWS *et al*, 1985) e do índice TyG (GUERRERO-ROMERO *et al*, 2010) :

Índice HOMA-IR: $\text{Glicemia jejum} \times 0,0555 \times \text{Insulina jejum} / 22,5$;

Índice TyG: $\text{Ln} [\text{Triglicérides de jejum (mg/dL)} \times \text{Glicemia de jejum (mg/dL)} / 2]$, onde Ln é o logaritmo neperiano.

Capacidade funcional da célula- β avaliada através do índice HOMA- β (MATTHEWS *et al*, 1985):

Índice HOMA- β : $(20 \times \text{Insulina jejum}) / (\text{Glicemia jejum} \times 0,0555) - 3,5$.

IMC (ABESO, 2016): $\text{Peso corporal} \div (\text{Altura})^2$.

Escore de biomarcadores para avaliar o grau de fibrose:

$\text{APRI} = (\text{AST} [\times \text{Limite Superior da Normalidade}] / \text{Plaquetas} [109 / \text{L}] \times 100)$

$\text{FIB4} = (\text{Idade} [\text{anos}] \times \text{AST} [\text{U/L}] / (\text{Plaquetas} [109 / \text{L}] \times \sqrt{\text{ALT} [\text{U/L}]})$.

Os índices de: HOMA-IR, TyG, HOMA- β e IMC foram medidos no início do tratamento e na RVS. APRI e FIB-4 somente no início do tratamento.

16.5 Regimes de tratamentos com DAAs

Segundo os critérios estabelecidos pelo PCDT 2018/2019, os pacientes foram submetidos a tratamento com DAAs, em diferentes regimes, em combinações, envolvendo: sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir, esquema: dasabuvir, ombitasvir,

ritonavir e veruprevir (3D), ledipasvir, velpatasvir e ribavirina por 12 ou 24 semanas. O genótipo, o grau de fibrose e o tratamento prévio, sem sucesso, foram fatores que determinaram quais combinações seriam utilizadas.

Nos PDCT 2018/2019, a RVS é determinada da 12^a a 24^a semana após o término do tratamento, sendo definida como carga viral do VHC indetectável, ou seja, ausência de VHC-RNA.

17 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi criado um banco de dados no programa Epi-Data, onde esses foram digitados duplamente com entrada em ordem inversa, seguido pela comparação entre os bancos, o ajuste das inconsistências e a posterior análise dos dados. Para a análise os dados foram exportados ao programa SPSS.20, onde ocorreu primeiramente a categorização e descrição da amostra. Logo após, foi realizada a comparação entre as médias das variáveis no pré-tratamento e na RVS pelo método de análise pareada das médias pelo teste T, sendo consideradas significativas aquelas com $p < 0.05$.

18 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Foram respeitados os preceitos éticos das atividades de pesquisas que envolvem seres humanos, através da Resolução 466/12 do Ministério de Saúde. Foi solicitada adesão aos participantes através de assinatura, em duas vias, do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice I), sendo-lhes garantidos os esclarecimentos necessários sobre a finalidade da pesquisa, o anonimato dos dados coletados, bem como o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. O parecer de número 46/2018 foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa na área da saúde da Universidade Federal do Rio Grande.

19 REFERÊNCIAS

ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. VI Diretrizes Bras Obesidade. 2016;7–186.

ADINOLFI, L. E. *et al.* NAFLD and NASH infection: prevalence and significant in hepatic and extrahepatic manifestations. **Int. J. Mol. Sci.** v. 17, n. 6, May 2016. Doi.org/10.3390/ijms17060803

ADINOLFI, L. E. *et al.* Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. **J. Gastroenterol. Hepatol.** v. 33, p.1379–1382, 2018a.

ADINOLFI, L.E. *et al.* The effect sustained virological response by direct-acting antivirals on insulin resistance and diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis. **J. Expert Rev Anti Infect Ther.** v. 16, n.8, p.595-597. Aug.2018b.

AFDHAL, N. *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. **N Engl J Med**, v. 370, n. 20, p. 1889-98, May 2014.

AFDHAL, N. *et al.* Effects of viral suppression on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C with cirrhosis and portal hypertension. **J Viral Hepatol.**, v. 24, n. 10, p. 823-831, Oct. 2017.

ALMEDA-VALDÉS, P. *et al.* Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. **Gaceta Med Mex.** v.154, n. 2, p. S50-S55. Aug. 2018.

ALSEBAEY, A. *et al.* HCV treatment with direct acting antivirals improves the insulin sensitivity. **Exp Rev Anti Infect Ther.** v. 17, n. 9, p. 749-754, Aug. 2019. DOI:10.1080/147887210.2019.1653184

ALVES, A. V. *et al.* Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon- α e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. **Arq. Gastroenterol.** v.40, n.4, Oct./Dec. 2003.

ANDRADE, V.G. *et al.* Insulin resistance reduction after sustained virological response with direct acting antiviral: not every population improves. **Arq. Gastroenterol.**, v.55, n.3, p.274-278, July/Sept. 2018.

ANTONELLI, A. *et al.* Hepatitis C Virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. **World J. Diabetes**, v.5, n.5, p.586-600, Oct. 2014.

ARASE, Y. *et al.* Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. **Hepatol.** v.49, n.3, p.739–744, Mar. 2009.

ASHFAQ, U. A.; KHALID, H. Mechanism of Hepatitis C Virus-Induced Diabetes Mellitus. **Crit Rev Eukaryot Gene Expr.** v. 27, n. 4, p. 363-371, 2017 doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017020437

ASSELAH, T; MARCELLIN, P; SCHINAZI, R.F. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? **Liver Int.** v.38, (suppl.1), p.7-13, Nov. 2017.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatol**, v. 24, n.2, p. 289-93, Aug. 1996.

BEHCO – BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DO HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO. **Vigilância Epidemiológica das Hepatites Virais**, v. 02, n. 02. Junho 2018.

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

BORAIE, M.BM. *et al.* Effect of direct acting antiviral therapy of Chronic Hepatitis C virus on insulin resistance and Type2 DM in Egyptian patients (prospective study). **Diabetol Metab Syndr.**, v. 13, n. 4, p. 2641-2646. Jul–Aug. 2019.

BOSE, K S; RAY, R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. **World J Diabetes**, v. 15, n. 5, p. 52-58, Feb. 2014.

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

BRAGANÇA, A.C.C; ÁLVARES-DA-SILVA, M.R. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with decompensated cirrhosis being evaluated for liver transplantation: the utility of oral glucose tolerance test. **Arq. Gastroenterol**. v.47, n.1, p. 22-27, Jan/ Mar. 2010.

BRANDMAN, D. *et al.* Impact of insulin resistance on HCV treatment response and impact of HCV treatment on insulin sensitivity using direct measurements of insulin action. **Diabetes Care**, v.35, p. 1090-1094, May 2012.

BRUGGMANN, T. *et al.* Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. **J Viral Hepat**.v. 21, Suppl 1, p. 5-33, May.2014. doi: 10.1111/jvh.12247.

CACOUB *et al.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. **Ther Adv Infect Dis**. v. 3, n. 1, p. 3-14, 2016.

CACOUB, P. *et al.* Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. **Gut**. v. 67, n. 11, p. 202Mar. 2018, doi:10.1136/ gutjnl-2018-316234.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Hepatitis C Information for Health Professionals**, 2019. Disponível em CDC DVH - HCV FAQs for Health Professionals: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm>. Acesso em: junho 2019.

CHAN, C. H.Y. *et al.* Sustained virological response following chronic hepatitis C treatment is associated with improvement in insulin resistance. **Intern Med J.**, v. 43, n. 6, p. 656-662, Mar. 2013.

CHANG, M-L. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside. **World J Gastroenterol.**, v. 22, n. 4, p. 1461-1476, Jan. 2016.

CHARLTON, M.R. *et al.* Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. **Gastroenterol**, v. 141, n. 4, p.1249-1253, Oct. 2011.

CHEN, Y. *et al.* Different Hepatitis C Virus Infection Statuses Show a Significant Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. **Dig Dis Sci.** v. 65, n. 7, p. 1940-1950, Nov. 2019.

CHIEN, C.H. *et al.* Clearance of hepatitis C virus improves insulin resistance during and after peginterferon and ribavirin therapy. **J Interferon Cytokine Res.** v. 35, n.12, p.981–989, Dec. 2015.

CHOO, Q.L.*et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood- borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n.4902, p. 359-362., Apr. 1989.

CIANCIO, A. *et al.* Significant improvement of glycaemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-action antiviral agents. **J Med Virol**, v.90, n. 2, p. 320-327, Feb. 2018.

CISNEROS-GARZA, Laura Esthela. Hepatitis C virus: Worldwide epidemic. **Proceedings of the Western Pharmacology Society**, [s. l.], v. 49, n. January, p. 6–13, 2006.

CONDE, I.; VINAIXA, C. BERENGUER, M. Hepatitis C-related cirrhosis. Current status. **Med Clin (Barc)**. v. 148, n. 2, p. 78-85, Jan. 2017 doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.019. Epub 2016 Nov 14.

CUA, I.H. *et al.* Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. **Hepatol.** v. 48, n.3, p.723–731, May 2008.

DAVIS, T.M.E.; DAVIS, W.A.; JEFFREY, G. Successful Withdrawal of Insulin Therapy After Post-Treatment Clearance of Hepatitis C Virus in a Man with Type 2 Diabetes. **Am J Case Rep**, v.18, p. 414-417, Apr. 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabnet. Hepatites virais- Casos confirmados notificados no sistema de Informações de Agravos de Notificações – Brasil. 2019. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/hepabr.def>> .

DAWOOD, A.A.; NOOH, M.Z.; ELGAMAL, A.A. Factors Associated with Improved Glycemic Control by Direct-Acting Antiviral Agent Treatment in Egyptian Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 4. **Diabetes Metab J**, v. 41, p. 316-321, May 2017.

DELGADO-BORREGO, A. *et al.* Halt-C Trial Group. Reduction of insulin resistance with effective clearance of hepatitis C infection: results from the HALT-C trial. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 8, n.5, p.458–462, May 2010.

DESBOIS, A-C; CACOUB, P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. **World J Gastroenterol**. v. 23, n. 9, p. 1697-1711, Mar 2017. doi: 10.3748/wjg.v23.i9.1697.

DOYLE, M.A. *et al.* Hepatitis C Direct Acting Antivirals and Ribavirin Modify Lipid but not Glucose Parameters. **Cells**, v.8, n.3, p. 252-268, Mar. 2019.

DYAL, H. K. *et al.* Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. **Dig Dis Sci**. DOI 10.1007/s10620-015-3760-3, Jul. 2015.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. **J. Hepatol.**, v.69, n.2, p. 461-511. Aug. 2018.

EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver severity and prognosis. European Association for Study of Liver. **J Hepatol.**, v. 63, n. 1, p. 1017-44, Jul. 2015.

ESLAM, M. *et al.* Use of HOMA-IR in hepatitis C. **J.Viral Hepat**, v. 18, n. 10, p. 675-684, Oct. 2011.

FABIANI, S. *et al.* Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature. **Rev. Endocr. Metab. Disord.**, 2018. Publicado online em: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9440-1>. Acesso em: Jun.2019.

FERENCI, P. *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin. **N Engl J Med**, v. 370., n. 21, p. 1483-93, May 2014.

FERREIRA C.T; SILVEIRA T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev Bras Epidemiol**. v.7, n. 4, p. 473-87, Dec. 2004.

GALBRAITH, J. *et al.* Unrecognized chronic hepatitis C virus infection among baby boomers in the emergency department. **Hepatol**. [S.I], v. 61, n. 3, p. 776-782, Mar. 2015.

GARCÍA-COMPEÁN, D. *et al.* Current concepts in diabetes mellitus and chronic liver disease: clinical outcomes, hepatitis C vírus association, and therapy. **Dig Dis Sci**. v. 61, n. 2, p. 371- 80, Oct. 2015.

GASTALDI, G. *et al.* Treatment with direct-acting antivirals improves peripheral insulin sensitivity in nondiabetic, lean chronic hepatitis C patients. **PLOS ONE** 14(6): e0217751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217751>. P. 1-17, Jun 6, 2019.

GELONEZE, B. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.53, n.2, p. 281-287, Mar. 2009.

GILL, K. *et al.* Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. **Hepatol Int**, v.10, n.3, p. 415-423, May 2016.

GIORDANINO, C. *et al.* Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment of a cohort study. **Am J Gastroenterol.** v.103, n. 10, p. 2481-2487, Oct. 2008.

GONZALEZ, H.C.; GORDON S.C. Hepatitis C: Does successful treatment alter the natural history and quality of life? **Gastroenterol Clin North Am.** v. 49, n. 2, p. 301-314, Jun. 2020 301-314. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.007. Epub 2020 Mar 29.

GOOSSENS, N.; NEGRO, F. The impact of obesity and metabolic syndrome on chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis.* v. 18, p. 147-156, 2014.
Doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.007.

GOWER, E., *et al.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **J. Hepatol.**, v. 61, n.1 p. S45-S57, Nov. 2014. Disponível em DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hep.2014.07.027>

GUERRERO-ROMERO, F. *et al.* The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 95, n. 7, p. 3347-3351, Jul. 2010.

GUERRERO-ROMERO, F. *et al.* Fasting triglycerides and glucose index as a diagnostic test for insulin resistance in young adults. **Arch Med Res.** v. 47, p. 382-387, Aug. 2016.

HASSAN, K. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic. **World J Gastroenterol.**, v. 20, n. 34, p. 12082-12101, Sept. 2014.

SPARVOLI, Jucéli Márcia Hendges. Prevalência do anticorpo contra o vírus da hepatite “C” em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 atendidos no hospital Universitário de Rio Grande. Orientador: Ana Luiza Muccillo Baisch. 2004. 110 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Faculdade de Enfermagem, Fundação Universidade Federal do Rio Grande. Rio Grande. 2004.

HESAMIZADEH, K. *et al.* Next steps toward eradication of hepatitis in the era of Direct Acting Antivirals. **Hepat Mon**, v.16, n.4, e37089, Apr. 2016.

HSU, C.S. *et al.* High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. **Liver Int.** v.28, n2, p. 271-277, Feb. 2008

HUANG, J-F. *et al.* The outcomes of glucose abnormalities in chronic hepatitis C patients receiving interferon-free direct antiviral agents. **J Med Sci**, v. 33, p. 567-571, Aug. 2017.

HUFFMAN, M.M.; MOUNSEY, A.L. Hepatitis C for primary care physicians. **JABFM**. v. 27, n. 2, p. 284-291, Mar 2014, doi.org/jabfm.2014.02.130165.

HU, S. X. *et al.* Factors Associated With Hepatic Fibrosis In Patients With Chronic Hepatitis C A Retrospective Study of a Large Cohort of U.S. Patients. **J Clin Gastroenterol.**, v. 43, n. 8, Sept. 2009.

HUM, J. *et al.* Improvement in Glycemic Control of type 2 diabetes after successful treatment of hepatitis C virus. **Diabetes Care**, v. 40, p. 1173-1180, Sept. 2017.

HUM, Justine; JOU, Janice H. The link between hepatitis C virus and diabetes mellitus: improvement in insulin after eradication of hepatitis C virus. **Clin Liver Dis**, v. 11, n. 3, p. 73-76, Mar, 2018.

IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro, IBGE, 2014, p- 180.

ISER, B. P. M. *et al.* Self-reported diabetes prevalence in Brazil results from National Health Survey 2013. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 24, n.2, Apr-Jun 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200013>. Acesso em agosto de 2019.

JAIN, A; KALRA, B.S.; SRIVASTAVA, S.; CHAWLA, S. Effect of sofosbuvir and daclatasvir on lipid profile, glycemic control and quality of life index in chronic hepatitis C, genotype 3 patients. **Indian J Gastroenterol**. Published online: 02 Feb. 2019. <https://doi.org/10.1007/s12664-019-00935-w>

KAWAGUCHI, T. *et al.* Clearance of improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. **Am J Gastroenterol**, v. 102, n. 3, p. 570-6, Mar. 2007.

KAWAGUCHI, Y.; MIZUTA, T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. **World J Gastroenterol**. v. 20, n. 11, p. 2888-901, Mar. 2014 2014 Mar 21. doi: 10.3748/wjg.v20.i11.2888.

KIM, H.J; LEE, H.W. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. **Clin Mol Hepatol**. v. 19, n.2, p. 105-115, Jun. 2013

KIM, R.W. *et al.* Survival benefit of direct acting antiviral therapy in patients with decompensated cirrhosis. **J.Hepatol**. v. 68: S84, 2018.

KNOBLER, H; MALNICK, S. Hepatitis C and insulin action: An intimate relationship. **World J Hepatol**, v.18, n. 2, p. 131-138. Jan, 2016.

KWO, P. *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in HCV genotype 1- infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3 randomized study. **Hepatol**. v. 64, n.2, p. 370-80, Aug. 2016.

LANINI, S. *et al.* Early improvement of glycaemic control after virus clearance in patients with chronic hepatitis C and severe liver fibrosis: a cohort study. **New Microbiol.**, v. 42, n. 3, p. 139-144, Jun. 2019.

LAWITZ, E. *et al.* Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. **N Engl J Med**, v. 368, n.20, p. 1878-87, May 2013.

LEE, M-H *et al.* Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. **J Infect. Dis.**, v. 206, p. 469-477, Aug. 2012.

LEE, J. *et al.* Lipid indices as simple and clinically useful surrogate markers for insulin resistance in the U.S. population. **Sci Rep.** v.11, n. 2366, Jan. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82053-2>

LI, J. *et al.* Sustained virological response to hepatitis C treatment decreases the incidence of complications associated with type 2 diabetes. **Aliment Pharmacol Ther.**, v.49, n.5, p. 599-608, March 2019a.

LI, J. *et al.* Sustained virological response does not improve long-term glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic hepatitis C. **Liver Int.** v.39, n.6, p.1027–1032, Jun. 2019b.

LUPSOR, M. *et al.* Non-Invasive Evaluation of Liver Steatosis, Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis C Virus Infected Patients Using Unidimensional Transient Elastography (Fibroscan®). In: TAGAYA, N. (Ed.). *Liver Biopsy: Indications, Procedures, Results*. London: IntechOpen, 2012. **Biomed Res Int.** doi: 10.1155/2013/564645. Epub 2013 Jul 17.

MACALUSO, *et al.* Metabolic factors and chronic hepatitis C: a complex interplay. **Biomed Res Int.** v. 2013, Jun 2013, doi: 10.1155/2013/564645. Epub 2013 Jul 17.

MANGIA, A.; RIPOLI, M. Insulin resistance, steatosis and hepatitis C virus. **Hepatol Int**, v. 7(suppl 2): p.782-789, Aug. 2013.

MATTHEWS, D.R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**. v. 28, p. 412-419, 1985.

MEHTA, S.H. *et al.* Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. **Ann Intern Med.**, v.133, n. 8, p.592-599, Oct. 2000.

MEHTA, S.H. *et al.* Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. **Hepatol**, v. 38, n. 1, p. 50-56, Jul 2003.

MEISSNER E. G., *et al.* Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 2 infected patients. **Hepatol.**, v.61, n.3, p. 790-801, Mar. 2015.

MESSINA J.P., *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, p. 77-87, Jan 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. v. 49, n.31, 2018a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília, DF. 2018b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Disponível em Portal da Saúde: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>. Acesso em junho 2019a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília, DF. 2019b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. Secretaria de Vigilância em Saúde – **Ministério da Saúde**. v.50, n. 17, Jul 2019c.

MOHANTY, A.; SALAMEH, S.; BUTT, A. A. Impact of Direct Acting Antiviral Agent Therapy upon Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. **Curr HIV/AIDS Rep.** v. 16, n. 5, p. 389-394, Oct 2019. doi: 10.1007/s11904-019-00466-1.

MIOTTO, N. *et al.* All-oral direct antiviral treatment for hepatitis C chronic infection in a real-life cohort: The role of cirrhosis and comorbidities in treatment response. **PLoS one**, USA, v.13, n. 7, Jul. 2018, e099941. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199941>. Acesso em 11/05/2020.

MORALES, A. L. *et al.* Hepatitis C eradication with sofosbuvir leads to significant metabolic changes. **World J Hepatology**, v. 8(35): p. 1557-1563, Dec 2016.

MORIKAWA, H. Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis. In: TAGAYA, N. (Ed.). **Liver Biopsy: Indications, Procedures, Results**. London: IntechOpen, 2012.

MOUCARI, R. *et al.* Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. **Gastroenterol**, v.134, n.2, p. 416-423, Feb. 2008.

OKUROGLU, N.; SERTBAS, M.; OZDEMIR, A. Treatment of Chronic Hepatitis C Can Improve Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. **Case Reports in Hepatology**, Volume 2018, Article ID 5260510, 2 pages <https://doi.org/10.1155/2018/5260510>.

OLIVEIRA, E. P.; SOUZA, M. L. A.; LIMA, M. D.A. HOMA (homeostasis model assessment) index in clinical practice: a review. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 41, n. 4, p. 237-43, Aug. 2005.

