



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**

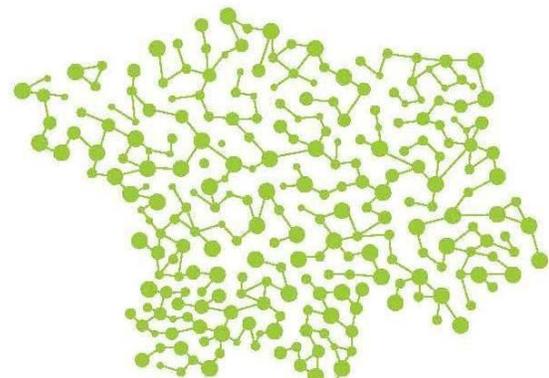


**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM O VÍRUS
DA HEPATITE C**

ALEX BEZERRA DA SILVA MACIEL

MANAUS

2019



ALEX BEZERRA DA SILVA MACIEL

**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM O VÍRUS
DA HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, para obtenção do grau de *Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas*

Orientador (a): **Prof^a** Dra. Marilu Barbieri Victória

Co-orientador (a): **Prof** Dr. Flamir da Silva Victória

Co-orientador (a): **Prof^a** Dra. Maria Paula Gomes Mourão

MANAUS

2019

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

M152a Maciel, Alex Bezerra da Silva
Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com o vírus da Hepatite C / Alex Bezerra da Silva Maciel.
Manaus : [s.n], 2019.
59 f.: il., color.; 3 cm.

Dissertação - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL. MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2019.
Inclui bibliografia
Orientador: Victoria, Marilu Barbieri
Coorientador: Victoria, Flamir da Silva

1. Hepatite C. 2. Doença cardiovascular. 3. Escore ASCVD. I. Victoria, Marilu Barbieri (Orient.). II. Victoria, Flamir da Silva (Coorient.). III. Universidade do Estado do Amazonas. IV. Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com o vírus da Hepatite C

FOLHA DE JULGAMENTO**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM
VÍRUS DA HEPATITE C****ALEX BEZERRA DA SILVA MACIEL**

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

Presidente

Membro

Membro

DEDICATÓRIA

*A todos os paciente do ambulatório
de Hepatologia da Fundação de Medicina Tropical*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, princípio, meio e fim de todas as coisas, que sem ele este estudo não seria possível;

Aos meus familiares e meus pais, sobretudo, Maria do Socorro Bezerra Silva e Moyses Maciel de Oliveira por todo carinho, compreensão e incentivo pelos meus estudos, que em todos os momentos souberam me ajudar e a me colocar no rumo certo;

Aos meus orientadores, Marilu Barbieri Victória, Flamir da Silva Victória e Maria Paula Gomes Mourão por terem acreditado em mim desde o início e se colocado à disposição sempre que necessário para me orientar, por sua amizade, seus conselhos e infinito aprendizado em pesquisa dedicado neste tempo de mestrado;

Aos colaboradores deste estudo, Daniel Barros de Castro, Andrea Monteiro Tarragô, Gabriela Ferreira Zanette e Maria Luiza Gazzana, que ajudaram e construtivamente para a realização desta pesquisa.

À Universidade do Estado do Amazonas pelo excelente programa de mestrado em Doenças Tropicais;

À Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado pela estrutura física e profissional concedida;

A CAPES pelo financiamento da bolsa de pesquisa

Ao programa de Pós Graduação em Medicina Tropical pela excelente formação em pesquisa científica, sobretudo ao seu quadro docente em especial, ao Prof^a Dr.Wuelton Marcelo Monteiro e a Prof^a Dra.Maria das Graças Barbosa Guerra pelo exímio conhecimento em áreas primordiais de epidemiologia e metodologia científica;

Aos meus amigos de pós-graduação que levo pra vida toda, pelo imenso apoio e incentivo nos dias difíceis;

Às funcionárias da secretaria do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Sra Maria da Conceição Tufic e Altariza Monteiro, por sempre estarem disponíveis em ajudar com nossos problemas e dúvidas;

A todos os pacientes do ambulatório de Hepatite Virais da Fundação de Medicina Tropical, que colaboraram para esta pesquisa cedendo seus dados e materiais biológicos.