OLIVEIRA, A. C. *et al.* Utility and limitations of APRI and FIB4 to predict staging in a cohort of nonselected outpatients with hepatitis C. **Ann Hepatol**, v. 15, n. 3, p. 326-332, May-Jun. 2016.

PARISE, E. R.; OLIVEIRA, A. C. Importância da resistência insulínica na hepatite C crônica. **Arq. Gastroenterol**. v. 44, n.2, p. 178-184. Abr/Jun. 2007.

PASHUN, R. A.; SHEN, N.T. JESUDIAN, A. Markedly Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Type 2 Diabetes following Direct Acting Antiviral Treatment of Genotype 1 Hepatitis C. **Case Reports in Hepatology**. Volume 2016, Article ID 7807921, 3 pages <https://dx.doi.org/10.1155/2016/7807921> Acesso em fev. 2020.

PAVONE, P. *et al.* Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Microbiol Infect*. v. 22, n. 5, p. 463.e1-462.e3, May 2016.

PEARLMAN, B.L.; TRAUB, N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. **Clin Infect Dis**, v.52, n.7, p. 889–900, Apr. 2011.

PEREIRA, L. M. *et al.* Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. **BMC Infect. Dis**. v. 13, n. 60, Feb. 2013. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-60>

PÉRES, D.P.S. *et al.* Prevalence of insulin resistance in chronic hepatitis C genotype 1 and 3 patients. **Ann Hepatol**, v. 12, n. 6, p. 871-875, 2013.

PETTA, S. *et al.* Visceral Adiposity Index Is Associated with Histological Findings and High Viral Load in Patients with Chronic Hepatitis C Due to Genotype 1. **Hepatol.**, v. 52, n.5, p.1543-1552, Nov. 2010.

PETTA, S.; CRAXI, A. Extrahepatic manifestations of chronic viral C hepatitis. **Gastroenterol Clin N Am**, v. 49, n. 2, p. 347-360, Jun. 2020.

POLARIS OBSERVATORY HCV COLLABORATORS. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 2, p. 161-76, Mar 2017.

RATZIU, V.; TRABUT, J.B.; POYNARD, T. Fat, diabetes, and liver injury in chronic hepatitis C. **Curr. Gastroenterol. Rep**. v. 6, n. 1, p. 22-9, Feb. 2004.

ROBERTSON, B. *et al.* Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (VHC) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on virus Taxonomy. **Arch Viral**, v. 143, n.12, p. 2493-503, Dec. 1998.

ROMERO-GÓMEZ, M. *et al.* Insulin resistance impairs sustained response rate peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. **Gastroenterol**, v. 128, n.3, p. 636-641, Mar 2005.

ROMERO-GÓMEZ, M. *et al.* Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. **J Hepatol**, v. 48, n.5, p.721–727, May 2008.

RUSSO, F.P *et al.* Hepatitis C virus eradication with direct acting antiviral improves insulin resistance. **JVH**, v. 27, n. 2, p. 188-194, Feb. 2020.

SAHAKYAN, Y. *et al.* Impact of direct-acting antiviral regimens on mortality and morbidity outcomes in patients with chronic hepatitis c: Systematic review and meta-analysis. **J Viral Hepat.** v. 8, Feb. 2021. doi: 10.1111/jvh.13482.

SCHMIDT, M.I. *et al.* High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Diabetol Metab Syndr**, v. 6, n.123, p.1-9, Nov. 2014.

SERFATY, L.; CAPEAU, J. Hepatitis C, Insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. **Liver International**, v. 29, suppl. 2, p. 13-25, 2009.

SERFATY, L. Metabolic manifestations of hepatitis C virus. Diabetes mellitus, dyslipidemia. **Clin.Liver Dis.** v. 21, n. 3, p.475-486, Aug. 2017.

SHEHAB-ELDIN, W. *et al.* The Effect of Hepatitis C Virus Eradication with New Direct Acting Antivirals on Glucose Homeostasis in Non-Diabetic Egyptian Patients. **J Diabetes Metab.** v. 8, n. 10, Oct. 2017, doi:10.4172/2155-6156.1000766

SIMENTAL-MENDIA *et al.* The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metab Syndr Relat Disord.** v. 6, n.4, p. 299-304, 2008.

SIMMONDS, P. *et al.* A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatol**, v. 19, n. 5, p. 1321-1324, May 1994.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETE (SBD) 2018-2019. Dados Epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil. Cad. de Saúde Pública, Rio de Janeiro, [s.l.], p.29-36, 2019a.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD) 2019-2020. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Princípios Básicos: avaliação, diagnóstico e metas de tratamento do diabetes mellitus. Alamedas. v. 8, n.2, p.19-26, 2019b.

SONG, Y. *et al.* Insulin Sensitivity and Insulin Secretion Determined by Homeostasis Model Assessment and Risk of Diabetes in a Multiethnic Cohort of Women. **Diabetes Care** v. 30, n. 7, p.1747–1752, Jul. 2007.

SOUZA, A.F.L. *et al.* Insulin resistance in non-diabetic patients with chronic hepatitis C: What does it means? **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 55, n. 6, p. 412-418, Aug. 2011.

SPEARMAN C.W.; DUSHEIKO G.M.; HELLARD M.; SONDERUP M. Hepatitis C. **Lancet**, v. 394, p. 1451-1466, Oct. 2019.

SPENGLER, U. Direct Antiviral Agents (DAAs) – a new age in the treatment of hepatitis C virus infection. **Pharmacol Ther**, v. 183, p. 118-126, Mar. 2018.

STEPANOVA, M. *et al.* Association of hepatitis C with insulin resistance and type 2 diabetes in US general population: the impact of the epidemic of obesity. **J Viral Hepatol**, v.19, n.5, p. 341-345, May 2012.

STERN, S. E. *et al.* Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. **Diabetes**, v. 54, n.2, p. 333-339, Feb. 2005.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. **N Engl J Med**, v.370, n. 3, p. 211-21, Jan. 2014.

TERRAULT, N.A. *et al.* Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. **Hepatol**. v. 57, n. 3, p. 881-89, Mar. 2013.

THOMPSON, A.J. *et al.* ACHIEVE-1 and ACHIEVE-2/3 Study Teams. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. **Gut**, v.61, n.1, p.128–134, Jan. 2012.

THRIFT, A. P.; EL-SERAG, H. B.; KANWAL, F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**. v. 14, n. 2, p.122-132, Feb. 2017. doi: 10.1038/nrgastro.2016.176. Epub 2016 Dec 7.

TORRES, A.D. *et al.* Sustained virologic response rate in chronic hepatitis C patients through direct-acting antivirals therapy. **Arq. Gastroenterol.**, v.56, n.4, Oct./Dec. 2019 Epub Nov. 2019.

TSOCHATZIS, S. *et al.* Serum HCV RNA levels and HCV genotype do not affect insulin resistance in nondiabetic patients with chronic hepatitis C: a multicentre study. **Aliment Pharmacol Ther**. v.30, n. 9. p. 947–954, Jul. 2009.

VANNI, E. *et al.* treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: myth or reality? **Dig. Liver Dis**. v.48, p. 105-111, Oct. 2015.

VASQUES, A.C.J. *et al.* Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-Beta pancreáticas. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 52, n.1, p. 32-39, Feb. 2008.

VASQUES, A.C.J. *et al.* TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. **Diabetes Res Clin Pract**. v. 93, n. 3, p. e98-e100, Jun. 2011. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.030

VILLAR, L.M. *et al.* High prevalence of insulin resistance among Brazilian chronic hepatitis C patients. **Arch Endocrinol Metab**, v. 61, n. 6, p. 628-32, Dec. 2017.

WALLACE TM, LEVY JC, MATTHEWS DR. Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes Care**, v. 27, n. 6, p. 1487-1495. Jun. 2004.

- WANG, C-C.; CHENG, P-N; KAO, J-H. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. **Aliment Pharmacol Ther.** v. 51, n. 2, p. 216-230, Jan 2019.
- WEIDNER, P. *et al.* Impact of Direct Acting Antiviral (DAA) Treatment on Glucose Metabolism and Reduction of Pre-diabetes in Patients with Chronic Hepatitis C. **J Gastrointestin Liver Dis.**, v. 27, n. 3, p. 281-289, Sept. 2018.
- WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **J Hepatol**, [S.l.], v. 61, n. 1, p. S58-68, Nov. 2014.
- WHITE, D.L.; RATZIU, V.; EL-SERAG, H.B. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. **J Hepatol**, v. 49, n.5, p.831–844, Nov. 2008.
- WHO. **Global hepatitis report** 2017. Geneva: World Health Organization.2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455eng.pdf?ua=1>, accessed 29 January 2018).
- WONG, G. L.-H. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). **Gastroenterol Report**, Oxford, v. 1, n. 1, p. 19-26, Jul. 2013.
- WONG, R.J. *et al.* Ethnic disparities in the association of body mass index with the risk of hypertension and diabetes. **J Community Health.** v. 39, n.3, p.437-445. Jun. 2014.
- WONG, R.J. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. **Gastroenterol**, v.148, n.3, p.547-555, Mar. 2015.
- WONG, J.R.; GISH, R.G. Metabolic Manifestations and Complications Associated With Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Gastroenterol & Hepatol**, v.12, n.5, p. 293-299, May 2016.
- YOUNOSSI, Z.M. *et al.* Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. **Aliment Pharmacol Ther.** v. 37, n.6, p.647-652, Mar. 2013.
- YOUNOSSI, Z.M. Hepatitis C Infection: A Systemic Disease. **Clin Liver Dis.** v. 21, n. 3, p. 449-453, Aug. 2017. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.001. Epub 2017 Apr 20.
- YOUNOSSI, Z.M. *et al.* Changes in patient-referred outcomes in direct acting antiviral-naïve chronic hepatitis C patients with or without cirrhosis: The impact of sofosbuvir and velpatasvir with or without voxilaprevir. **Aliment Pharmacol Ther.** v. 47, p. 259-267, 2018.
- ZHANG, W. *et al.* Effects of Interferon-Alpha Treatment on the Incidence of Hyperglycemia in Chronic Hepatitis C Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. June 2012; 7 (6) / e39272. **Plos ONE**/ www.plosone.org

20 CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS

ARTIGO 1

Artigo de acordo com as normas da revista **Archives of Endocrinology and Metabolism**.

Impact of hepatitis C virus eradication with direct-acting antivirals on glycidic metabolism

ABSTRACT

Objectives: To compare the glycidic metabolism of patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals (DAAs) in pre-treatment and sustained viral response (SVR). **Materials and methods:** Observational, prospective study with 273 patients with chronic hepatitis C, treated with DAAs from March 2018 to December 2019. Participants answered a questionnaire that evaluated sociodemographic and clinical aspects related to hepatitis C and type 2 diabetes mellitus (DM2). Anthropometric measurements of weight, height, waist circumference, and laboratory data were taken. Evaluation of glycidic metabolism was done through the Homeostasis Model Assessment (HOMA)-IR, HOMA- β , insulin level, and HbA1c. The analysis was performed by the T test by paired comparison of the means of the variables in the pre-treatment and in the SVR. **Results:** Among the 273 participants, 125 (45.8%) were patients with pre-diabetes and 50 (18.3%) with diabetes. In SVR, there was a significant increase in platelets, albumin, alkaline phosphatase, cholesterol and triglycerides, and a significant decrease in the rates of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase (GGT) and bilirubin. The HOMA-IR and HOMA- β indexes increased in the SVR from 2.51 to 2.73 ($P=0.041$) and 87.33 to 98.20 ($P=0.008$), respectively. The insulin level also increased from 9.22 to 9.94 in the SVR ($P=0.012$). HbA1c reduced from 5.73 to 5.60 ($P=0.004$). The reduction in HbA1c values was significant ($P = 0.006$ and $P= 0.026$) among patients with pre-diabetes and those with diabetes. **Conclusion:** SVR significantly is associated to improvement in glycidic metabolism in patients with chronic hepatopathy caused by HCV.

Keywords: Insulin resistance, direct acting antivirals, diabetes mellitus, hepatitis C, sustained viral response.

INTRODUCTION

The natural history of chronic hepatitis C virus (HCV) infection is characterized by liver disease and the development of several extrahepatic manifestations that cause increased morbidity and mortality. The two main metabolic manifestations are insulin resistance (IR) and type 2 diabetes mellitus (DM2) (1–4). Chronic HCV infection is a risk factor for the development of DM2, as the hepatopathy progressively worsens (5).

There is an estimate that about 2/3 of patients may experience extrahepatic manifestations (6–8). The association between HCV and glucose metabolism involves the potential diabetogenic effect of persistent viral infection (9,10). The progression of hepatic fibrosis has considered responsible for the development of IR and DM2. Nevertheless, the change in glucose metabolism often occurs in the early stages of liver disease (2).

The mechanisms through which chronic hepatitis C is associated with IR and DM2 involve direct viral effects interfering with insulin signaling and indirect effects by inducing chronic inflammation acting on pro-inflammatory cytokines, chemokines, and other immune-mediated means (8, 11). The HCV genome has also been identified in varied tissues other than the liver, such as pancreatic acinar cells and epithelial cells of the pancreatic duct. This virus appears to be related to pancreatic β -cell dysfunction, but evidence is scarce (12). In addition, IR was associated with faster progression of liver fibrosis, steatosis and hepatocellular carcinoma (13).

Some clinical studies suggest improvements in glucose metabolism after antiviral treatment and obtainment of sustained viral response (SVR) (14,15). SVR is defined as an undetectable viral load in the 12th week after the end of treatment. Most regimens reach SVR in more than 95% of patients with the use of direct-acting antivirals (DAAs). There are indications (7) that sustained viral response can reduce mortality from extrahepatic manifestations associated with HCV. Thus, when reducing inflammation, it is likely to expect that therapies to eradicate HCV may improve metabolic parameters and reduce the rate of DM2 and IR in patients with chronic HCV infection (14). Nevertheless, conflicting results about the possible metabolic improvement with the use of direct-acting antivirals (DAAs) highlight the importance of establishing the effect of SVR on the

glucose metabolism of these patients (16). Therefore, this study purposes to compare the glycidic metabolism of patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals in the pre-treatment and sustained viral response.

MATERIALS AND METHODS

This is an observational, prospective, longitudinal study, in which all patients with chronic hepatitis C, eligible for treatment with DAAs, treated at the University Hospital Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. of the Federal University of Rio Grande (FURG) in the period from March 2018 to December 2019 were evaluated. This project was approved by the *Comitê de Ética e Pesquisa na Área da Saúde da FURG (CEPAS)* - Health Research Ethics Committee of the FURG, under process number: 23116.00516/2018-56. The CAAE registration number generated on the Brazil platform is: 82698018.0000.5324. Written informed consent was obtained from patients prior to enrollment. The treatment followed the inclusion criteria of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Hepatitis C and Coinfections 2018/2019 (17,18). During this period, 480 patients underwent treatment, of which 151 were excluded while 38 refused to participation.

Inclusion criteria were: monoinfected, or older or ≥ 18 years, compensated cirrhosis (CHILD A) and residents in Rio Grande or São José do Norte. Exclusion criteria were: the presence of decompensated cirrhosis (CHILD B and C), patients co-infected with chronic hepatitis B virus or human immunodeficiency virus (HIV), alcohol hepatopathy, severe psychiatric illness, chronic pancreatitis, chronic kidney failure, transplant patients, type 1 DM, taking steroids or anabolic drugs, alcohol consumption greater than 50g/day and not reaching SVR.

For this study, a total of 291 patients were selected, of which 13 (4.5%) did not reach the SVR and 5 (1.7%) did not perform the exams and did not return to consultations, which were counted as losses. In the end, 273 patients took part in the study. Next, they were submitted to a standard pre-coded questionnaire that assessed sociodemographic and clinical aspects related to hepatitis C and DM2. After filling out the questionnaire, anthropometric measurements of weight, height and waist circumference were taken. Finally, patients were sent to the laboratory for blood collection.

Weight and height were measured with an adult anthropometric mechanical scale up to 150kg with a ruler, and patients wearing light clothing, without accessories and without shoes. Waist circumference (WC) was measured at the midpoint between the last rib and the iliac crest at the end of normal expiration. The measurements of WC of ≤ 93

cm for men and ≤ 79 cm for women were considered adequate, and measurements of WC of ≥ 94 cm for men and ≥ 80 cm for women were considered inadequate. The body mass index (BMI) was categorized according to the 2016 Brazilian Guidelines for Obesity (19). BMI was calculated using the following formula: $BMI = \text{Weight}/\text{height}^2$.

The diagnosis of DM2, pre-diabetes and normoglycemics followed the criteria adopted in the Guidelines of the Brazilian Society of Diabetes, 2019-2020 (20). Those people who had glycated hemoglobin (HbA1c) at values $\geq 5.7\%$ to $< 6.4\%$ or fasting glucose $\geq 100\text{mg/dl}$ to $\leq 125\text{mg/dl}$ and when HbA1c $\leq 5.6\%$ and/or fasting glucose $\leq 99\text{mg/dl}$ were classified with pre-diabetes and normoglycemic respectively. Patients classified with diabetes had a previous diagnosis of HCV treatment indication.

The Homeostasis Model Assessment (HOMA)-IR index (21); HOMA- β index (21); insulin level; and HbA1c were used for the evaluation of glucose metabolism. The evaluated parameters were measured at the beginning of treatment and at SVR. HOMA-IR and HOMA- β formulas are right below:

HOMA-IR Index: $\text{Fasting glucose} \times 0.0555 \times \text{Fasting Insulin} / 22.5$;

HOMA- β Index: $(20 \times \text{Fasting Insulin}) / (\text{Fasting glucose} \times 0.0555) - 3.5$.

After collecting the data, a database was created in the Epi-Data program, in which the data were double-entered with entry in reverse order. Then the comparison between the banks was made, inconsistencies were adjusted, and the subsequent data analysis was performed. For the analysis, the data were exported to the SPSS.20 program, in which the sample was categorized and described. Afterwards, a comparison was made between the means of the variables in the pre-treatment and in the SVR by the method of paired analysis of the means using the T test, and those with $P < 0.05$ were considered significant.

RESULTS

In this study with 273 participants, 263 (96.3%) were virgins of treatment (“naives”) and 10 (3.7%) had already undergone previous treatment (“experienced”). The average age was 57 years, 193 (70.7%) were white, 144 (52.7%) were male and 169 (61.9%) were married or had a partner (a). Regarding the forms of contagion, patients were able to report more than one likely source, 121 (54.5%) reported syringe sharing as the probable source of contamination and 94 (44.6%) attributed the contagion to blood transfusion, and 51 (18.7%) did not know how they acquired the virus. Concerning to the

anthropometric data, 200 (73.3%) had inadequate waist circumference measurement for each gender and the mean BMI was 27.59. As for the liver injury, 103 (37.7%) had grade 2 or 3 fibrosis, and 78 (28.6%) had cirrhosis. Regarding the glucose profile, 125 (45.8%) had pre-diabetes and 50 (18.3%) had diabetes. In the group with DM2, 8 (16%) were using insulin and oral hypoglycemic agents and 42 (84%) were using hypoglycemic agents. As for laboratory tests, there was a significant increase in the values of platelets, albumin, alkaline phosphatase, total cholesterol, LDL and triglycerides, and there was a significant decrease in the rates of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), Gamma-glutamyltransferase (GGT) and total bilirubin. Regarding the HOMA-IR and HOMA- β indices, they increased, on average, after treatment from 2.51 to 2.73 ($P=0.041$) and 87.33 to 98.20 ($P=0.008$), respectively. The insulin level increased from 9.22 to 9.94 at SVR ($P=0.012$). HbA1c reduced from 5.73 to 5.60 ($P=0.004$). (Table 1)

when evaluating the HOMA-IR (table 2), a significant increase after the SVR in white patients (2.43 to 2.73; $P=0.031$), BMI between 25 and 29.9 (2.24 to 2.55; $P=0.012$) and WC with inadequate measure (2.53 to 2.86; $P=0.033$).

In table 3, the HOMA- β index had a significant increase in patients aged 55 to 64 years (79.39 to 95.07; $P=0.026$), male gender (83.22 to 97.80; $P=0.002$), white color (78.85 to 100.69; $P=0.035$), BMI between 25 and 29.9 (84.74 to 96.18; $P=0.029$), WC with inadequate measurement (87.51 to 100.23; $P=0.012$), and with pre-diabetes (84.95 to 93.58; $P=0.041$).

In table 4, insulin had a significant increase among patients age less than or equal to 54 years (8.23 to 9.57; $P=0.001$), male gender (8.90 to 9.69; $P=0.027$), white color (9.22 to 10.15; $P=0.006$), with an inadequate WC measurement (9.12 to 10.13; $P=0.06$), BMI 25 to 29.9 (8.28 to 9.54; $P=0.002$), with pre-diabetes (9.49 to 11.65; $P=0.001$) and with diabetes without the use of insulin (8.90 to 10.72; $P=0.048$).

In table 5, HbA1c had a significant decrease after SVR among patients aged 65 years or older (5.66 to 5.44; $P=0.019$), male gender (5.63 to 5.48; $P=0.012$), white color (5.66 to 5.52; $P=0.010$), WC with adequate measurement (5.87 to 5.60; $P=0.019$), BMI greater than or equal to 30 (5.77 to 5.47; $P=0.006$), with diabetes (7.12 to 6.67; $P=0.029$) and with pre-diabetes (5.55 to 5.40; $P=0.006$).

DISCUSSION

In the current study, most patients had pre-diabetes (45.8%) or DM2 (18.3%), totaling 64.1% of the sample, which confirms the important association between the C virus and changes in glucose metabolism (2,3). This conclusion ratifies the results of other authors (22,23) for the suggesting HCV as a diabetogenic agent. This raises the question increases the interest of effect of the viral eradication in these individuals. Particularly when we analyze the effect of SVR with DAAs, which present eradication rates of 95% of patients (3,24). Moreover, treatment with interferon caused most patients to lose weight significantly, which made it difficult to interpret the results of the metabolic assessment (4). Therefore, at the end of treatment with DAAs, the maintenance of these anthropometric parameters allows to establish more clearly the eventual effect of viral eradication on the glycidic metabolism of the patients studied. In this study, there were no changes between mean weight, BMI, and pre-treatment WC and SVR. Thus, these relevant parameters to glucose metabolism did not affect the analyzes performed.

Regarding the evaluation of glucose metabolism, it was observed that there was a significant increase in the HOMA-IR index, which suggests that insulin resistance did not improve. However, there was an improvement in β -cell function, which was demonstrated by the significant progress in the HOMA- β index, associated with an increase in insulin and a decrease in HbA1c. Thus, the present study suggests an important impact of SVR on glycidic metabolism in patients with chronic hepatitis C, when they were treated with DAAs. There is no consensus in the literature about the effect of SVR on glycidic metabolism. Li et al (25) reported that SVR does not improve glycemic control in patients with DM2, while other authors (22,23,26) verified improvements in insulin sensitivity and glycemic control. A retrospective follow up studies with patients treated a long time with 281 participants (27) identified, after SVR, a significant improvement in fasting glucose and a reduction in the rate of pre-diabetes, however this beneficial effect did not extend to patients with cirrhosis. On the other hand, a Brazilian study (28), with 150 patients, observed that insulin resistance did not improve after SVR obtained with DAAs. In that same research, the authors found that mean blood glucose, insulin and HOMA-IR decreased significantly ($P=0.02$) after SVR, excluding patients with DM and those with a normal baseline HOMA-IR index (< 2.5). Therefore, there are still few data on the action of SVR on glucose metabolism and these present divergences and conflicting results (29).

Regarding anthropometric parameters, most patients were overweight (42.9%) or obese (27.5%) and 73.3% had waist circumference with an unsuitable measurement for

their gender. When assessing the HOMA-IR of these groups, it was confirmed that there was no improvement after SVR. Differently from the casuistry by RUSSO et al. (4), who studied 138 non-diabetic patients, only 2.2% of them obese and found a significant improvement in IR with the SVR, but highlighted that the higher the BMI, the lower the probability an improvement in IR. In the present study, it is suggested that the significant percentage of overweight and obese patients may have contributed to hindering the achievement of improvement in IR with the SVR, as assessed by the HOMA-IR index.

Despite the lack of improvement in HOMA-IR, there was a general tendency for HOMA- β to approach the ideal value of 100%, in addition to a statistically significant improvement in patients with inadequate WC, overweight and pre-diabetes in all analyzed subgroups. Likewise, insulin also increased in those with inadequate WC, overweight, pre-diabetes and with T2DM without insulin use. The improvement of parameters related to β -cell function (HOMA- β , insulin level) in numerous subgroups increases consideration about the possibility of another role of HCV in glucose metabolism. Experimental work (30) has indicated that, in addition to IR, pancreatic β -cell dysfunction is central to the progression of DM. The researchers confirmed that HCV has the capacity to directly induce β -cell death, confirming a direct cytopathic effect on pancreatic islets, highlighted by the fact that the HCV genome was found in pancreatic cells. The study by Shehab-Eldin et al. (16) also found that SVR with DAAs improves glycemic control, with reduction of fasting glucose at the end of treatment. The authors explain that this result would reflect an improvement in β -cell function, because HCV could directly inhibit insulin secretion, which would improve after virus eradication. The authors explain that this result would reflect an improvement in β -cell function, because HCV could directly inhibit insulin secretion, which would improve after virus eradication. The study by Huang et al. (22), with 65 patients, also did not find improvement in IR at the end of treatment, but it found a significant advance in β -cell function when on SVR. Therefore, the data obtained from the present casuistry suggest a greater influence of HCV on pancreatic tissue than on peripheral IR, which involves tissues less affected by HCV, such as skeletal muscles and adipose tissue.

A practical feature verified in this research was the improvement in HbA1c, an important parameter in diagnostic and therapeutic decisions in clinical routine. There was a significant improvement in patients with obesity, pre-diabetes and DM2. The literature registers studies showing an improvement in IR with SVR, but the outcomes on glycemic

control are still unclear. Survey by Ciancio et al. (15), studied 110 DM2 patients treated with DAAs, found a significant decrease in HbA1c after treatment. Similarly, a study conducted with 240 patients (31) showed an improvement in HbA1c upon SVR, both in people with or without DM2. Huang et al. (22) found no improvement when studying the effects of SVR on HbA1c in 65 patients. In the present study, better glycemic control in these patients is suggested after SVR.

Despite the significant improvement in several of the glucose metabolic parameters analyzed, it was verified that this beneficial effect does not occur in all patients. This indicates that HCV is not the only factor involved in the pathogenesis of DM2 in patients with chronic hepatopathy. Other factors can straight affect glycemic control (11): specific genetic profiles of patients, liver function disorders and exacerbated inflammatory response that may persist after clearing of HCV in some patients with established liver disease (23). Early recognition of the systemic effects of chronic HCV infection, especially IR and DM2, enhances the importance of universal treatment of these patients, which avoids additional and potentially permanent deleterious consequences, both hepatic and extra-hepatic (3,25), as well as improving health-related quality of life (10). Therefore, the present study recommends that SVR has an effect on glycidic metabolism, improving β -cell function and enabling better glycemic control evaluated by HbA1c.

Among the limitations of the present study, it should be noted that the follow-up was relatively short and a longer assessment could bring additional information about the effect of SVR on glycidic metabolism and whether any improvements in glycemic control would remain in the long term. Eventually, the possible effect of hepatic steatosis on glycemic control during SVR has not been studied. In spite of the above, we suggest that even though there is no improvement in IR with the SVR, the progress in the action of β cells, evaluated here with the increase in HOMA- β and insulin in patients with obesity, pre-diabetes and diabetes, should be better studied. Perhaps new experimental studies, which assess the cytopathic effect of the virus at the cellular level, will be able to establish the route of association between HCV and pancreatic cells.

Table 1. Anthropometric, laboratory data and comparison parameters in the study of the impact of hepatitis C virus eradication with direct-acting antivirals on glycidic metabolism.

	N (%)	Average pre-treatment (±SD)	SVR Average (±SD)	P - value
Age	57.03(±11.11)			
≤ 54 years	98 (35.9)			
55 to 64 years	113 (41.4)			
≥ 65 years	62 (22.7)			
Color				
White	193 (70.7)			
Not white	80 (29.3)			
Genre				
Male	144 (52.7)			
Female	129 (47.3)			
Weight(kg)		73.21 (±14.72)	73.54 (±14.69)	0.127
W.C Abdominal(cm)		94.38 (±11.87)	94.04 (±11.99)	0.206
Adequate	73 (29.3)			
Inadequate	200 (70.7)			
BMI		27.59 (±4.76)	27.73 (±4.84)	0.093
≤24.9 (81)	81 (29.7)			
25 to 29.9 (116)	117 (42.9)			
≥30 (74)	75 (27.5)			
Glycemic Profile		107.84 (±27.29)	107.79 (±31.70)	0.976
W/ Normal Blood Glucose	98 (35.9)			
W/ Pre-diabetes	125 (45.8)			
W/ diabetes	50 (18.3)			
w / insulin + oral hypoglyc.	8 (17)			
w / oral hypoglyc.	35 (70)			
Diet + AF	7 (15)			
Laboratories				
Platelets		195.560(±64.51)	200.14(±58.29)	0.039
Albumin		4.04 (±0.44)	4.35 (±0.32)	<0.001
AST		63.67 (±51.87)	22.42 (±8.18)	<0.001
ALT		87.30 (±71.29)	20.59 (±12.14)	<0.001
Gamma GT		78.39 (±92.93)	30.45 (±31.43)	<0.001
AF		120.43 (±76.37)	167.51 (±87.49)	<0.001
BT		0.72 (± 0.36)	0.66 (±0.36)	0.003
INR		1.05 (±0.11)	1.04 (±0.13)	0.290
Total Cholesterol		166.37 (±36.91)	185.52 (±38.41)	<0.001
LDL		97.30 (±33.86)	111.80 (±36.66)	<0.001
HDL		49.59 (±14.23)	50.26 (±13.66)	0.652
Triglycerides		95.44 (±55.67)	104.47 (±67.50)	0.006
Comparison Parameters				
HOMA-IR		2.51 (±1.99)	2.73 (±2.50)	0.041
HOMA-β		87.33 (±59.72)	98.20 (±69.33)	0.008
Insulin		9.22 (±6.25)	9.94 (±6.40)	0.012
HbA1c		5.73 (± 0.97)	5.60 (±0.93)	0.004

AF: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; BT: total bilirubin; w/:with; FG: fasting glucose; GT: glutamyltransferase; HbA1c: glycated hemoglobin; HDL: High Density Lipoprotein; hypoglyc: hypoglycemic; HOMA-β: Homeostasis Model Assessment Estimative for β cell; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Estimative for insulin resistance; INR: international normalized ratio; LDL: Low Density Lipoprotein; N: number; SD: standard deviation; SVR: sustained viral response; WC: waist circumference.

Table 2. Analysis of the HOMA-IR index in relation to demographic, anthropometric and glycidic profile data.

	HOMA-IR Average pre-treatment($\pm$ SD)	HOMA-IR pre-treatment CI 95%	HOMA-IR SVR Average ($\pm$ SD)	HOMA-IR SVR CI 95%	P- value
Age					
≤ 54 years (98)	2.57 ($\pm$ 2.30)	2.11 – 3.06	2.91 ($\pm$ 3.30)	2.36 – 3,62	0.112
55 to 64 years (111)	2.56 ($\pm$ 1.85)	2.20 – 2.98	2,77 ($\pm$ 1.91)	2.44 - 3,11	0.246
≥ 65 years (62)	2.30 ($\pm$ 1.71)	1.93 – 2.82	2.38 ($\pm$ 1.90)	1.96 – 2.94	0.635
Gender					
Male (144)	2.41 ($\pm$ 1.92)	2.10 – 2.74	2.57 ($\pm$ 1.99)	2.26 – 2.93	0.232
Female (127)	2.61 ($\pm$ 2.07)	2.29 – 3.01	2.91 ($\pm$ 2.98)	2.48 – 3.47	0.107
Color					
White (191)	2.43 ($\pm$ 2.05)	2.14 – 2.75	2.73 ($\pm$ 2.65)	2.38 – 3.13	0.031
Not White (80)	2.69 ($\pm$ 1.84)	2.30 – 3.10	2.74 ($\pm$ 2.10)	2.31 – 3.20	0.822
WC abdominal					
Adequate (79)	2.45 ($\pm$ 1.73)	2.09 -2.86	2.42 ($\pm$ 1.84)	2.04 – 2.86	0.837
Inadequate (192)	2.53 ($\pm$ 2.10)	2.25 – 2.86	2.86 ($\pm$ 2.72)	2.49 – 3.28	0.033
BMI					
≤ 24.9 (81)	2.43 ($\pm$ 1.90)	2.04 – 2.91	2.69 ($\pm$ 2.36)	2.24 – 3.28	0.171
25 to 29.9 (116)	2.24 ($\pm$ 1.60)	1.97 – 2.56	2.55 ($\pm$ 1.66)	2.27 – 2.87	0.012
≥ 30 (74)	3.02 ($\pm$ 2.52)	2.49 – 3.61	3.06 ($\pm$ 3.54)	2.40 – 4.03	0.902
Glycemic Profile					
W/ Normal G (98)	2.19 ($\pm$ 2.07)	1.83 – 2.62	2.37 ($\pm$ 3.02)	1.91 – 3.11	0.326
W/ Pre-diabetes (125)	2.40 ($\pm$ 1.71)	2.10 – 2.71	2.59 ($\pm$ 1.96)	2.25 – 2.95	0.142
W/ Diabetes (48)	3.44 ($\pm$ 2.27)	2.86 – 4.10	3.85 ($\pm$ 2.31)	3.24 – 4.51	0.273
Without insulin (41)	2.76 ($\pm$ 1.99)	2.21 – 3.35	2.85 ($\pm$ 1.67)	2.38 – 3.32	0.675
With insulin (07)	2.87 ($\pm$ 2.60)	1.36 – 4.78	3.96 ($\pm$ 2.87)	2.03 – 5.94	0.410

BMI: body mass index; G: glycemia; CI: confidence interval; G: glycemia; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Estimative for Insulin Resistance; SD: standard deviation; SVR: sustained viral response; W/: with; WC: waist circumference.

Table 3. Analysis of the HOMA- β index in relation to demographic, anthropometric and glycidic profile data.

	HOMA- β pre-treatment Average (SD)	HOMA- β pre-treatment CI 95%	HOMA- β SVR Average (SD)	HOMA- β SVR CI 95%	P- value
Age					
≤ 54 years (98)	92.90 (±65.05)	80.46 – 107.55	104.03 (±69.23)	90.12 - 119.28	0.107
55 to 64 years (111)	79.39 (±53.52)	70.30 – 89.37	95.07 (±76.57)	82.6 – 110.32	0.026
≥ 65 years (62)	92.74 (±60.80)	78.99 – 109.69	94.59 (±56.37)	81.72 – 108.78	0.815
Gender					
Male (144)	83.22 (±50.43)	75.34 – 91.20	97.80 (±55.96)	89.66-106.87	0.002
Female (127)	91.97 (±68.67)	80.20 – 103.37	98.65 (±82.66)	85.42-113.47	0.360
Color					
White (191)	90.88 (±63.20)	82.54 – 99.86	97.16 (±60.74)	88.37-105.99	0.156
Not White (80)	78.85 (±49.78)	68.05 – 89.55	100.69 (±87.67)	83.87-120.55	0.035
WC abdominal					
Adequate (79)	86.89 (±63.32)	74.29 – 102.65	93.26(±62.65)	80.19-107.55	0.301
Inadequate (192)	87.51(±58.34)	79.3 – 95.80	100.23(±72.36)	90.54-111.27	0.012
BMI					
≤24.9 (81)	82.53 (±48.94)	72.21 – 93.90	100.34 (±90.84)	85.26-108.08	0.071
25 to 29.9 (116)	84.74 (±57.68)	75.07 – 95.75	96.18 (±61.62)	87.48-110.63	0.029
≥30 (74)	96.63 (±72.11)	81.12 - 113.34	99.01 (±53.79)	81.99-123.75	0.779
Glycemic Profile					
Normal G. (98)	105.92 (±69.69)	92.61 – 118.78	111.49 (±65.56)	98.22-123.55	0.450
W/ Pre-diabetes (125)	84.95 (±52.49)	76.64 – 94.63	93.58 (±53.46)	83.36-103.20	0.041
W/ Diabetes (48)	55.55 (±37.80)	45.42 – 66.45	83.10 (±103.82)	58.34-115.43	0.077
without insulin (41)	99.36 (±82.42)	75.32 – 126.34	106.15 (±61.24)	88.04-125.15	0.521
without insulin (07)	65.20 (±52.04)	30.53 – 102.78	149.67 (±230.8)	39.41-324.93	0.411

BMI: body mass index; G: glycemia; HOMA- β : Homeostasis Model Assessment for β cell; W/: with; WC: waist circumference.

Table 4. Insulin analysis in relation to demographic, anthropometric and glycidic profile data.

	Insulin pre-treatment Average (SD)	Insulin pre-treatment CI 95%	Insulin SVR Average (SD)	Insulin SVR CI 95%	P-value
Age					
≤ 54 years (98)	8.23(±4.65)	7.33 – 9.17	9.57 (±4.77)	8.62 – 10.54	0.001
55 to 64 years (112)	10.45(±7.79)	9.13– 11.99	10.66(±7.56)	9.41 – 12.25	0.599
≥ 65 years (61)	8.56(±4.98)	7.32 – 9.91	9.17(±6.36)	7.62 – 10.88	0.372
Gender					
Male (144)	8.90(±6.01)	7.97 – 9.89	9.69(±5.71)	8.81 – 10.58	0.027
Female (127)	9.59(±6.51)	8.53 – 10.96	10.23(±7.13)	9.11 – 11.56	0.196
Color					
White (191)	9.22(±6.51)	8.31 – 10.18	10.15(±6.86)	9.15 – 11.11	0.006
Not White (80)	9.23(±5.61)	8.06 – 10.47	9.45(±5.18)	8.27 – 10.64	0.688
WC abdominal					
Adequate (76)	8.92 (±5.65)	7.76 – 10.34	9.08 (±5.72)	7.88 - 10.46	0.752
Inadequate (188)	9.12 (±6.31)	8.24 – 10.06	10.13 (±6.54)	9.22 – 11.09	0.006
BMI					
≤24.9 (81)	9.00(±6.07)	7.81 – 10.36	9.77(±6.82)	8.44 – 11.23	0.109
25 to 29.9 (113)	8.28(±4.48)	7.53 – 9.15	9.54(±5.21)	8.63 – 10.59	0.002
≥30 (75)	10.94(±8.24)	9.18 – 12.94	10.76(±7.56)	9.22 – 12.58	0.797
Glycemic Profile					
Normal G. (96)	8.52(±4.88)	7.55 – 9.61	8.29(±4.63)	7.45 – 9.31	0.593
W/ Pre-diabetes. (125)	9.49(±6.71)	8.37 – 10.75	11.65(±7.18)	10.46–13.00	0.001
W/Diabetes (50)	9.89(±7.29)	8.03 – 11.91	8.84(±6.36)	7.24 – 10.66	0.151
without insulin (43)	8.90(±4.52)	7.57 – 10.21	10.72(±5.47)	9.14 – 12.43	0.048
without insulin (07)	10.32(±5.74)	6.59 – 14.44	9.26 (±5.54)	5.52 – 13.19	0.596

BMI: body mass index; CI: confidence interval; G: glycemia; SRV: sustained viral response; SD: standard deviation; W/: with; WC: waist circumference.

Table 5. Analysis of HbA1c in relation to demographic, anthropometric, and glycemic profile data.

	HbA1c pre-treatment Average (SD)	HbA1c pre-treatment CI 95%	HbA1c SVR Average (SD)	HbA1c SVR CI 95%	P-value
Age					
≤ 54 years (98)	5.63 (±0.72)	5.49 – 5.77	5.54 (±0.75)	5.40 – 5.70	0.198
55 to 64 years(113)	5.86 (±1.18)	5.66 – 6.09	5.72 (±1.16)	5.53 – 5.93	0.119
≥ 65 years (61)	5.66 (±0.87)	5.48 – 5.90	5.44(±0.66)	5.28 – 5.61	0.019
Gender					
Male (144)	5.63 (±0.73)	5.51 – 5.74	5.48 (±0.83)	5.35 – 5.62	0.012
Female (129)	5.85 (±1.17)	5.66 – 6.06	5.71 (±1.02)	5.55 – 5.89	0.079
Color					
White (193)	5.66 (±0.84)	5.55 – 5.79	5.52 (±0.78)	5.42 – 5.64	0.010
Not white (80)	5.90 (±1.21)	5.67 – 6.16	5.76 (±1.21)	5.52 – 6.04	0.196
WC					
Adequate (80)	5.87 (±1.15)	5.63 – 6.12	5.60 (±1.07)	5.37 – 5.86	0.019
Inadequate (193)	5.67 (±0.88)	5.55 – 5.81	5.59 (±0.87)	5.47 – 5.71	0.087
BMI					
≤24.9 (81)	5.77 (±1.06)	5.52 – 5.97	5.71 (±1.20)	5.48 – 5.99	0.918
25 to 29.9 (117)	5.72 (±0.91)	5.56 – 5.89	5.59 (±0.87)	5.44 – 5.76	0.090
≥30 (75)	5.77 (±0.97)	5.58 – 6.02	5.47 (±0.64)	5.33 – 5.62	0.006
Glycemic Profile					
Normal G. (98)	5.26 (±0.34)	5.19 – 5.33	5.29 (±0.52)	5.19 – 5.40	0.549
W/Pre-diabetes(125)	5.55 (±0.38)	5.48 – 5.61	5.40 (±0.51)	5.31 – 5.50	0.006
W/Diabetes (50)	7.12 (±1.46)	6.75 – 7.50	6.67 (±1.48)	6.31 – 7.07	0.026
without insulin (43)	6.56 (±1.31)	6.19 – 6.99	6.39 (±1.59)	5.96 – 6.88	0.435
without insulin (07)	7.34 (±2.07)	6.12 – 8.94	6.40 (±1.42)	5.47 – 7.47	0.102

BMI: body mass index; CI: confidence interval; G: glycemia; HbA1c: glycated hemoglobin; SD: standard deviation; SVR: sustained viral response, W/:with; WC: waist circumference.

ACKNOWLEDGMENTS

Special thanks to all the patients who participated in this study and to the professionals at the injection drug application and monitoring center at FURG's University Hospital, who helped us identify eligible patients for the study.

CONFLICTS OF INTEREST AND FINANCING

There are no conflicts of interest and we received no financial aid for the study.

REFERENCE

1. Hendges Sparvoli JM. Prevalência do anticorpo contra o vírus da hepatite “C” em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 atendidos no hospital Universitário de Rio Grande [Dissertação de Mestrado]. Rio Grande. Universidade Federal do Rio Grande - FURG; 2004.
2. Antonelli A. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(5):586.
3. Wong RJ, Gish RG. Metabolic manifestations and complications associated with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;12(5):293–9.
4. Russo FP, Zanetto A, Gambato M, Bortoluzzi I, Al Zoairy R, Franceschet E, et al. Hepatitis C virus eradication with direct-acting antiviral improves insulin resistance. *J Viral Hepat*. 2020;27(2):188–94.
5. 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]. 2020;65(7):1940–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05918-7>
6. 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(4):469–77.
7. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: A meta-analysis. *Gut*. 2018;67(11):2025–34.
8. Petta S, Craxì A. Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral C Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2020;49(2):347–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.012>
9. Kawaguchi Y, Mizuta T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World J Gastroenterol*. 2014;20(11):2888–901.
10. Mohanty A, Salameh S, Butt AA. Impact of Direct Acting Antiviral Agent Therapy upon Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16(5):389–94.
11. Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus: Diabetes Mellitus, Dyslipidemia. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2017;21(3):475–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2017.03.004>
12. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic β -cell dysfunction. *Diabetes Care*. 2005;28(4):940–1.
13. 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(5):1090–4.
14. 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(9):1173–80.
15. 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.
16. Shehab Eldin W, Nada A, Abdulla A, Eldeen SS. The Effect of Hepatitis C Virus Eradication with New Direct Acting Antivirals on Glucose Homeostasis in Non-Diabetic Egyptian Patients. *J Diabetes Metab.* 2017;8(10):8–11.
 17. Ministério da Saúde Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Secr Vigilância em Saúde Dep DST, Aids e Hepatites Virais2. 2018;1–72.
 18. Ministério da Saúde Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Secr Vigilância em Saúde Dep DST, Aids e Hepatites Virais2. 2019;148:148–62.
 19. ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. VI Diretrizes Bras Obesidade. 2016;7–186.
 20. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Alamedas. 2019;8(2):178–80.
 21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
 22. 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: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kjms.2017.07.003>
 23. Lanini S, Bartolini B, Taibi C, Agresta A, Garbuglia AR, Montaldo C, et al. Early improvement of glycaemic control after virus clearance in patients with chronic hepatitis C and severe liver fibrosis: A cohort study. *New Microbiol.* 2019;42(3):139–44.
 24. Asselah T, Marcellin P, Schinazi RF. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver Int.* 2018;38(November 2017):7–13.
 25. 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.
 26. Alsebaey A, Elhelbawy M, Abdel-Razek W, Hashim M, Elshenawy H, Waked I. HCV treatment with direct acting antivirals improves the insulin sensitivity. *Expert Rev Anti Infect Ther [Internet].* 2019;17(9):749–54. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1653184>
 27. 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.
 28. Andrade VG, Yamashiro FS, Oliveira CV, Moreira A, Winckler FC, Silva GF. Insulin Resistance Reduction After Sustained Virological Response with Direct Acting Antiviral: Not Every Population Improves. *Arq Gastroenterol [Internet].* 2018 Jul 1 [cited 2021 Sep 1];55(3):274–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/ag/a/ZGkC7m5GqZRtNcqG5PDXxqm/?lang=en&format=html>
 29. Ribaldone DG, Sacco M, Saracco GM. The Effect of Viral Clearance Achieved by Direct-Acting Antiviral Agents on Hepatitis C Virus Positive Patients with Type 2

- Diabetes Mellitus: A Word of Caution after the Initial Enthusiasm. *J Clin Med*. 2020;9(2):563.
30. Wang Q, Chen J, Wang Y, Han X, Chen X. Hepatitis C virus induced a novel apoptosis-like death of pancreatic beta cells through a caspase 3-dependent pathway. *PLoS One*. 2012;7(6).
 31. 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>

Artigo 2

Artigo de acordo com as normas da revista **Arquivos de Gastroenterologia**.

Can the degree of hepatic fibrosis and HCV characteristics influence glucose and lipid metabolism in SVR with DAAs?

ABSTRACT

Background: Chronic hepatitis C has systemic manifestations including metabolic disorders such as insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and hypolipidemia. **Objective:** To assess whether the treatment of chronic hepatitis C with Direct Acting Antivirals and the sustained virological response will affect the metabolic influences of HCV and whether these effects will vary according to the degree of hepatic fibrosis and viral factors. **Methods:** Prospective, interventional, longitudinal study, with 480 patients with chronic hepatitis C, eligible for treatment with DAAs, from March 2018 to December 2019. We applied the inclusion criteria of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Hepatitis C and Co-infections 2018/2019. Fibrosis was assessed by hepatic elastography, imaging, or clinical and endoscopic criteria for cirrhosis. The viral characteristics were analyzed: genotypes, subtypes of genotype 1 and quantitative research of HCV. Glucose metabolism was assessed by HOMA-IR; HOMA- β ; TyG and HbA1c. Patients were subdivided into groups and subgroups according to fibrosis variables and viral characteristics to discriminate their respective influences on glucose and lipid metabolism. Parameters were measured at baseline and sustained virological response. The comparison between the means of the variables in the pre-treatment and in the SVR was by the method of paired analysis of means by T test, with $p < 0.05$ being considered significant. **Results:** Of the 273 participants included, 263 (96.3%) were treatment-naïve and 10 (3.7%) had already been treated. The mean age was 57 years, 70.7% were white, 52.7% were male. The mean BMI was 27.59. Seventy-eight (28.6%) were cirrhotic and 92 (33.7%) were F0 or F1. One hundred and twenty-five (45.8%) were pre-diabetic and 50 (18.3%) were diabetic. In laboratory tests, in SVR, there was a significant increase in the values of platelets, albumin, total cholesterol, low-density lipoproteins and triglycerides, and a significant decrease in the rates of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma glutamyl transferase and total bilirubin. By HOMA-IR there were no significant differences between pretreatment and SVR. Using the HOMA- β index, we found a significant increase in those with F3+F4

(93.49 to 108.12; $p=0.044$) and in genotype 1 (G1) (89.29 to 103.97; $p=0.028$). In the G1 subgroup with low viral load (85.15 to 96.34 $p=0.05$) there was a tendency towards significance. As for the TyG index, we observed a significant increase in F0+F1 patients (4.51 to 4.58; $p=0.002$); in non-cirrhotic patients (4.54 to 4.58; $p=0.005$), non-cirrhotic G1 (4.54 to 4.59 $p=0.024$), non-cirrhotic genotype 1a (4.55 to 4.63; $p=0.021$), genotype 1b (4.51 to 4.57; $p=0.017$), genotype 3 (4.48 to 4.54; $p=0.024$) and GN1 with low viral load (4.51 to 4.57; $p=0.039$). However, we observed a significant decrease in TyG among cirrhotic patients with G1 (4.61 to 4.52; $p=0.007$) and cirrhotic patients with G1 subgroup b (4.61 to 4.52; $p=0.021$) (Table 4). Regarding HbA1c, there was a significant decrease in patients with F3+F4 (5.90 to 5.72; $p=0.038$), in non-cirrhotic patients (5.67 to 5.53; $p=0.010$), non-cirrhotic G1a (5.70 to 5.47; $p=0.015$), and non-cirrhotic patients with GN1 (5.73 to 5.53; $p=0.010$), genotype 3 (5.85 to 5.54; $p=0.001$) and GN1 with low viral load (5.90 to 5.59; $p=0.005$). **Conclusion:** Our study showed variable metabolic influences after SVR, suggesting possible impairment in the lipid profile and improvements in the glucose profile of these individuals. We found significant differences in the influence on glucose metabolism after SVR, depending on the degree of fibrosis and genotype. Viral load had a more discreet influence, but the importance of low viral load was revealed in some associations. This conclusion contributes to the understanding of the variability of the results found in the literature and highlights the importance of recognizing the peculiarities of the constituted series and treated patients.

Keywords: Hepatitis C; hepatic fibrosis; Glucose and lipid metabolism; Insulin resistance; Direct Action Antivirals

INTRODUCTION

Hepatitis C and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are major public health problems, responsible for pathologies of chronic evolution, with great cost to the world health system¹. Studies suggest that the prevalence of T2DM among patients with chronic hepatitis C may be higher than in the general population¹⁻³. Chronic hepatitis C virus (HCV) infection, as it progressively worsens liver disease, contributes to a higher risk of T2DM⁴.

The prevalence of hepatitis C in Brazil, according to a populational study⁵, was 1.5%. In studies carried out in Rio Grande do Sul⁶ and in the city of Rio Grande², based on cases from blood banks, the prevalence found was 1.7% and 0.7%, respectively. In another study carried out in Rio Grande, evaluating the prevalence of anti-HCV in a population of 454 patients with T2DM, positive anti-HCV was present in 7.26%². From 1999 to 2020, a total of 262,815 confirmed cases of hepatitis C were reported in Brazil, with 58.9% in the Southeast, 27.5% in the South, 6.5% in the Northeast, 3.6% in the Midwest and 3.5% in the North⁷. Estimates suggest that 47 million people worldwide⁸ and 402,000 patients in the United States may have HCV-associated T2DM⁹.

It is considered that due to the role of the liver in carbohydrate metabolism and insulin degradation, advanced liver fibrosis may impair insulin metabolism¹⁰. HCV may induce insulin resistance (IR) regardless of the severity of liver disease, demonstrating that this virus may induce this metabolic effect, even in the early stages of the disease¹¹. Additionally, IR has been associated with a more rapid evolution of hepatic fibrosis, steatosis and hepatocellular carcinoma^{11,12}, and T2DM is an independent clinical parameter associated with grades 3 and 4 of fibrosis¹³.

An interesting aspect to be considered is the possible influence of HCV genotypes on glucose metabolism. In Brazil, the most prevalent is genotype 1 (G1) (64%), followed by genotype 3 (33%) and genotypes 2 and 4 (3%)¹⁴. There is evidence that the eradication of G1 is more beneficial in relation to IR than the eradication of genotypes 2 and 3^{15,16}. Additionally, it has been suggested that genotypes 3a and 1b act differently on insulin metabolic pathways. Thus, although all HCV genotypes alter glucose homeostasis, it is suggested that IR is commonly observed in patients infected with non-infected genotypes 3¹⁷.

Researchers associated high levels of viral load with the presence of IR in patients with chronic hepatitis C^{16,18}. In contrast, other studies have not found an association between viral load and IR and T2DM^{19,20}.

The influence of HCV on lipid metabolic pathways has also been demonstrated, with evidence of significant changes after SVR that suggest a direct viral effect²¹. Some studies have found significant increases in total cholesterol (TC), LDL (but not HDL) and triglycerides with a sustained virologic response (SVR)^{22,23}.

The most frequently employed method to assess the influence of SVR on glucose metabolism applies the *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) index. The HOMA index is a validated instrument to estimate IR (HOMA-IR) and β -cell function (HOMA- β), on a large scale^{24,25}. The HOMA index was adjusted so that a healthy individual, younger than 35 years of age, had a HOMA-IR index value of 1 and a HOMA- β index equal to 100%²⁵⁻²⁷. Another method proposed to measure the IR is the TyG index, the product of the levels of triglycerides and fasting blood glucose²⁸⁻³⁰. On the other hand, we must remember that HCV can cause hypolipidemia and that the cycle of this virus depends on the metabolism of cholesterol in the host's cells, which may be reflected in laboratory tests¹⁶. Another laboratory test, widely used in daily practice, to assess glucose metabolism is Glycated Hemoglobin (HbA1c), which offers advantages by reflecting glycemic levels of the last 3 to 4 months and suffering less day-to-day variability and regardless of the state of fasting for its determination³¹.

Treatment with direct-acting antivirals (DAAs) has an SVR rate greater than 95%³². Thus, considering the effectiveness of current therapies and the association of HCV with systemic disorders, it can be expected that the eradication of the virus will improve metabolic parameters and reduce the rates of T2DM and IR in patients with chronic infection^{8,33}. However, the effect of SVR on glycemic control is still controversial³⁴⁻³⁶. Despite conflicting findings, many studies have demonstrated an association between chronic HCV infection and IR, emphasizing the potential benefit on glucose metabolism in SVR^{3,37}. Thus, the present study aims to compare glucose and lipid metabolism in patients with chronic hepatitis C treated with DAAs, pre-treatment and SVR, in relation to liver fibrosis, genotypes and viral load.

METHODS

This is a prospective, interventional and longitudinal study, which evaluated all patients with chronic hepatitis C, eligible for treatment with DAAs, treated at the Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. University Hospital of the Universidade Federal do Rio Grande (FURG) during the period of March 2018 to December 2019. The study was approved by the ethics and research committee in the health area of FURG (CEPAS), under process number: 23116.00516/2018-56. The generated CAAE registration number on the Plataforma Brazil is: 82698018.0.00005324. All patients read and signed the informed consent before participating in the study. The treatment complied with the inclusion criteria of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Hepatitis C and Co-infections 2018/2019³⁸. During this period, 480 patients underwent treatment, of which 151 were excluded and 38 refused to participation.

Inclusion criteria were: monoinfected, aged 18 years or older, with compensated cirrhosis (CHILD A) and living in Rio Grande or São José do Norte. Exclusion criteria were: presence of decompensated cirrhosis (CHILD B and C), patients coinfecting with hepatitis B virus or human immunodeficiency virus (HIV), alcohol-related liver disease, severe psychiatric illness, chronic pancreatitis, chronic renal failure, transplant patients, type 1 DM, use of steroids or anabolic steroids, alcohol consumption greater than 50g/day and not achieving SVR.

A total of 291 patients were selected for this study, of which 13 (4.5%) did not reach SVR and 5 (1.7%) did not undergo the exams and return to consultations, being losses. Finally, 273 patients took part in the study. Afterwards, they were submitted to a pre-coded standard questionnaire that evaluated sociodemographic and clinical aspects related to hepatitis C and T2DM. After completing the questionnaire, anthropometric measurements of weight, height and waist circumference were performed. Finally, patients were sent to the laboratory for venous blood collection.

Weight and height were measured with a mechanical anthropometric scale, without accessories and without shoes. Waist circumference (WC) was measured at the midpoint between the last rib and the iliac crest at the end of normal expiration. BMI was categorized according to the Brazilian Obesity Guidelines of 2016³⁹. The body mass index (BMI) was calculated using the following formula: $BMI = \text{Weight}/\text{height}^2$.

The diagnosis of T2DM, pre-diabetes and normoglycemic patients followed the criteria adopted in the Guidelines of the Brazilian Society of Diabetes, 2019-2020³². Patients classified as having diabetes had a diagnosis prior to the indication of treatment for HCV.

Fibrosis was evaluated through: hepatic elastography ($\text{KPa} \leq 7.0 = \text{F0-F1}$; $\text{KPa} \geq 7.1 = \text{F2}$; $\text{KPa} \geq 9.5 = \text{F3}$; $\text{KPa} \geq 12.5 = \text{F4}$), clinical criteria of liver cirrhosis, esophageal or gastric fundus varices by upper digestive endoscopy, imaging findings suggestive of portal hypertension or chronic liver disease. Following the criteria established by the Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines for Hepatitis C and Co-infections^{32,38}. The histopathological classification adopted was the METAVIR⁴⁰ scale.

The viral characteristics like genotypes, G1 subtypes and quantitative HCV research were evaluated by the Real Time Polymerase Chain Reaction (PCR) technique, performed through the blood samples sent to the FURG viral load laboratory. Undetectable viral load, measured 12 weeks after the end of treatment, was considered as SVR.

To assess glucose metabolism, the following indexes were used: HOMA-IR⁴¹; HOMA- β ⁴¹; TyG²⁹ and HbA1c. The parameters evaluated were measured at the beginning of treatment and at SVR. Below are the formulas used to calculate the HOMA-IR index, HOMA- β index and TyG index:

HOMA-IR index: $\text{Fasting blood glucose} \times 0.0555 \times \text{Fasting insulin} / 22.5$;

HOMA- β index: $(20 \times \text{fasting insulin}) / (\text{fasting blood glucose} \times 0.0555) - 3.5$.

TyG index: $\text{Ln} [\text{Fasting triglycerides (mg/dL)} \times \text{Fasting glucose (mg/dL)} / 2]$, where Ln is the Naperian logarithm.

Patients were subdivided into groups and subgroups according to variables: degrees of fibrosis and viral characteristics (genotypes, genotype 1 subtypes and viral load) in order to discriminate their respective influences on glucose and lipid metabolism.

After collecting the data, a database was created in the Epi-Data program, where they were double-entered with input in reverse order. Then, a comparison was made between the banks, the adjustment of inconsistencies and the subsequent analysis of the data. For the analysis, the data were exported to the SPSS.20 program, where the

categorization and description of the sample took place first. Soon after, the means of the variables in the pre-treatment and in the SVR were compared by the method of paired analysis of the means by the *T* test, being considered significant those with $p < 0.05$.

RESULT

Of the 273 study participants, 263 (96.3%) were treatment-naïve and 10 (3.7%) had already undergone previous treatment. The mean age was 57 years, 70.7% were white, 52.7% were male and 61.9% were married or had a partner. As for the forms of contagion, 121 (54.5%) mentioned sharing syringes as the probable source of contamination and 94 (44.6%) attributed the contagion to blood transfusion, with 51 (18.7%) not knowing how they acquired the virus. Regarding anthropometric data, 200 (70.7%) had waist circumference above the appropriate values for each sex and the mean BMI was 27.59. As for liver injury, 78 (28.6%) were cirrhotic and 92 (33.7%) were classified as F0 or F1. As for the glucose profile, most patients were pre-diabetic 125 (45.8%) and 50 were diabetic (18.3%). As for laboratory tests, in the SVR, there was a significant increase in the values of platelets, albumin, triglycerides, total cholesterol (TC), low-density lipoproteins (LDL), but not in high-density lipoproteins (HDL). There was a significant decrease in the rates of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), Gamma glutamyl transferase (Gamma GT) and total bilirubin (TB) (Table 1).

When we analyzed any changes in metabolic parameters, according to the characteristics of the virus and the degrees of fibrosis, using the HOMA-IR index, we found that there were no significant differences between pre-treatment and SVR (Table 2). Using the HOMA- β index, we found a significant increase in those with F3+F4 (93.49 to 108.12; $p=0.044$), in G1 (89.29 to 103.97; $p=0.028$) and a trend towards significance in the genotype 3 (87.51 to 99.61; $p=0.058$) and in the G1 subgroup with low viral load (85.15 to 96.34 $p=0.05$) (Table 3).

As for the TyG index, we observed a significant increase in F0+F1 patients (4.51 to 4.58; $p=0.002$); in non-cirrhotic patients (4.54 to 4.58; $p=0.005$), non-cirrhotic G1 (4.54 to 4.59 $p=0.024$), non-cirrhotic G1a (4.55 to 4.63; $p=0.021$), G1b (4.51 to 4.57; $p=0.017$), genotype 3 (4.48 to 4.54; $p=0.024$) and non-genotype 1 (GN1) with low viral load (4.51 to 4.57; $p=0.039$). However, we observed a significant decrease in TyG among cirrhotic

patients with G1 (4.61 to 4.52; $p=0.007$) and cirrhotic patients with G1b (4.61 to 4.52; $p=0.021$) (Table 4).

In table 5 we have the HbA1c values in the pre-treatment and in the SVR, where there was a significant decrease in patients with F3+F4 (5.90 to 5.72; $p=0.038$), in non-cirrhotic patients (5.67 to 5.53; $p=0.010$), non-cirrhotic G1a (5.70 to 5.47; $p=0.015$), and non-cirrhotic with GN1 (5.73 to 5.53; $p=0.010$), genotype 3 (5.85 to 5.54; $p=0.001$) and GN1 with low viral load (5.90 to 5.59; $p=0.005$)

DISCUSSION

Although the impact of chronic HCV infection and the benefits of SVR on liver diseases have been well studied⁴², the extrahepatic sequelae resulting from the systemic effects of persistent viral infection are less well known⁴³. Despite this, it is estimated that about 2/3 of the patients may experience extrahepatic manifestations⁴⁴, with metabolic alterations being especially important³. HCV is hepatotropic and non-cytopathic, however, its genome has been identified in several tissues besides the liver, such as the acinar cells of the pancreas and the epithelial cells of the pancreatic duct¹. Nevertheless, as HCV primarily infects hepatocytes, it is intuitive to suggest a direct interaction between HCV proteins and the insulin signaling cascade within hepatocytes⁴⁵. Additionally, an indirect mechanism has been suggested involving the presence of an extrahepatic component of IR, essentially located in skeletal muscles, implicating endocrine mediators secreted by infected hepatocytes^{45,46}. This virus also appears to be related to pancreatic β -cell dysfunction, but evidence is scarce⁴⁶. Some clinical studies have suggested improvements in glucose metabolism after antiviral treatment^{33,47}. Thus, demonstrating the beneficial effect of HCV eradication on glucose homeostasis would reinforce the perception of these interesting concepts and doubts. Furthermore, the effect of HCV on modulating the metabolic pathways of intrahepatic cholesterol biosynthesis to promote viral replication is also relevant and significant changes were found in lipid metabolism in SVR²¹. However, positive and negative metabolic changes have been described with treatment with DAAs^{33,48}, making it necessary to study this complex topic in different populations.

In the present study, 64.1% of patients had glucose metabolism disorders, while in the general Brazilian population, 7.5% to 18.5% are prediabetic⁴⁹ and 7.7% are

diabetic⁵⁰, which is in agreement with the hypothesis of the association of HCV with IR and T2DM, and in line with other authors^{16,51}. We emphasize that most patients were overweight or obese and had inadequate waist circumference, which could have influenced the values obtained initially, but these parameters remained constant, with no evolutionary change that could have influenced the comparison of the metabolic effects of treatment with DAAs. .

Regarding laboratory tests, we found significant improvements in platelets, albumin, AST, ALT, GGT and TB, results expected due to SVR as reported by Sahakyan *et al.*⁴². We also observed a significant increase in TC and LDL and triglycerides, but not HDL. Studies carried out with patients with genotype 1, for the most part, observed a significant increase in the rates of TC, LDL and triglycerides after SVR^{22,52}. Likewise, Jain *et al.*²³, in a prospective study with 50 individuals, all HCV genotype 3, indicated that TC and LDL significantly increased with SVR, but there were no changes in HDL and triglycerides. However, in a study carried out with 55 patients, all of whom had G1, an increase in LDL and a decrease in triglycerides were reported with SVR²¹. There is evidence of the effect of HCV modulating the metabolic pathways of intrahepatic cholesterol biosynthesis to promote viral replication and significant changes were found in lipid metabolism in SVR²¹. Chang *et al.*¹⁶ perceived that these lipid alterations were also influenced by viral load and genotype. How antiviral treatment would affect lipid metabolism is not well established²¹. We emphasize that the worsening observed in lipid metabolism makes an evolutionary control of this profile necessary in patients who obtained SVR.

When we analyzed the metabolic influence of SVR, according to the different degrees of fibrosis, we found that no significant changes were detected in the IR assessed by HOMA-IR, but we had an improvement in β -cell function, measured by HOMA- β in the group of F3 +F4 patients. Likewise, HbA1c had a significant improvement in non-cirrhotic patients and in those with F3+F4. Although, the TyG index worsened in F0+F1 and non-cirrhotic patients. These findings suggest that the reversal of the hypolipidemic effect induced by HCV is more marked in patients less compromised by fibrosis. When analyzing subgroups associating different degrees of fibrosis with genotypes, we observed that there were no significant differences in the HOMA-IR and HOMA- β indexes. Differently from our study, in a prospective study⁵³, with 138 patients, 68.8% with cirrhosis and 68% with IR, using the HOMA-IR index, there was a significant decrease from baseline for SVR (3.0 vs 1, 8; $p < 0.0010$). However, in that study, diabetics

were excluded, thus constituting an important metabolic difference in relation to our patients. Like TyG index, a significant improvement was observed in cirrhotic patients G1 and G1b. Even though, in the subgroups of F0+F1 patients and in those non-cirrhotic patients with G1 and G1a, worsening of the TyG index was observed. This behavior suggests that G1, and particularly G1a, has a hypolipidemic effect that becomes more demonstrable in non-cirrhotic patients, and its eradication causes an increase in triglycerides and, consequently, in the TyG index. These results indicate a greater probability of positive results in non-cirrhotic individuals. As for GN1, there seems to be a need for its association with a low viral load to exert the hypolipidemic effect. When analyzing with HbA1c, it was found that there was a decrease in HbA1c in F0+F1 patients (5.60 to 5.47) with a tendency towards significance ($p=0.059$); in non-cirrhotic patients associated with G1a. Also in those with GN1, the improvement in HbA1c was significant. These results indicate a greater probability of positive results in non-cirrhotic individuals. When we combined non-cirrhotic patients and those with F3+F4 in the analysis, we found an improvement in glycemic control, a fact that was not observed in cirrhotic patients alone. In a retrospective study by Weidner *et al.*⁵⁴ with 281 patients, the beneficial effect of SVR on glucose metabolism was highlighted, but it was also identified that this effect did not extend to patients with cirrhosis. The improvement we observed in HbA1c in non-cirrhotic patients and even in those F3+F4, that is, with severe hepatic fibrosis, is in agreement with a cohort study³⁶, whereas it was observed, in 205 patients, an early improvement in glycemic control after viral clearance, even in patients with severe hepatic fibrosis. Other researchers^{33,47,55} have also found that HCV eradication by DAAs resulted in a parallel decrease in IR and improvement in glycemic control in patients with T2DM, even in those with severe hepatic fibrosis.

Regarding the influence of genotypes on IR, when we tried to discriminate the effect of SVR, we found that the HOMA-IR index did not detect significant differences between genotypes, but we observed that the HOMA- β index significantly improved in patients with G1. This finding aligned with the research by Huang *et al.*⁵⁶ in which 72.3% of the patients were G1, and they also verified a significant improvement in the function of β -cells, suggesting that this genotype may have an important action on the pancreatic β -cells. As for HbA1c, in our series, we found a significant improvement only in patients with genotype 3, suggesting a greater beneficial metabolic effect of SVR in these individuals. In a study⁵⁷ with 175 patients, 80.8% with G1 and 61.5% with cirrhosis, they did not find improvement in HbA1c when using SVR, a finding that is in agreement with

our results, because when we associated G1 and cirrhotic patients, we did not see any significant improvement in HbA1c. Some researchers have found evidence of a significant improvement in IR with eradication of G1 greater than with eradication of genotypes 2 and 3^{15,16}. Additionally, it has been suggested that genotypes 3a and G1b act differently on insulin metabolic pathways. Although all HCV genotypes alter glucose homeostasis, according to Adinolfi *et al.*¹⁷, IR was observed in patients infected with non-3 genotypes, whereas IR would not be a characteristic of genotype 3 infection, different findings from our results. Another study¹⁵ using the HOMA-IR index also found that the prevalence of IR in non-diabetic patients with hepatitis C was higher with G1 than with genotypes 2 and 3. The authors found that G1, when considered as a continuous variable, was independently associated with higher HOMA-IR index. This suggests a direct viral action. As for the TyG index, we had a worsening in patients with G1b and in genotype 3, suggesting a more hypolipidemic action of these agents. When analyzing with HbA1c, we observed improvement in patients with genotype 3, in agreement with the research by Jain *et al.*²³. However, we agree with the statement that more studies are needed for a better understanding of this phenomenon¹⁶. Regarding the different genotypic influences on IR, there are specific associations to genotypes, but the causal relationship remains unclear¹⁵. Thus, we perceive that these results are complex and sometimes contradictory, suggesting that the analysis of genotype influences may be obscured by other factors acting on glucose metabolism. However, from a practical point of view, the improvement in HbA1c obtained with SVR in patients with genotype 3 suggests the importance of this treatment on glucose metabolism.

When analyzing the isolated influence of viral load, we did not detect a significant role in relation to glucose metabolism, measured by any of the indexes used. Other researchers^{16,18} have indicated that higher viral load levels are associated with the presence of IR in patients with chronic hepatitis C. In contrast, in another study¹⁹ with non-diabetic patients, IR was not associated with viral load. Our study agrees with the findings of Tsochatziz *et al.*¹⁹ and expands them as we did not find a viral load relationship in our sample, which is more comprehensive, as we included normoglycemic, pre-diabetic and diabetic patients. However, when we analyzed the association of G1 with low viral load, we observed a trend towards significance in HOMA- β . Also in the subgroup that associated GN1 and low viral load, we found a significant improvement in HbA1c in these patients. With the TyG index, we observed improvement in those GN1 and low viral load in the SVR. These associations with low viral load could suggest a

more deleterious and permanent effect in individuals with high viral load, who did not improve in any index studied and in any association investigated.

In conclusion, on our series, a consistent finding was that the HOMA-IR index did not detect significant changes in IR after SVR, in the various groups and subgroups studied, a result different from that found by Boraie et al.⁵⁵, but compatible with the verified by Doyle et al.⁵², in which the HOMA-IR index remained unchanged during treatment and in SVR. However, the HOMA- β index had a significant improvement in subgroups F3+F4 and in G1. The TyG index worsened among patients in the following subgroups: F0+F1; in non-cirrhotic patients; non-cirrhotic with G1 and G1a; G1b and 3 and in GN1+low viral load. TyG improved in cirrhotic patients with G1 and G1b. On the other hand, HbA1c improved in the following subgroups: F3+F4; in non-cirrhotic patients; non-cirrhotic+G1a; non-cirrhotic+GN1; in genotype 3 and in GN1+low viral load. These findings indicate variable metabolic influences after obtaining the SVR, suggesting possible impairment in the lipid profile and improvements in the glucose profile of these individuals. We found significant differences in the influence on glucose metabolism after SVR, depending on the degree of fibrosis and genotype. Viral load had a more discreet influence, but the importance of low viral load was suggested in some associations. This conclusion contributes to the understanding of the variability of the results found in the literature and highlights the importance of recognizing the peculiarities of the constituted series and treated patients.

Regarding limitations, our series includes a high percentage of overweight and obese patients, which may have hindered the emergence of a more generalized beneficial effect of SVR in this sample. We cannot rule out the possibility that diet-related variations for the analysis of fasting triglyceride levels may affect the reliability of the TyG index, which would make it difficult to interpret the effects of decreased lipolysis suppression with HCV cure. Another limitation is the relatively short follow-up time of these patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

Special acknowledgements to all the patients who participated in this study and to the professionals at the center for administering and monitoring injectable drugs at the University Hospital of FURG, who helped us to identify patients eligible for the study.

REFERENCES

1. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, Ruffilli I, Corrado A, et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014 Oct;5(5):586–600.
2. Sparvoli JMH. Prevalência do anticorpo contra o vírus da hepatite “C” em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 atendidos no hospital Universitário de Rio Grande [Dissertação]. Rio Grande: Fundação Universidade Federal do Rio Grande, Curso de Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem; 2004.
3. Wong RJ, Gish RG. Metabolic manifestations and complications associated with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;12(5):293–9.
4. 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*. 2020 Jul;65(7):1940–50.
5. Toledo AC, Greco DB, Felga M, Barreira D, Gadelha MDFS, Speranza FAB. Seroprevalence of Hepatitis B and C in Brazilian Army conscripts in 2002. A cross-sectional study. *Brazilian J Infect Dis*. 2005;9(5):374–83.
6. Almeida PRL, Mattos AA, Ulbrih-Kutczynski J, Cerski CT, Geyer G. Prevalência e impacto histopatológico da infecção pelo vírus C em doadores de sangue. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 1998;17:121–8.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Hepatites Virais | 2021. Secr Vigilância em Saúde [Internet]. 2021;80. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/julho/26/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>
8. Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C , insulin resistance and diabetes : clinical and pathogenic data. 2009;29:13–25.
9. Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus: Diabetes Mellitus, Dyslipidemia. *Clin Liver Dis*. 2017 Aug;21(3):475–86.
10. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C: Association With Genotypes 1 and 4, Serum HCV RNA Level, and Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):416–23.

11. Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes*. 2014 Feb;5(1):52–8.
12. 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(5):1090–4.
13. Hu SX, Kyulo NL, Xia VW, Hillebrand DJ, Hu K-Q. Factors associated with hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of a large cohort of U.S. patients. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Sep;43(8):758–64.
14. Ferreira CT, Silveira TR da. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7(4):473–87.
15. Thompson AJ, Patel K, Chuang W-L, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Rustgi VK, et al. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. *Gut*. 2012 Jan;61(1):128–34.
16. Chang M-L. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan;22(4):1461–76.
17. Adinolfi LE, Rinaldi L, Guerrera B, Restivo L, Marrone A, Giordano M, et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *Int J Mol Sci*. 2016 May;17(6).
18. Hsu C, Liu C, Liu C, Wang C, Chen C, Lai M, et al. High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2008;28(2):271–7.
19. Tsochatzis E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis G V, Hadziyannis E, Triantos C, Zisimopoulos K, et al. Serum HCV RNA levels and HCV genotype do not affect insulin resistance in nondiabetic patients with chronic hepatitis C: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(9):947–54.
20. Drazilova S, Janicko M, Skladany L, Kristian P, Oltman M, Szantova M, et al. Glucose metabolism changes in patients with chronic hepatitis C treated with direct acting antivirals. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018.

21. Meissner EG, Lee Y-J, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, et al. Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients. *Hepatology*. 2015 Mar;61(3):790–801.
22. Morales AL, Junga Z, Singla MB, Sjogren M, Torres D. Hepatitis C eradication with sofosbuvir leads to significant metabolic changes. *World J Hepatol*. 2016;8(35):1557–63.
23. Jain A, Kalra BS, Srivastava S, Chawla S. Effect of sofosbuvir and daclatasvir on lipid profile, glycemic control and quality of life index in chronic hepatitis C, genotype 3 patients. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38(1):39–43.
24. Oliveira EP de, Souza MLA de, Lima M das DA de. HOMA (homeostasis model assessment) index in clinical practice: a review. *J Bras Patol e Med Lab*. 2005;41(4):237–43.
25. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard B V, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin Sensitivity and Insulin Secretion Determined by Homeostasis Model Assessment and Risk of Diabetes in a Multiethnic Cohort of Women The Women’s Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2007;30:1747–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0358>.
26. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–95.
27. 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.
28. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3347–51.
29. Vasques ACJ, Novaes FS, de Oliveira M da S, Souza JRM, Yamanaka A, Pareja JC, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a

- hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(3):e98–100.
30. Almeda-Valdés P, Bello-Chavolla OY, Caballeros-Barragán CR, Gómez-Velasco D V, Viveros-Ruiz T, Vargas-Vázquez A, et al. Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gac Mex.* 2018;154(2):S50–5.
 31. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Alamedas. 2019;8(2):178–80.
 32. Ministério da Saúde. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Secr Vigilância em Saúde Dep DST, Aids e Hepatites Virais. 2019;148:148–62.
 33. 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(9):1173–80.
 34. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Trudeau S, Holmberg SD, et al. Sustained virological response to hepatitis C treatment decreases the incidence of complications associated with type 2 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2019;49(5):599–608. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/apt.15102>
 35. Alsebaey A, Elhelbawy M, Abdel-Razek W, Hashim M, Elshenawy H, Waked I. HCV treatment with direct acting antivirals improves the insulin sensitivity. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2019;17(9):749–54. Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/14787210.2019.1653184>
 36. Lanini S, Bartolini B, Taibi C, Agresta A, Garbuglia AR, Montaldo C, et al. Early improvement of glycaemic control after virus clearance in patients with chronic hepatitis C and severe liver fibrosis: a cohort study. *New Microbiol* [Internet]. 2019;42(3):139–44. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-31305933>
 37. 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.
38. Ministério da Saúde. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Secr Vigilância em Saúde Dep DST, Aids e Hepatites Virais. 2018;1–72.
 39. ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. VI Diretrizes Bras Obesidade. 2016;7–186.
 40. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289–93.
 41. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.
 42. Sahakyan Y, Lee-Kim V, Bremner KE, Bielecki JM, Krahn MD. Impact of direct-acting antiviral regimens on mortality and morbidity outcomes in patients with chronic hepatitis c: Systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2021 May;28(5):739–54.
 43. Gill K, Ghazinian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int*. 2016 May;10(3):415–23.
 44. 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 Feb;3(1):3–14.
 45. Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2016 Feb;48(2):105–11.
 46. Kawaguchi Y, Mizuta T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World J Gastroenterol*. 2014;20(11):2888–901.
 47. 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 [Internet]*.

- 2018;90(2):320–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.24954>
48. Shehab Eldin W, Nada A, Abdulla A, Eldeen SS. The Effect of Hepatitis C Virus Eradication with New Direct Acting Antivirals on Glucose Homeostasis in Non-Diabetic Egyptian Patients. *J Diabetes Metab*. 2017;8(10):8–11.
 49. Moehlecke Iser BP, Pinheiro PC, Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI. Prediabetes and intermediate hyperglycemia prevalence in adults and associated factors, health national survey. *Cienc e Saude Coletiva*. 2021;26(2):531–40.
 50. Brasil. Ministério da Economia. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional de saúde 2019: informações sobre domicílios, acesso e utilização dos serviços de saúde: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- IBGE. 2020. 31–33 p.
 51. Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus: Diabetes Mellitus, Dyslipidemia. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2017;21(3):475–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2017.03.004>
 52. Doyle M-A, Galanakis C, Mulvihill E, Crawley A, Cooper CL. Hepatitis C Direct Acting Antivirals and Ribavirin Modify Lipid but not Glucose Parameters. *Cells*. 2019 Mar;8(3).
 53. Russo FP, Zanetto A, Gambato M, Bortoluzzi I, Al Zoairy R, Franceschet E, et al. Hepatitis C virus eradication with direct-acting antiviral improves insulin resistance. *J Viral Hepat* [Internet]. 2020;27(2):188–94. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/jvh.13215>
 54. 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.
 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* [Internet]. 2019;13(4):2641–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.032>

56. 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: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kjms.2017.07.003>

57. 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* [Internet]. 2017;16(2):215–20. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-26812017000200215&lang=pt

Table 1. Anthropometric and laboratory data and comparison parameters in the study of the impact of hepatitis C virus eradication with direct-acting antivirals on glucose and lipid metabolism.

	N (%)	Pre-treatment Average ($\pm$ SD)	Average SVR ($\pm$ SD)	P – value
Treatment-naïve	263 (96.3)			
Experienced	10 (3.7)			
Origin				
Rio Grande	257 (94.1)			
São José do Norte	16 (5.9)			
Age	57.03($\pm$ 11.11)			
Skin color				
White	193 (70.7)			
Non-white	80 (29.3)			
Gender				
Male	144 (52.7)			
Female	129 (47.3)			
Weight		73.21 ($\pm$ 14.72)	73.54 ($\pm$ 14.69)	0.127
Abdominal C.C		94.38 ($\pm$ 11.87)	94.04 ($\pm$ 11.99)	0.206
BMI		27.59 ($\pm$ 4.76)	27.73 ($\pm$ 4.84)	0.093
Glycemic Profile				
Normoglycemic	98 (35.9)			
Pre-diabetic	125 (45.8)			
Diabetic	50 (18.3)			
Cirrhosis				
Yes	78 (28.57)			
No	195 (71.43)			
Fibrosis				
F0-F1	92 (33.7)			
F2	65 (23.8)			
F3	38 (13.9)			
F4	78 (28.6)			
Genotypes				
G1	146 (53.5)			
Genotype 2	38 (13.9)			
Genotype 3	88 (32.2)			
Genotype 4	1 (0.4)			
G1 a	68 (46.6)			
G1 b	78 (53.4)			
Viral load				
≥ 600000 – High (132)	132 (48.4)			
≤ 599999 - Low (141)	141 (51.6)			
Laboratory tests				
Platelets		195.560($\pm$ 64.517)	200.140($\pm$ 58.292)	0.039
Albumin		4.04 ($\pm$ 0.44)	4.35 ($\pm$ 0.32)	<0.001
AST		63.67 ($\pm$ 51.87)	22.42 ($\pm$ 8.18)	<0.001
ALT		87.30 ($\pm$ 71.29)	20.59 ($\pm$ 12.14)	<0.001
GammaGT		78.39 ($\pm$ 92.93)	30.45 ($\pm$ 31.43)	<0.001
TB		0.72 ($\pm$ 0.36)	0.66 ($\pm$ 0.36)	0.003
RNI		1.05 ($\pm$ 0.11)	1.04 ($\pm$ 0.13)	0.290
Total Cholesterol		166.37 ($\pm$ 36.91)	185.52 ($\pm$ 38.41)	<0.001
LDL		97.30 ($\pm$ 33.86)	111.80 ($\pm$ 36.66)	<0.001
HDL		49.59 ($\pm$ 14.23)	50.26 ($\pm$ 13.66)	0.652
Triglycerides		95.44 ($\pm$ 55.67)	104.47 ($\pm$ 67.50)	0.006

N:number; SD: standard deviation; SVR: sustained viral response; CC: waist circumference;; BMI: body mass index; AST: aspartate aminotransferase; ALT:alanine aminotransferase; GT: glutamyl transpeptidase; TB:total bilirubin; LDL:Low Density Lipoprotein; HDL: High Density Lipoprotein.

Table 2. Analysis of the HOMA-IR index in relation to fibrosis and viral characteristics.

	HOMA-IR pre-treatment Average (SD)	HOMA-IR pre-treatment CI 95%	HOMA-IR SVR Average (SD)	HOMA-IR SVR CI 95%	<i>P-value</i>
Fibrosis					
F0 + F1 (92)	2.10 (±1.33)	1.86 – 2.36	2.36 (±1.43)	2.10 – 2.65	0.072
F2 (65)	2.35 (±1.73)	1.93 – 2.81	2.38 (±1.66)	2.00 – 2.79	0.878
F3 + F4 (114)	2.93 (±2.46)	2.52 – 3.43	3.23 (±3.36)	2.70 – 3.94	0.165
Cirrhotic					
Yes (77)	3.27 (±2.76)	2.70 – 3.96	3.74 (±3.90)	3.03 – 4.78	0.100
No (194)	2.21 (±1.50)	2.01 – 2.43	2.33 (±1.48)	2.12 – 2.43	0.205
Cirrhotic (77)					
G1 (41)	3.09 (±2.19)	2.44 – 3.76	3.34 (±2.46)	2.60 – 4.11	0.394
G1 a (17)	2.92 (±1.86)	2.10 – 3.86	3.04 (±1.93)	2.22 – 4.04	0.719
G1 b (23)	3.13 (±2.45)	2.24 – 4.21	3.52 (±2.85)	2.52 – 4.82	0.402
GN1 (36)	3.47 (±3.32)	2.50 – 4.72	4.21 (±5.07)	2.89 – 6.32	0.172
Non-cirrhotic (194)					
G1 (102)	2.17 (±1.51)	1.89 – 2.48	2.39 (±1.52)	2.11 – 2.70	0.138
G1 a (50)	2.36 (±1.66)	1.94 – 2.85	2.79 (±1.73)	2.31 – 3.29	0.082
G1 b (52)	1.96 (±1.34)	1.66 – 2.39	2.00 (±1.19)	1.71 – 2.33	0.905
GN1 (86)	2.30 (±1.52)	1.99 – 2.63	2.30 (±1.46)	2.00 – 2.63	1.000
Genotype					
Genotype 1 (146)	2.42 (±1.76)	2.13 – 2.72	2.65 (±1.87)	2.37 – 2.99	0.079
G1 a (67)	2.36 (±1.60)	2.02 – 2.79	2.53 (±1.83)	2.12 – 3.00	0.457
G1 b (78)	2.63 (±2.44)	2.14 – 3.19	3.06 (±3.76)	2.34 – 3.94	0.098
Genotype 2 (38)	2.75 (±2.03)	2.17 – 3.40	2.53 (±1.80)	2.00 – 3.10	0.323
Genotype 3 (87)	2.56 (±2.33)	2.09 – 3.14	2.96 (±3.50)	2.34 – 3.80	0.117
Viral Load (VL)					
≥ 600000 – High (132)	2.51 (±1.80)	2.22 – 2.84	2.68 (±2.05)	2.36 – 3.06	0.300
≤ 599999 – Low (131)	2.51 (±1.81)	2.22 – 2.85	2.69 (±2.06)	2.34 – 3.07	0.294
Genotype 1					
High VL (76)	2.50 (±1.87)	2.09 – 2.93	2.76 (±1.80)	2.33 – 3.16	0.239
Low VL (66)	2.31 (±1.66)	1.96 – 2.77	2.52 (±1.98)	2.10 – 3.07	0.148
Genotype non- 1					
High VL (55)	2.54 (±1.74)	2.10 – 3.04	2.60 (±2.38)	2.38 – 3.29	0.813
Low VL (70)	2.67 (±2.57)	2.11 – 3.32	3.00 (±3.55)	2.35 – 3.85	0.181

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-insulin resistance; SD: standard deviation; SVR: sustained viral response; CI: confidence interval.

Table 3. Analysis of the HOMA- β index in relation to fibrosis and viral characteristics.

	HOMA- β pré-tratamento Average (SD)	HOMA- β pré-tratamento CI 95%	HOMA- β SVR Average (SD)	HOMA- β SVR CI 95%	P-value
Fibrosis					
F0 + F1 (92)	88.48 ($\pm$ 65.09)	75.21-101.79	93.31 ($\pm$ 54.97)	82.41 -104.56	0.477
F2 (65)	74.89 ($\pm$ 51.68)	63.03-87.43	87.72($\pm$ 64.10)	72.32-104.53	0.056
F3 + F4 (114)	93.49 ($\pm$ 58.89)	82.55-104.72	108.12($\pm$ 81.49)	94.39-124.83	0.044
Cirrhotic (77)	97.00 $\pm$ 60.50	83.78-111.03	116.27 $\pm$ 89.00	98.67- 138.0	0.061
Non-cirrhotic (194)	83.49 ($\pm$ 59.12)	75.10 - 91.71	91.03($\pm$ 59.00)	83.12-99.53	0.079
Cirrhotic (77)					
G1 (41)	100 $\pm$ 63.30	81.59 -118.61	128.09 $\pm$ 106.51	100.57 165.27	0.084
G1 a (17)	81.56 $\pm$ 48.54	59.50-105.04	139.65 $\pm$ 149.33	82.89-223.13	0.086
G1 b (23)	108.74 $\pm$ 68.23	82.78-137.32	116.76 $\pm$ 63.13	92.91-142.56	0.592
GN1 (36)	93.58 $\pm$ 57.84	75.66-113.30	102.80 $\pm$ 62.33	83.20-123.85	0.425
Non-cirrhotic (194)					
G1 (102)	85.66 ($\pm$ 62.93)	74.48 – 98.26	95.29 ($\pm$ 65.59)	83.75– 107.51	0.117
G1 a (50)	94.95 ($\pm$ 73.20)	77.39 -117.84	110.74 ($\pm$ 73.65)	92.37 -133.08	0.121
G1 b (52)	76.72 ($\pm$ 50.29)	64.09 - 91.55	80.45 ($\pm$ 53.39)	66.59 – 96.26	0.603
GN1 (86)	82.59 ($\pm$ 55.84)	71.36 – 95.74	86.73 $\pm$ 51.63	75.54 – 97.99	0.471
Genotypes					
G1 (146)	89.29 ($\pm$ 62.85)	79.42-99.37	103.97($\pm$ 79.97)	91.27-117.30	0.028
G1 a (67)	85.81 ($\pm$ 53.67)	73.25-99.82	98.27($\pm$ 91.03)	79.46-121.54	0.223
G1 b (78)	91.12 ($\pm$ 62.94)	77.56-105.43	104.16($\pm$ 61.73)	90.66-117.47	0.086
Genotype 2 (38)	79.34($\pm$ 54.38)	63.93-99.16	72.78($\pm$ 43.84)	59.75-87.58	0.516
Genotype 3 (87)	87.51($\pm$ 56.82)	76.00-101.42	99.61($\pm$ 57.16)	87.76-111.01	0.058
Viral load (VL)					
$\geq$ 600000(132)	87.85($\pm$ 65.71)	76.86-99.40	98.62($\pm$ 79.30)	86.28-113.14	0.147
$\leq$ 599999(131)	87.40($\pm$ 65.76)	77.61-98.48	99.23($\pm$ 79.29)	86.33-113.98	0.108
Genotype 1					
G1 + High VL (76)	92.17 $\pm$ 70.27	77.17-108.12	110.80 $\pm$ 94.10	90.41-134.05	0.089
G1 + Low VL (66)	85.15 $\pm$ 52.49	72.99 - 99.07	96.34 $\pm$ 60.84	82.02 –110.66	0.050
Genotype non-1					
GN1 + High VL (55)	82.02 $\pm$ 59.63	66.46 - 98.06	81.67 $\pm$ 49.57	68.98 – 94.74	0.966
GN1 + Low VL (70)	87.40 $\pm$ 53.29	75.30– 100.29	99.14 $\pm$ 57.62	86.12– 114.00	0.080

HOMA- β : Homeostasis Model Assessment- β cell; SD: standard deviation; SVR: sustained viral response; CI: confidence interval.

Table 4. Analysis of the TyG index in relation to fibrosis and viral characteristics.

	TyG Pre-treatment Average (SD)	TyG Pre-treatment CI 95%	TyG SVR Average (SD)	TyG SVR CI 95%	P-value
Fibrosis					
F0 + F1 (91)	4.51 (±0.26)	4.46 – 4.57	4.58 (±0.29)	4.53 – 4.65	0.002
F2 (63)	4.57(±0.25)	4.51 – 4.64	4.60 (±0.31)	4.53 – 4.69	0.379
F3 + F4 (110)	4.56 (±0.27)	4.51 – 4.61	4.55 (±0.29)	4.50 – 4.61	0.673
Cirrhotic (74)	5.71 (±0.91)	5.57 – 5.87	4.57 (±0.31)	4.49 – 4.64	0.936
Non-cirrhotic (190)	4.54 (±0.26)	4.50 – 4.58	4.58 (±0.29)	4.54 – 4.62	0.005
Cirrhotic					
G1 (41)	4.61 (±0.21)	4.54 – 4.68	4.52 (±0.18)	4.46 – 4.58	0.007
G1 a (17)	4.61 (±0.22)	4.51 – 4.72	4.51 (±0.16)	4.44 – 4.58	0.078
G1 b (23)	4.61 (±0.22)	4.52 – 4.70	4.52 (±0.19)	4.44 – 4.60	0.021
GN1 (33)	4.52 (±0.33)	4.41 – 4.64	4.62 (±0.41)	4.48 – 4.76	0.068
Non-Cirrhotic (190)					
G1 (102)	4.54 (±0.27)	4.49 – 4.60	4.59 (±0.29)	4.54 – 4.65	0.024
G1 a (50)	4.55 (±0.25)	4.48 – 4.63	4.63 (±0.27)	4.55 – 4.71	0.021
G1 b (52)	4.54 (±0.30)	4.46 – 4.62	4.56 (±0.30)	4.67 – 4.91	0.411
GN1 (86)	4.52 (±0.24)	4.47 – 4.57	4.55 (±0.29)	4.49 – 4.62	0.115
Genotypes					
Genotype 1 (144)	4.56(±0.26)	4.52 – 4.60	4.58 (±0.27)	4.53 – 4.62	0.510
G1 a (66)	4.58 (±0.24)	4.51 – 4.63	4.56 (±0.31)	4.49 – 4.64	0.651
G1 b (74)	4.51 (±0.25)	4.46 – 4.57	4.57 (±0.30)	4.51 – 4.64	0.017
Genotype 2 (37)	4.63 (±0.31)	4.53 – 4.73	4.64 (±0.29)	4.54 – 4.74	0.771
Genotype 3 (83)	4.48 (±0.23)	4.43 – 4.52	4.54 (±0.33)	4.48 – 4.62	0.024
Viral load					
≥ 600000 (128)	4.55 (±0.27)	4.51 – 4.60	4.56 (±0.31)	4.51 – 4.62	0.639
≤ 599999 (127)	4.55 (±0.27)	4.50 – 4.60	4.56 (±0.31)	4.50 – 4.62	0.634
Genotype 1					
G1 + High VL (76)	5.56 (±0.26)	4.50 – 4.62	4.55 (±0.27)	4.49 – 4.61	0.813
G1 + Low VL (66)	4.56 (±0.26)	4.50 – 4.63	4.59 (±0.26)	4.52 – 4.65	0.389
Genotype Non-1					
GN1 + High VL (55)	4.54 (±0.28)	4.46 – 4.62	4.57 (±0.37)	4.47 - 4.67	0.323
GN1 + Low VL (68)	4.51 (±0.26)	4.45 – 4.57	4.57 (±0.29)	4.51 – 4.64	0.039

TyG: triglycerides and glucose; SD: standard deviation; SVR: sustained viral response; CI: confidence interval.

Table 5. Analysis of HbA1c in relation to fibrosis and viral characteristics.

	HbA1c Pre-treatment Average (SD)	HbA1c Pre-treatment CI 95%	HbA1c SVR Average (SD)	HbA1c SVR CI 95%	P-value
Fibrosis					
F0 + F1 (92)	5.60 (±0.72)	5.46 – 5.75	5.47 (±0.75)	5.33 – 5.64	0.059
F2 (65)	5.62 (±0.83)	5.44 – 5.83	5.54 (±0.82)	5.36 – 5.73	0.416
F3 + F4 (116)	5.90 (±1.18)	5.70 – 6.13	5.72 (±1.10)	5.54 – 5.93	0.038
Cirrhotic (78)	5.89 (±1.20)	5.64 – 6.19	5.74 (±1.23)	5.49 – 6.06	0.144
Non-cirrhotic (195)	5.67 (±0.86)	5.56 – 5.80	5.53 (±0.78)	5.43 – 5.65	0.010
Cirrhotic (78)					
G1 (42)	5.77 (±1.24)	5.44 – 6.16	5.57 (±0.86)	5.34 – 5.85	0.137
G1 a (17)	5.97 (±1.54)	5.39 – 6.85	5.58 (±1.12)	5.13 – 6.20	0.109
G1 b (23)	5.60 (±0.87)	5.31 – 6.60	5.48 (±0.56)	5.27 – 5.75	0.481
GN1 (36)	6.03 (±1.16)	5.69 – 6.39	5.94 (±1.54)	5.52 – 6.45	0.586
Non-cirrhotic					
G1 (102)	5.58 (±0.76)	5.45 – 5.73	5.52 (±0.75)	5.38 – 5.67	0.383
G1 a (50)	5.70 (±0.86)	5.50 – 5.98	5.47 (±0.54)	5.33 – 5.62	0.015
G1 b (52)	5.47 (±0.64)	5.37 – 5.65	5.57 (±0.91)	5.36 – 5.86	0.310
GN1 (86)	5.73 (±0.81)	5.55 – 5.9	5.53 (±0.82)	5.36 – 5.71	0.010
Genotype					
Genotype 1 (146)	5.63 (±0.92)	5.49 – 5.80	5.54 (±0.78)	5.42 – 5.69	0.144
G1 a (68)	5.78 (±1.02)	5.54 – 6.04	5.69 (±0.98)	5.46 – 5.94	0.391
G1 b (78)	5.59 (±0.77)	5.43 – 5.79	5.47 (±0.66)	5.33 – 5.61	0.155
Genotype 2 (38)	5.83 (±0.94)	5.56 – 6.15	5.91 (±1.05)	5.59 – 6.27	0.400
Genotype 3 (87)	5.85 (±1.06)	5.65 – 6.11	5.54 (±1.08)	5.34 – 5.79	0.001
Viral Load					
≥ 600000 (132)	5.71 (±0.91)	5.57 – 5.88	5.61 (±1.02)	5.44 – 5.80	0.117
≤ 599999 (131)	5.72 (±0.92)	5.56 – 5.88	5.61 (±1.03)	5.45 – 5.80	0.119
Genotype 1					
G1 + High VL (76)	5.68 (±0.97)	5.47 – 5.92	5.53 (±0.88)	5.35 – 5.75	0.108
G1 + Low VL (66)	5.58 (±0.83)	5.40 – 5.79	5.52 (±0.63)	5.37 – 5.67	0.462
Genotype non-1					
GN1 + High VL (55)	5.78 (±0.84)	5.58 – 6.01	5.73 (±1.20)	5.44 – 6.05	0.609
GN1 + Low VL (70)	5.90 (±1.14)	5.65 – 6.19	5.59 (±0.99)	5.38 – 5.85	0.005

HbA1c: glycated hemoglobin; SD: standard deviation; SVR:

APÊNDICE I



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

METABOLISMO GLICÍDIO EM PACIENTES COM HEPATOPATIA CRÔNICA POR VHC

Pesquisadores Responsáveis: Profa. Jucéli Márcia Hendges Sparvoli, Profa. Carla Vitola Gonçalves, Prof Antonio Cardoso Sparvoli e Profa. Vanusa Pousada da Hora Tel.: 3237.4621 e 999631325

- ***EXPLICAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA AOS PARTICIPANTES:***

1.1. Propósito de estudo

Avaliar se após o tratamento da hepatite C Crônica e a negatificação do vírus ocorre modificação nas alterações metabólicas causadas por essa infecção, principalmente nos níveis de glicemia (açúcar) no sangue.

Procedimentos

Nós solicitamos que você responda ao questionário anexado a este termo de consentimento para que possamos conhecer algumas informações a seu respeito. Suas respostas são importantes para a realização da pesquisa. Também solicitamos sua autorização para termos acesso ao seu prontuário médico e seus exames de laboratório realizados durante o seu tratamento. Pedimos também que possamos pesar você, medir a sua altura, circunferência da cintura.

1.2. Benefícios

Com relação ao benefício da pesquisa, esperamos contribuir para que os pacientes pré diabéticos e diabéticos portadores do vírus da hepatite C tenham indicação de serem tratados mais precocemente, proporcionando assim melhora na sua qualidade de vida. Ressaltamos que se for identificado qualquer alteração no seu estado de saúde, você será informado e encaminhado para tratamento e acompanhamento com profissional especializado.

1.3. Alternativas para a participação

Sua participação nesse estudo é voluntária. Você é livre para retirar o seu consentimento a qualquer hora. Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na Instituição. Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

1.4. Custos e compensações

Você não pagará nada para participar desse estudo. Você não será pago por estar no estudo.

1.5. Confidencialidade

Este estudo envolve informações confidenciais. Essas informações serão mantidas estritamente confidenciais. O seu nome não será dado para ninguém além dos membros do projeto da área da Epidemiologia, localizada na Faculdade de Medicina da FURG. Qualquer publicação científica dos resultados não identificará você, sendo que as suas informações serão analisadas em conjunto com os outros participantes e os dados coletados só serão utilizados nesse estudo.

1.6. Desconfortos ou riscos

A pesquisa pode oferecer riscos mínimos, pois além do questionário, os dados de tratamento e exames de laboratório serão coletados no prontuário do participante.

1.7 Perguntas ou problemas

Se você tem alguma pergunta ou problema quanto a esse estudo pode entrar em contato com os pesquisadores.

Consentimento

Considerando, que fui informado (a) dos objetivos e da relevância do estudo proposto, de como será minha participação, dos procedimentos e riscos decorrentes deste estudo, declaro o meu consentimento em participar da pesquisa, como também concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações). Estou ciente que receberei uma via desse documento.

Assinatura do participante

Data / /

Se a participante da pesquisa tiver menos de 18 anos e não for emancipada, solicitar a autorização para seu responsável legal.

Estou ciente e de acordo com a participação da menor pela qual sou responsável neste estudo.

Assinatura: _____

Data: __/__/__

CONTATOS DA EQUIPE: Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para Jucéli Sparvoli. Telefone: 999631325

APÊNDICE II

Autorização do Responsável pelo CAMMI para realização da coleta.

Solicito autorização para coleta de dados dos pacientes tratados no CAMMI do HU-FURG monoinfectados pelo vírus da Hepatite C ao prof. Dr. Antonio Cardoso Sparvoli.

Pesquisadores Responsáveis: Profa. Jucéli Márcia Hendges Sparvoli, Profa. Dra Carla Vitola Gonçalves, Prof. Dr. Antonio Cardoso Sparvoli e Profa. Dra Vanusa Pousada da Hora. Tel.: 999631325

1. PROJETO DE PESQUISA

Título: Estudo comparativo do metabolismo glicídico em pacientes pré diabéticos e diabéticos, com hepatopatia crônica por VHC, pré e pós tratamento antiviral e com obtenção de resposta virológica sustentada.

2. OBJETIVOS:

2.1.Principal:

Comparar o metabolismo glicídico nos pacientes pré diabéticos e diabéticos, com hepatopatia crônica por VHC, pré e pós tratamento antiviral que obtiveram resposta virológica sustentada.

2.2. Secundários:

2.2.1. Avaliar a relação do grau de fibrose com o metabolismo glicídico;

2.2.2. Avaliar a relação do genótipo com o metabolismo glicídico.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Serão avaliados prospectivamente os pacientes atendidos e tratados no CAMMI do HU-FURG durante 18 meses. Os pacientes serão submetidos à questionário-padrão que avaliará aspectos clínicos relacionados à hepatite C e à DM -2.

Será realizada avaliação de genotipagem do VHC por PCR, que classificará os genótipos em 1, 2 ou 3. A fibrose será estabelecida através de biópsia hepática, critérios clínicos de cirrose hepática, varizes de esôfago por exame de endoscopia, achados de imagem sugestivos de hipertensão portal ou hepatopatia crônica, elastografia, e os métodos indiretos de avaliação da fibrose: “Fibrosis-4”(FIB-4) e “AST platelet ratio index” (APRI), segundo os critérios estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções 2017 (PCDT 2017) publicado em 04/09/2017, pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, do Ministério da Saúde. A classificação histopatológica adotada será a escala METAVIR, conforme adotado no PCDT 2017.

O critério da Associação Americana de Diabetes de glicose de jejum de 126mg/dL será usado para definir diabetes. Serão excluídos indivíduos coinfectados com vírus da hepatite B (VHB) ou HIV. Também serão excluídos pacientes usando esteroides ou anabolizantes., com uso de álcool maior que 50g/dia, ou com condições médicas que prejudiquem sua capacidade de

participarem no estudo. Cada indivíduo fornecerá consentimento informado escrito antes de ser incluído.

Os pacientes serão submetidos à entrevista médica, exame físico incluindo medidas antropométricas, avaliação laboratorial em jejum e, quando indicado, métodos para avaliação da gravidade da hepatopatia. Poderão ser usados métodos de imagem, endoscopia digestiva alta ou o emprego de dados clínicos que permitirão o diagnóstico de cirrose compensada ou descompensada (ascite, encefalopatia hepática, hemorragia por varizes de esôfago, etc.).

Um conjunto não-aleatório de pacientes será submetido à tratamento antiviral de acordo com o PCDT 2017 que utiliza sofosbuvir, daclatasvir, ribabirina, simeprevir, ou o esquema 3D (dasabuvir, ombitasvir, ritonavir e paritaprevir). Todos os pacientes, independente da terapia antiviral usada, realizarão o conjunto de testes metabólicos antes do início do tratamento. Os pacientes repetirão esses testes metabólicos ao final do tratamento e três meses depois. No PDCT 2017, a RVS é determinada três meses após o término do tratamento, sendo definida como CV do VHC indetectável três meses após o término do tratamento. A carga viral do VHC será avaliada com a técnica do PCR-real time. O APRI e o FIB4 serão calculados segundo as seguintes fórmulas:

$$\text{APRI} = (\text{AST} [\times \text{Limite Superior da Normalidade}] / \text{Plaquetas} [109 / \text{L}] \times 100)^{43}$$

$$\text{FIB4} = (\text{Idade} [\text{anos}] \times \text{AST} [\text{U/L}] / (\text{Plaquetas} [109 / \text{L}] \times \sqrt{\text{ALT} [\text{U/L}]})^{44}$$

Teste metabólico: será realizado glicemia de jejum, Hb glicada, glicemia duas horas pós-prandial. Para avaliar a resistência à insulina medida através do “homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA)” usaremos HOMA-beta e o HOMA-IR.

As fórmulas utilizadas para obtenção do índice glicêmico são as seguintes:

1. HOMA-IR. Glicemia jejum $\times 0,0555 \times \text{Insulina jejum} / 22,5$. Val. ref. $\leq 3,40$.
2. HOMA-BETA. $(20 \times \text{Insulina jejum}) / (\text{Glicemia jejum} \times 0,0555) - 3,5$. Valores referenciais: 167,0 - 175,0.

Autorizo a coleta de dados dos pacientes atendidos no CAMMI, conforme acima discriminados, que consentirem com este estudo através da assinatura de consentimento livre e esclarecido.



Antonio Cardoso Sparvoli

APÊNDICE III

Quadro 2. Fichamento com os principais pontos relevantes de alguns estudos que englobaram a revisão bibliográfica.

Ref	Local	Idade	N	Delineamento	Desfecho	HOMA	Diabetes 2	Graus de fibrose	Genótipo	Principais resultados	Conclusão principal
Lanini et al., 2019	Roma, Itália	49 -65	205	Coorte	Avaliação do efeito dos DAAs sobre o controle glicêmico depois da erradicação viral em pacientes com fibrose hepática grave.	NA	26% da população estudada	F3 = 21%; F4 = 79%	1 = 65%; 2 = 8%; 3 = 15%; 4 = 12%	Os níveis de glicose diminuíram significativamente em pacientes com diabetes atingindo RVS. A maioria das variações ocorreu em 3-5 semanas de terapia (-17,96 mg / dL; p <0,001). Uma redução não estatisticamente significativa foi observado em pacientes normoglicêmicos.	O estudo fornece evidências de que a terapia com DAAs pode melhorar significativamente o controle glicêmico, mesmo em pacientes com doença hepática crônica grave.
Shehab-Eldin et al., 2017	Menoufia, Egito	27 - 71	79	Estudo prospectivo de intervenção.	Avaliação do efeito da erradicação do VHC com DAAs na homeostase da glicose em pacientes não diabéticos.	Sem cut-off. Avaliação do HOMA-IR e HOMA-Beta basais e ao final	NA	NA	NA	Glicemia de jejum, AST, ALT e contagem de plaquetas reduziram no final do tratamento (FT). Insulina em jejum e HOMA IR aumentaram	Embora a erradicação do VHC pelos DAAs melhore o controle glicêmico, esteve associada ao aumento da RI.

						do tratamento.				significativamente no FT. Não houve diferença significativa em relação ao peso corporal ou HOMA-BETA.	
Adinolfi et al., 2018	Nápolis, Itália	41 – 78	133	Caso controle	Avaliação do impacto da <i>clearance</i> do VHC por DAAs na IR e no controle glicêmico.	≥ 2.60	N.A	F3 e F4	Gen 1	No início do estudo, pacientes tratados e não tratados apresentaram níveis semelhantes de fibrose hepática, o HOMA-IR foi de $4,90 \pm 4,62$ e $4,64 \pm 5,62$, respectivamente. O HOMA-IR correlacionou-se com os níveis de RNA do VHC. No final do tratamento, todos os pacientes tratados eliminaram o VHC. Independentemente da fibrose hepática e do IMC, foi mostrada uma redução no	Os dados reforçam o papel do VHC no desenvolvimento da RI e que a RVS reverte a RI e melhora o controle glicêmico, o que pode prevenir as manifestações clínicas e complicações relacionadas à RI.

										HOMA-IR em $2,42 \pm 1,85$ ($p < 0,001$). Além disso, aumento da sensibilidade à insulina, diminuição da secreção de insulina, redução de níveis séricos de glicose e insulina foram observados. Os dados foram confirmados três meses após a retirada do tratamento nos 65 pacientes que eliminaram o VHC. Nenhuma variação ocorreu em pacientes não tratados. No geral, 76,5% dos pacientes com RVS apresentaram melhora da RI, dos quais 41,2% normalizaram a RI. A melhora da RI foi estritamente associada ao RVS, no entanto,	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

										pacientes com os mais altos níveis de fibrose permaneceram associados a algum grau de RI.	
Alsebaey et al., 2019	Menoufia, Egito	21 - 70	511	Estudo observacional	Avaliação do impacto do tratamento do VHC com antivirais de ação direta (DAAs) no HOMA-IR, HOMA- β e do HOMA-S.	HOMA-IR média 3.8 HOMA- β Média 17,6	25% dos população estudada	<F4= 54%; F4 = 46%	N.A	A RVS foi alcançada em 91% dos pacientes. Diferentemente dos não respondedores, os pacientes com RVS apresentaram diminuição do HOMA- β pós-tratamento e melhora da RI. Nos pacientes sem diabetes o HOMA-IR melhorou marcadamente, sem melhorar o HOMA- β nos com RVS.	A RI melhorou nos pacientes que atingiram a RVS.
Andrade et al., 2018	Botucatu, Brasil	média 55.3	150	Coorte	Avaliar o HOMA-IR em pacientes tratados com DAAs na RVS, categorizada pela presença ou	>2.5	15% dos pacientes	$\leq$ F2=36%; F3=14%; F4 = 50%	N.A	Na população geral do estudo, os valores médios de glicose e HOMA-IR aumentaram na RVS, mas a insulina diminuiu. Excluindo	Na população geral os valores de glicose e HOMA-IR aumentaram na RVS, mas a insulina diminuiu. Na população dos

					ausência de cirrose.					pacientes diabéticos e aqueles com valores normais de HOMA-IR (<2,5), a média da glicose, insulina e HOMA-IR diminuíram em RVS. O Delta HOMA-IR diminuiu significativamente na RVS (P: 0,02).	pacientes pré-diabéticos, glicose, insulina, HOMA-IR e o Delta HOMA-IR diminuíram na RVS. Não houve associação com a fibrose.
Boraie et al., 2019	Zagazig, Egito	Média 51	240	Caso controle	Avaliar o impacto da erradicação do VHC pelos DAAs sobre a RI e DM2.	>2.5	50% da população estudada	Não cirróticos e cirróticos Child A.	N.A	Após RVS, a HbA1c diminuiu de $7,6 \pm 0,69$ para $6,7 \pm 0,78$ no grupo diabético e de $5,8 \pm 0,5$ para $5,1 \pm 0,3$ no grupo não diabético, com diminuição na porcentagem de pacientes com DM2 de 22,4% a 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 $3,1 \pm$	Este estudo mostra que a erradicação do VHC pelos DAAs resultará em uma diminuição paralela da RI e melhora dos resultados clínicos em pacientes com DM2 estabelecido.

										0,56 a $2,3 \pm 0,4$ com melhora completa da RI para $\leq 2,5$ em 20,7% dos pacientes diabéticos. 20% dos pacientes diabéticos necessitaram diminuir a dose hipoglicemiantes orais e 13,3% deles necessitaram diminuir a dose de insulina.	
Ciancio et al., 2018	Turin, Itália	Média 61anos dos com RVS e 65 anos do grupo controle	122	Caso controle	Avaliar se RVS tem impacto clínico sobre o controle glicêmico	Não tem cut-off. Compara resultados pré-tratamento com RVS.	100% DM2	F1= 8%; F2 = 7%; F3 = 17%; F4 = 68%	1 = 61% ; 2 = 11%; 3 = 18%; 4= 10%;	Nos casos (grupo1), foi encontrada uma redução significativa dos valores médios de GJ ($134,3 \pm 41,32$ mg / dL vs $152,4 \pm 56,40$ mg / dL, p = 0,002) e valores de HbA1c ($46,51 \pm 16,15$ mmol / mol vs $52,15 \pm 15,43$ mmol / mol, p <0,001). Nos controles (grupo 2) ($140,6 \pm$	A RVS induziu uma melhora significativa do controle glicêmico em pacientes diabéticos com VHC, apesar de um aumento significativo de peso; estudos prospectivos maiores são necessários para verificar se esses resultados são

										47,87 mg / dL vs 145,31 ± 30,18 mg / dL, p = 0,707 e 55,31 ± 20,58 mmol / mol vs 53,38 ± 9,49 mmol / mol, p = 0,780). No grupo 1, 20,7% dos pacientes puderam reduzir ou suspender a terapia antidiabética em comparação a nenhum no grupo 2 (p = 0,03), apesar do aumento significativo de peso observado no grupo 1.	mantidos a longo prazo.
Dawood et al., 2017	Menoufia, Egito	Média 53	460	Caso controle	Avaliação dos fatores associados à melhora no controle glicêmico pelo tratamento com DAAs em pacientes egípcios.	NA	100% DM2	N.A	Gen 4	Os pacientes com RVS após 3 meses de DAAs (378 pacientes) foram alocados em dois grupos: o primeiro (1º) grupo incluiu 292 pacientes (77,2%) com melhora no controle glicêmico e o segundo (2º) grupo incluiu 86	Pacientes diabéticos recebendo DAAs devem ser monitorados de perto quanto à redução de medicamentos antidiabéticos, especialmente insulina e sulfonilureia para evitar eventos hipoglicêmicos.

										pacientes (22,8%) em que não houve melhora no controle glicêmico. No 1º grupo, 78 pacientes (26,7%) precisaram diminuir a dose do tratamento antidiabético. Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à idade, sexo e índice de massa corporal. A porcentagem de pacientes com história familiar positiva de DM2, aqueles com Child B e maior duração de DM2 foram significativamente maiores no 2º grupo em comparação ao 1º grupo.	Melhoria do controle glicêmico com DAAs é maior em pacientes sem história familiar de DM2, duração curta de diabetes mellitus e doença hepática leve.
Doyle et al., 2019	Otawa, Canadá	Média 54	24	Estudo de observacional	Avaliação da influência dos DAAs e ribavirina no controle do	Média 3.2 Exclusão HOMA <2	Não há diabéticos	F0/F1= 50%; F2 = 13%; F3= 8%; F4= 29%	Gen 1	Os níveis totais de colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e	O tratamento foi seguro e altamente efetivo e não influenciou

					metabolismo da glicose e dos lipídeos.					triglicerídeos aumentaram durante e após tratamento. Glicemia de jejum, insulina e HOMA-IR permaneceram inalterados durante o tratamento e 12 semanas pós término.	o metabolismo da glicose.
Drazilova et al., 2018	Poprad, Eslováquia	Média da idade Não DM2-58 DM2=63	370	Coorte	(1) Explorar a prevalência de glicemia de jejum comprometida e T2DM em pacientes com hepatite C crônica. (2) Explorar o efeito do tratamento com antivirais de ação direta (DAA) sobre a glicemia. (3) Explorar os fatores que modulam o efeito do tratamento com DAA sobre a	NA	DM-2: 23,7% Pré-diabéticos: 24,8%	F0-F2 = 32%; F3 = 22%; F4= 46%	1 = 97%; 3= 3%	Pré-tto,- na linha de base a prevalência de DM2 aumentou com o grau de fibrose (F0-F2 14,4%, F3 21,3% e F4 31,8%, p = 0,004). A glicemia de jejum também aumentou com o grau da fibrose (F0-F2 5,75 ± 0,18 F3 5,84 ± 0,17 e F4 6,69 ± 0,2 mmol / L, p = 0,001). Foi observado uma diminuição significativa da glicemia após o tratamento em	Foi confirmado que a prevalência de DM2 ou Pré-diabetes aumentam em pacientes com hepatite C crônica e com o grau de fibrose. Os fatores preditivos para DM2 foram, além de fibrose F4, idade e IMC mais elevados. Foi observada diminuição significativa da glicemia de jejum após o tratamento com DAAs em toda a coorte e em subgrupos de

					glicemia em pacientes com hepatite C. crônica.					todos os pacientes, exceto nos não DM2 ou Pré-diabéticos ($6,21 \pm 0,12$ a $6,08 \pm 0,15$ mmol / L ($p = 0,002$). A diminuição também foi visível após o tratamento de pacientes cirróticos e Child-Pugh A.	pacientes com DM2, pré-diabéticos, cirróticos e pacientes experimentados em tratamento prévio com interferon.
Gastaldi et al., 2019	Geneva, Suíça	Média 49.5	12	Estudo exploratório	Avaliação sobre a possibilidade do tratamento com DAAs poder melhorar a sensibilidade à insulina hepática versus insulina periférica associada ao VHC.	Não há cut-off	Não há diabéticos	Todos (F0-F1)	Gen 3	Análise de clamp foi realizada em 12 pacientes que alcançaram supressão viral completa após 6 semanas de terapia mostraram uma melhora significativa da sensibilidade periférica à insulina ($13,1\%$ [4,6–36,7], $p = 0,003$), enquanto nenhuma diferença foi observada na produção de glicose endógena, na supressão da	A inibição farmacológica do VHC melhora a sensibilidade periférica à insulina (mas não hepática) em indivíduos magros, não diabéticos, com hepatite crônica C, sem fibrose significativa.

										lipólise e nem na oxidação de substrato. Um subconjunto distinto hepatocinas, potencialmente envolvidas na interferência fígado-periferia, foi modificada pela terapia antiviral.	
Huang et al., 2017	Kaohsiung, Taiwan	Média 59.8	65	Estudo multicêntrico prospectivo observacional	Elucidação do impacto mútuo entre a resposta ao tratamento e parâmetros de anormalidades da glicose após terapia com DAAs em pacientes com VHC.	> 2.5	DM2 22% Pré-diabéticos 16,7%	NA	1= 72% Outros = 28%	A RI na RVS foi de $2,6 \pm 1,8$, o que não foi significativamente diferente da linha de base ($2,7 \pm 2,9$, P: 0,75). Houve uma melhora significativa da função das células beta na RVS comparado ao valor basal ($107,7 \pm 86,8$ à $86,7 \pm 44,5$, P: 0,05). A melhoria da função das células beta na RVS foi significativamente observada entre 23 pacientes com RI	A erradicação bem-sucedida do VHC pelos DAAs pode melhorar as anormalidades da glicose em pacientes com hepatite crônica C, particularmente entre aqueles que apresentaram RI elevada.

										elevada inicialmente (166,7 ± 111,3) da linha de base vs 105,7 ± 48,2) na RVS. Seis (60%) dos 10 pacientes pré-diabéticos no início do estudo alcançaram um estado normoglicêmico na RVS.	
Hum et al., 2017	Estados Unidos	Média 62	2.435	Coorte	Investigação sobre a associação da erradicação da infecção pelo VHC através agentes antivirais de ação direta (DAAs) e o controle glicêmico em pacientes com diabetes.	NA	Todos DM2	F4 = 37,3%	1 = 99%; 4 = 1%;	Entre os pacientes com HbA1c basal elevada, a queda de HbA1c associada ao tratamento antiviral foi maior naqueles que atingiram a RVS (0,98%) do que nos que falharam (0,65%) (diferença média ajustada 0,34, P = 0,02). Medicamentos antidiabéticos diminuíram mais em pacientes que atingiram RVS do que nos que falharam,	A erradicação do VHC baseada em DAAs está associada a um melhor controle glicêmico em pacientes com diabetes, como evidenciado pela diminuição da HbA1c média e diminuição no uso de insulina. Esses benefícios endócrinos da RVS fornecem justificativas adicionais para considerar o tratamento

										especialmente para o uso de insulina, que caiu significativamente de 41,3% a 38% nos pacientes que alcançaram RVS em comparação com 49,8% para 51% naqueles que não obtiveram RVS.	antiviral em todos os pacientes com diabetes.
Stine et al., 2017	Virginia, Estados Unidos	Média 56	175	Coorte retrospectiva	Avaliação do efeito dos DAAs sobre o controle glicêmico	NA	19% DM2	DM2(31) e com valores de HbA1c (26), destes 61,5% com F4	Dos 26 pacientes com HbA1c pré e pós 1 = 81%; 2 = 15%; 3 = 4%	A RVS da coorte geral na semana 12 (SVR12) foi de 97,8%. Trinta e um (18,5%) apresentaram DM2; 26 tinham valores de HbA1c pré e pós-tratamento. Destes, 76,9% eram do sexo masculino e 61,5% com cirrose. Três pacientes iniciaram o tratamento apesar de atenderem à definição de DM2 mal controlado (HbA1c > 9 mg / dL). Não houve	Os resultados mostraram que a HbA1c não é afetada pela erradicação do VHC com DAAs em pacientes diabéticos com e sem cirrose. Entretanto, quase 1/3 dos pacientes necessitaram de uma escalada da terapia antidiabética durante o tratamento. (Obs.: Estudo com muitas limitações, retrospectivo, com falta de

										diferença significativa na comparação do pré-tratamento (7,36 mg / dL, IC 95% 6,55-8,16) com HbA1c pós-tratamento (7,11 mg / dL, IC 95% 6,34-7,88, p = 0,268) nos 26 pacientes. Onze pacientes estavam em terapia com insulina pós-tto comparado com seis pré-tto (NS). Quatorze pacientes estavam com hipoglicemiante oral pré-tto comparados com 15 pós-tto (NS).	muitos dados, da amostra foram utilizados 26 pacientes.)
Jain wt al., 2019	Nova Deli, India	Média 38	50	Estudo de “antes e depois”	Avaliação das alterações no perfil lipídico, parâmetros glicêmicos e qualidade de vida em pacientes com hepatite crônica C com genótipo	NA	Não há DM2 na amostra	NA	Gen 3	Níveis totais de colesterol ($166,9 \pm 23,8$ a $192,4 \pm 34,5$ mg / dL, valor de p <0,0001) e níveis de colesterol de baixa densidade (LDL) ($100,9 \pm 22,8$ a $121,6 \pm 37,2$, valor de p	O estudo relata uma diminuição na hemoglobina glicada e um incremento substancial no colesterol total e lipoproteína de baixa densidade com sofosbuvir e

					3 após tratamento com DAAs. (sofosbuvir e Daclatasvir)					<0,0001) foram elevados após o tratamento. Uma diminuição significativa nos níveis médios de hemoglobina glicada (HbA1c) foi observada (5,57% a 5,41%, valor de p <0,002). O tratamento foi considerado eficaz com RVS alcançada em 94% dos pacientes.	daclatasvir, apesar do RVS ter sido atingido em 94% dos pacientes.
Li et al., 2019	Cidades de Danville, Detroit, Honolulu e Portland, Estados Unidos	Média 57	384	Estudo prospectivo/re-trospectivo multicêntrico	Avaliação do impacto da RVS a longo prazo sobre a HbA1c em pacientes com DM2.	NA	Todos DM2	F4: 11% nos tratados	Tratados 1 = 67%; 2 = 11%; 3 = 3%; Outros = 19%	Após o ajuste do IMC, a Hb A1c permaneceu estável entre os não tratados e pacientes com falha no tratamento. Em pacientes com RVS, a trajetória de HbA1c evoluiu em três fases: (a) até 6 meses após o início, a HbA1c diminuiu de 7,7% para 5,4% por 90 dias (P <0,001);	Tratamento bem-sucedido do VHC em pacientes com DM2 reduziu 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 retornou para níveis semelhantes aos pacientes não

										(b) 6 a 30 meses após o início, a HbA1c se recuperou numa taxa de 1,5% a cada 90 dias (P = 0,003); (c) a partir dos 30 meses, a Hb A1c se estabilizou em um nível médio de 7,9 (valor P = 0,34). Resultados de uma análise restrita a pacientes que receberam DAAs foram consistentes com os achados principais.	tratados ou não-respondedores.
Pashun et al., 2016	Nova York, Estados Unidos	52	1	Estudo de caso	Avaliação sobre a associação de RVS do VHC e a melhora do controle glicêmico e potencialmente indução da remissão de DM2.	NA	Paciente com DM2.	Cirrose compensada	Gen 1	Após a RVS a necessidade de insulina diminui e a HbA1c normalizou apesar do ganho de peso.	Este caso sugere uma associação entre VHC e DM2 e o potencial para significativa melhora no controle glicêmico com erradicação do VHC.
Pavone et al., 2016	Roma, Itália	Média 59	29	Estudo retrospectivo observacional	Avaliação das modificações no controle	NA	Todos DM2	F3/F4 = 20 pacientes.	1 = 18; 2 = 4; 3 = 5;	Os valores de glicemia de jejum durante o	Para evitar eventos hipoglicêmicos,

					glicêmico em uma série de casos de pacientes diabéticos com VHC positivos que receberam DAAs			Child B = 4	4 = 2	tratamento estavam disponíveis para 21 pacientes e a análise revelou uma redução estatisticamente significativa (p 0,007). O valor de HbA1c durante o tratamento estava disponível para dez pacientes, e a análise revelou uma redução estatisticamente significativa (p 0,021). Seis pacientes (23%) precisaram reduzir medicamentos hipoglicêmicos, oito de dez pacientes apresentaram redução de Hb1c e 14 de 21 pacientes apresentaram redução de GJ durante o tratamento. Os valores de redução da glicemia de jejum e HbA1c	os pacientes diabéticos que recebem DAAs devem ser monitorados de perto quanto à redução de medicamentos hipoglicemiantes. Além disso, na opinião dos autores o diabetes poderia ser considerada como um elemento para priorizar o tratamento naqueles pacientes com doença hepática assintomáticos
--	--	--	--	--	--	--	--	-------------	-------	---	---

										dependentes dos DAAs presentes no regime de tto, genótipo do VHC e IMC.	
Russo et al., 2020	Cidades de Pádua e Bolzano, Itália; Cidade de Innsbruck, Áustria;	Média 58	138	Coorte prospectiva	Avaliação prospectiva do efeito a longo prazo dos DAAs sobre a resistência insulínica	>2.5	Não há diabéticos	F1 = 3%; F2 = 7%; F3 = 21%; F4 = 69%.	1 = 63%; 2=14%; 3=19%; 4=6%.	Pacientes com RI apresentaram graus de fibrose mais elevados do que pacientes sem RI. A RVS foi alcançada em 98%. Após 48 semanas de acompanhamento, a porcentagem de pacientes com RI diminuiu significativamente. HOMA- IR foi significativamente menor que o valor basal (1,8 vs. 3; p <0,001), e isso foi relacionado a uma redução significativa do nível de insulina (11,7 ± 6,3 vs 16,4 ± 8,3). O IMC alto foi associado a uma probabilidade	A RVS após DAAs levou a uma redução significativa da RI, mesmo em pacientes com cirrose. No entanto, a RI pode persistir mesmo após a RVS, principalmente em pacientes com alto IMC.

										significativamente menor de obter um status sem RI em 24 semanas (p = 0,05) e 48 semanas (p = 0,03).	
Weidner et al., 2018	Mannheim, Alemanha	Média 56	281	Coorte retrospectiva	Investigação da associação do tratamento com DAAs e metabolismo da glicose no contexto do desenvolvimento ou resolução de fibrose hepática em pacientes infectados pelo VHC	NA	10% da amostra com DM2	F0-1=34% F2 = 19%; F3 = 17%; F4 = 30%	1 = 72%; 2 = 3%; 3 = 19%; 4 = 6%; 5 = 1%;	A RVS provocou uma queda significativa na glicemia de jejum e uma redução na taxa dos pré-diabéticos. Essa mudança metabólica foi independente do IMC. Além disso, os níveis de glicose a longo prazo, também diminuíram após a RVS. Uma redução significativa no escore APRI foi associada a uma melhoria persistente nos pré-diabéticos. Entretanto, os DAAs não tiveram impacto no metabolismo da	O estudo destaca o impacto benéfico do sucesso da RVS sobre o metabolismo da glicose e identifica pacientes com cirrose hepática como um coletivo que necessita de vigilância intensificada em relação a progressão do diabetes, apesar da erradicação do VHC.

										glicose em pacientes com cirrose hepática.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Ref = Referências; NA = Não avaliado; RVS = Resposta virológica sustentada; DM2 = Diabetes mellitus tipo 2; HbA1c = hemoglobina glicada; VHC = vírus da hepatite C; IMC = índice de massa corpórea; GJ = glicemia de jejum; NS = não significativo; RI = resistência à insulina; DAAs = antivirais de ação direta; APRI = *AST TO PLATELET RATIO INDEX*; HOMA-IR = *HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT- INSULIN RESISTENCE*.

ANEXO 1



PROGRAMA DE PÓS -GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Universidade Federal do Rio Grande – FURG

Faculdade de Medicina – FAMED

PESQUISA SOBRE “SAÚDE DAS PESSOAS EM TRATAMENTO DA HEPATITE C”

IDENTIFICAÇÃO	
NÚMERO DO QUESTIONÁRIO: ____	NQ. ____
DATA DA ENTREVISTA: ____/____/201__	DE. ____/____/____
BLOCO A – GERAL	
A1. Sexo (<i>observado pelo entrevistador</i>) (1) Masculino (2) Feminino (9) IGN	A1. ____
A2. Qual a sua idade? ____ anos	A2. ____
A3. Qual a sua data de nascimento? ____/____/19____	A3. ____/____/____
A4. Qual o seu estado civil? (1) Casado/Companheiro (2) Solteiro (3) Separado/Divorciado (4) Viúvo (9) IGN	A4. ____

A5. A sua cor ou raça é (<i>autorreferida</i>): (1) Branca (2) Parda (3) Preta (4) Amarela (5) Indígena (9)IGN	A5. __
A6. Qual é a sua cidade de residência? (1) Rio Grande (2) São José do Norte (9)IGN	A6. __
BLOCO B – SOCIOECONÔMICO	
<i>Agora vamos falar sobre algumas características suas e de sua casa.</i>	
B1. Até que série ou ano o(a) sr.(a) estudou? __ __ anos completos estudados	B1. __ __
B2. Quantas pessoas moram na sua casa? __ __ pessoas	B2. __ __
B3. Somando a sua renda com a renda das pessoas que moram com você, quanto é, aproximadamente, a renda familiar mensal? (0) Nenhuma renda (1) Até 1 salário mínimo (até R\$ 998,00) (2) De 1 a 3 salários mínimos (de R\$ 998,01 até R\$ 2.994,00) (3) De 3 a 6 salários mínimos (de R\$ 2.994,01 até R\$ 5.988,00) (4) De 6 a 9 salários mínimos (de R\$ 5.988,01 até R\$ 8.982,00) (5) De 9 a 12 salários mínimos (de R\$ 8.982,01 até R\$ 11.976,00) (6) De 12 a 15 salários mínimos (de R\$ 11.976,01 até R\$ 14.970,00) (7) Mais de 15 salários mínimos (mais de R\$ 14.970,01) (9) IGN	B3. __

BLOCO C – SITUAÇÃO DO VHC	
<i>As próximas perguntas são sobre a sua história do VHC.</i>	
C1. Há quanto tempo o(a) sr(a) foi diagnosticado com Hepatite C? ____ anos ____ meses (99) IGN	C1. ____ meses
C2. Há quanto tempo o(a) sr(a) acha que se contaminou com Hepatite C? ____ anos ____ meses (99) IGN	C2. ____ meses
C3. Como o(a) senhor(a) se contaminou com Hepatite C? <i>(pode assinalar mais de uma alternativa)</i> (1) Uso de drogas injetáveis e/ou inalatórias (2) Uso compartilhado de seringas não-descartáveis (3) Transfusão sanguínea (4) Transmissão sexual (5) Tatuagem (6) Acidente com perfuro-cortante (7) Transmissão inaparente (uso compartilhado de lâmina de barbear e/ou de alicate de unha) (8) Não sabe (9) IGN	C3a. ____ C3b. ____ C3c. ____
C4. Qual o genótipo do vírus da Hepatite C? (1) Um (2) Dois → pular para C6 (3) Três → pular para C6 (4) Quatro → pular para C6 (9) IGN	C4. ____
C5. Qual o subtipo do genótipo da Hepatite C? (1) a (2) b (9) IGN	C5. ____
C6. Qual é o seu grau de fibrose? (1) F0 → pular para C8 (2) F1 → pular para C8 (3) F2 → pular para C8 (4) F3 → pular para C8 (5) F4 (9) IGN → pular para C8	C6. ____

C7. Qual é o Child desse paciente? (*Calcular apenas para F4*) Classificação de Child-Pugh:

FATOR	1 PONTO	2 PONTOS	3 PONTOS
Bilirrubina sérica $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	< 34 (< 2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albumina sérica g/l (g/dl)	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
RNI	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3

(1) A: 5 a 6 pontos

(2) B: 7 a 9 pontos

(3) C: acima de 10 pontos

(9) IGN

C7. ____

C8. Seu grau de fibrose foi determinado por qual método?		C8. __
(1) Biópsia hepática. Data: __ __/ __ __/ __ __ (2) Elastografia. Data: __ __/ __ __/ __ __ (3) FIB4 e/ou APRI (4) Sinais de hepatopatia crônica (9) IGN		
C9. Seu(sua) parceiro(a) sexual tem Hepatite C?		C9. __
(0) Não → pular p/ bloco D (1) Sim (8) Não possui parceiro sexual → pular p/ bloco D (9) IGN → pular p/ bloco D		
C10. Qual é o genótipo do VHC do seu(sua) parceiro(a) sexual?		C10. __
(1) 1 (2) 2 → pular p/ bloco D (3) 3 → pular p/ bloco D (4) 4 → pular p/ bloco D (9) IGN		
C11. Qual é o subtipo do VHC do seu parceiro sexual? (1) a (2) b (9) IGN		C11. __
BLOCO D – COMPLICAÇÕES DA HEPATITE C		
<i>As próximas perguntas são sobre algumas complicações da hepatite C.</i>		
D1. O(a) sr.(a) tem cirrose? (1) Sim (0) Não → pular para D3 (9) IGN → pular para D3		D1. __
D2. O(a) sr.(a) tem ou já teve algum dos problemas abaixo? <i>(pode assinalar mais de uma alternativa)</i>		D2a. __
(1) Ascite (2) Hipertensão portal (3) Varizes esofágicas		D2b. __
(4) Esplenomegalia (5) Encefalopatia hepática		D2c. __
(6) Hemorragia digestiva alta (7) Resultado de exame com sinais de hepatopatia crônica		D2d. __
(8) Não apresenta nenhum dos problemas (9) IGN		D2e. __
D3. O(a) sr(a) tem Esteatose Hepática?		D3. __
(1) Sim (0) Não → pular para D6 (9) IGN → pular para D6		

D4. O diagnóstico da Esteatose Hepática do(a) sr(a) foi feito por ultrassonografia? (1) Sim (0) Não → pular para D6 (9) IGN → pular para D6	D4. __
D5. Qual foi o resultado da ultrassonografia? (1) Esteatose hepática leve (2) Esteatose hepática moderada (3) Esteatose hepática grave (9) IGN	D5. __
D6. O(a) sr.(a) tem algum dos problemas abaixo? <i>(pode assinalar mais de uma alternativa)</i> (1) Dislipidemia (2) Insuficiência renal (3) Hipotireoidismo (4) Hepatocarcinoma (8) Não apresenta nenhum dos problemas (9) IGN	D6a. __ D6b. __ D6c. __ D6d. __
D7. O(a) sr(a) tem pressão alta / hipertensão? (0) Não (1) Sim (9) IGN	D7. __
D8. Faz uso de algum dos medicamentos abaixo? (1) β-bloqueador não-seletivo (Propranolol, Carvedilol, Nadolol, Timolol, Pindolol, Sotalol) (2) β-bloqueador seletivo (Atenolol, Bisoprolol, Labetalol, Metoprolol, Nebivolol) (8) Não se aplica (9) IGN	D8. __
D9. O(a) sr(a) tem diabetes ou nível alto de açúcar do sangue? (1) Sim (0) Não → pular para D11 (9) IGN → pular para D11	D9. __
D10. Faz uso de algum medicamento para controlar o diabetes? (0) Não (1) Sim (9) IGN	D10. __

D11. Algum parente de 1º grau tem diabetes ou açúcar alto no sangue?		D11. __
(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
BLOCO E – PRÉ-TRATAMENTO		
<i>As próximas perguntas são sobre o seus exames laboratoriais e realização da medida antropométrica.</i>		
Data da entrevista nesta etapa: __/__/__		
E1. Qual foi o valor da carga viral da Hepatite C ANTES do tratamento?		E1. __.____.____
____ UI/mL	Data: __/__/__ (999999999) IGN	—
E2. Qual valor da Glicemia de Jejum ANTES do tratamento? ____ (999) IGN		E2. ____
E3. Qual é o valor da Glicemia 2h pós-prandial ANTES do tratamento? ____ (999) IGN		E3. ____
E4. Qual valor da Hemoglobina glicosilada ANTES do tratamento? ____ . ____ (99.9) IGN		E4. ____ . ____
E5. Qual é o valor da Insulina de jejum ANTES do tratamento? ____ . ____ (99.99) IGN		E5. ____ . ____
E6. Qual valor das Plaquetas ANTES do tratamento? ____ mil (999) IGN		E6. ____
E7. Qual valor da Albumina ANTES do tratamento? ____ . ____ (9.9) IGN		E7. ____ . ____

E8a. Qual o valor de TGO ANTES do tratamento? ____ (999) IGN E8b. Valor de referência do laboratório (<i>anotar o valor máximo</i>): ____ (99) IGN	E8a. ____ E8b. ____
E9a. Qual é o valor de TGP ANTES do tratamento? ____ (999) IGN E9b. Valor de referência do laboratório (<i>anotar o valor máximo</i>): ____ (99) IGN	E9a. ____ E9b. ____
E10. Qual é o valor de RNI ANTES do tratamento? ____ . ____ (9.99) IGN	E10. ____ . ____
E11. Qual é o valor de bilirrubina total ANTES do tratamento? ____ . ____ (99.99) IGN	E11. ____ . ____
E12. Qual é o valor de colesterol total ANTES do tratamento? ____ (999) IGN	E12. ____
E13. Qual é o valor de LDL ANTES do tratamento? ____ . ____ (999) I GN	E13. ____
E14. Qual é o valor de HDL ANTES do tratamento? ____ (99) IGN	E14. ____
E15. Qual é o valor de triglicerídeos ANTES do tratamento? ____ (999) IGN	E15. ____
E16. Qual é o valor de fosfatase alcalina ANTES do tratamento? ____ (999) IGN	E16. ____
E17. Qual é o valor de gama GT ANTES do tratamento? ____ (999) IGN	E17. ____

E18. Medidas antropométricas ANTES do tratamento. E18a. Altura: __ . __ __ m E18b. Peso: __ __ __ . __ kg E18c. Circunferência abdominal: __ __ __. __ cm		E18a. __ . __ __ E18b. __ __ __ . __ E18c. __ __ __. __
BLOCO F– TRATAMENTO		
<i>As próximas perguntas são sobre seu tratamento.</i>		
Data da entrevista nesta etapa: __ __/ __ __/ __ __		
F1. O sr(a) já realizou algum tratamento anterior ao tratamento atual? (1) Naïve (<i>1º tratamento</i>) (2) Experimentado (<i>já tratou alguma vez antes</i>) (9) IGN		F1. __
No tratamento atual, usou qual(is) medicação(ões)? () Sofosbuvir () Sofosbuvir + Daclatasvir () Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina () 3D (Veruprevir/Ritonavir, Ombitasvir e Dasabuvir) () 3D + Ribavirina () Sofosbuvir + Simeprevir () Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina () Epclusa (Sofosbuvir e Velpatasvir) () Harvoni (Ledipasvir e Sofosbuvir) () IGN		
F2. Qual foi o tempo de tratamento?		F2. __

(1) 12 semanas	(2) 24 semanas	(9) IGN	
Período do tratamento: Data início: __/__/__ Data de término: __/__/__			
BLOCO G – PÓS-TRATAMENTO			
<i>As próximas perguntas são sobre o seus exames laboratoriais e realização da medida antropométrica.</i>			
Data da entrevista nesta etapa: __/__/__			
G1. Qual foi o valor da carga viral da Hepatite C no PÓS-TRATAMENTO ? Data: __/__/__		G1.	__ . __ __
__ UI/mL (000000000) Indetectável (999999999) IGN		__ . __ __	
G2. Qual valor da Glicemia de Jejum no PÓS-TRATAMENTO ? __ __ __ (999) IGN		G2.	__ __ __
G3. Qual é o valor da Glicemia 2h pós-prandial no PÓS-TRATAMENTO ? __ __ __ (999) IGN		G3.	__ __ __
G4. Qual valor da Hemoglobina glicosilada no PÓS-TRATAMENTO ? __ __ . __ (99.9) IGN		G4.	__ __ . __
G5. Qual é o valor da Insulina de jejum no PÓS-TRATAMENTO ? __ __ . __ __ (9999) IGN		G5.	__ __ . __ __
G6. Qual valor das Plaquetas no PÓS-TRATAMENTO ? __ __ __ mil (999) IGN		G6.	__ __ __
G7. Qual valor da Albumina no PÓS-TRATAMENTO ? __ . __ (9.9) IGN		G7.	__ . __

G8a. Qual o valor de TGO no PÓS-TRATAMENTO ? __ __ __ (999) IGN G8b. Valor de referência do laboratório (<i>anotar o valor máximo</i>): __ __ (99) IGN	G8a. __ __ __ G8b. __ __
G9a. Qual é o valor de TGP no PÓS-TRATAMENTO ? __ __ __ (999) IGN G9b. Valor de referência do laboratório (<i>anotar o valor máximo</i>): __ __ (99) IGN	G9a. __ __ __ G9b. __ __
G10. Qual é o valor de RNI no PÓS-TRATAMENTO ? __ . __ __ (9.99) IGN	G10. __ . __ __
G11. Qual é o valor de bilirrubina total no PÓS-TRATAMENTO ? __ __ . __ __ (99.99) IGN	G11. __ __ . __ __
G12. Medidas antropométricas no PÓS-TRATAMENTO . G12a. Peso: __ __ __ . __ kg cm G12b. Circunferência abdominal: __ __ __ . __	G12a. __ __ __ . __ G12b. __ __ __ . __
G13. Qual foi a resposta ao tratamento? (1) Não respondedor (2) Negativação inicial (9) IGN	G13. __
BLOCO H – A PARTIR DE TRÊS MESES APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO	
<i>As próximas perguntas são sobre o seus exames laboratoriais e realização da medida antropométrica.</i>	
Data da entrevista nesta etapa: __ __ / __ __ / __ __	
H1. Qual foi a resposta ao tratamento do VHC após 3 meses do término do tratamento ? (1) Recidivante → pular para fim (2) Resposta virológica sustentada (9) IGN	H1. __

H2. Qual valor da Glicemia de Jejum após 3 meses do término do tratamento? ____ (999) IGN	H2. ____
H3. Qual é a Glicemia 2h pós-prandial após 3 meses do término do tratamento? ____ (999) IGN	H3. ____
H4. Qual é a Hemoglobina glicosilada após 3 meses do término do tratamento? ____ . ____ (99.9) IGN	H4. ____ . ____
H5. Qual é a Insulina de jejum após 3 meses do término do tratamento? ____ . ____ (99.99) IGN	H5. ____ . ____
H6. Qual valor das Plaquetas após 3 meses do término do tratamento? ____ mil (999) IGN	H6. ____
H7. Qual valor da Albumina após 3 meses do término do tratamento? ____ . ____ (9.9) IGN	H7. ____ . ____
H8a. Qual o valor de TGO após 3 meses do término do tratamento? ____ (999) IGN H8b. Valor de referência do laboratório (<i>anotar o valor máximo</i>): ____ (99) IGN	H8a. ____ H8b. ____
H9a. Qual é o valor de TGP após 3 meses do término do tratamento? ____ (999) IGN H9b. Valor de referência do laboratório (<i>anotar o valor máximo</i>): ____ (99) IGN	H9a. ____ H9b. ____
H10. Qual é o valor de RNI após 3 meses do término do tratamento? ____ . ____ (9.99) IGN	H10. ____ . ____
H11. Qual é a bilirrubina total após 3 meses do término do tratamento? ____ . ____ (99.99) IGN	H11. ____ . ____

H12. Qual é o colesterol total após 3 meses do término do tratamento? ____ (999) IGN	H12. ____
H13. Qual é o valor de LDL após 3 meses do término do tratamento? _____. ____ (999) IGN	H13. ____
H14. Qual é o valor de HDL após 3 meses do término do tratamento? ____ (99) IGN	H14. ____
H15. Qual é o valor de triglicerídeos após 3 meses do término do tratamento? ____ (999) IGN	H15. ____
H16. Qual é a fosfatase alcalina após 3 meses do término do tratamento? ____ (999) IGN	H16. ____
H17. Qual é o valor de gama GT após 3 meses do término do tratamento? ____ (999) IGN	H17. ____
H18. Medidas antropométricas após 3 meses do término do tratamento. H18a. Peso: ____ . ____ kg cm H18b. Circunferência abdominal: ____ . ____	H18a. ____ H18b. ____ . ____

MUITO OBRIGADO PELA SUA PACIÊNCIA E COLABORAÇÃO!