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

A dissertação foi desenvolvida integralmente no serviço ambulatorial da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os exames diagnósticos são oferecidos gratuitamente para população pelo Ministério da Saúde.

RESUMO

A Hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular sendo responsável por infectar cronicamente cerca de 71 milhões de pessoas em todo o mundo. Este estudo teve como objetivo avaliar o risco cardiovascular antes e após o tratamento em uma população de pacientes com o vírus da Hepatite C atendidos no ambulatório da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado - FMT-HVD, no período de janeiro de 2011 a janeiro de 2017. Um total de 143 pacientes foram incluídos neste estudo, todos os pacientes chegaram ao serviço de saúde por demanda espontânea ou referenciada e posteriormente, foram alocados em três grupos de acordo com o tratamento oferecido, todos sem tratamento prévio (NAIVES). Grupo 1, com pacientes tratados com Peg-interferon 2-alfa + ribavirina (n=41); grupo 2 tratados com Peg-interferon 2-alfa + Ribavirina + Boceprevir ou Telaprevir (n = 38); grupo 3 tratados com DAAs e associações (n = 64). A análise do ASCVD mostrou diferenças significativas entre os grupos um e três, o risco cardiovascular médio nos dois tempos de seguimento foi ($6,20 \pm 1,4$ e $6,69 \pm 1,4$) no grupo um, e ($10,5 \pm 1,1$ e $10,6 \pm 1,0$) ($p = 0,001$) no grupo três. A análise lipídica foi mais expressiva no grupo tratado com antivirais de ação direta, e o colesterol sérico aumentou após 24 semanas de tratamento completo ($154,5 \pm 4$ a $179,6 \pm 6$ mg/dl, $p = 0,005$). O HDL-C aumentou consideravelmente entre o início e após 24 semanas, de ($38,6 \pm 1$ a $45,2 \pm 1$ mg/dl, $p = 0,001$). Nosso estudo mostrou que não houve diferenças no risco cardiovascular entre os três grupos de pacientes incluídos após avaliação, comparando o início e 24 semanas de fim do tratamento utilizando o escore ASCVD. Contudo houve diferenças na média do risco cardiovascular entre os pacientes em tratamento com PR no (Grupo 1) e o tratamento a base de DAAs no (Grupo 3); ($p > 0,01$). Foi evidenciado que os pacientes tratados com IP+PR (Grupo 2) e DAAs (Grupo 3) apresentaram maiores perfis de Colesterol sérico e HDL alterado em comparação com o Grupo 1 que receberam terapia de Peg-interferon 2^a + Ribavirina. Observamos também neste estudo, que os pacientes do Grupo 2 (IP +PR), estavam mais descompensados hepaticamente com valores alterados no teste Fib-4 ($>3,25$) em comparação aos pacientes dos Grupos 1 e 3. Quando utilizado o teste eLIFT ambos os grupos mostraram níveis moderado e avançado de fibrose hepática com valores > 8 pontos no escore.

Palavras-chave: Hepatite C, doença cardiovascular, escore ASCVD

ABSTRACT

Hepatitis C is one of the leading causes of chronic liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma being responsible for chronically infecting about 71 million people around the world. This study aimed to evaluate the cardiovascular risk before and after treatment in a population of patients with the hepatitis C virus treated at the outpatient clinic of the Tropical Medicine Foundation Doctor Heitor Vieira Dourado-FMT-HVD, in the period of January 2011 to January 2017. A total of 143 patients were included in this study, all patients arrived at the health service through spontaneous or referenced demand. Subsequently, they were allocated into three groups according to the treatment offered, all without previous treatment (NAIVES). Group one – alpha Peg-interferon 2a/Ribavirin; group two – alpha Peg-interferon 2a/Ribavirin and Boceprevir or Telaprevir; group three - direct acting antivirals. The analysis of the ASCVD showed significant differences between groups one and three, the mean cardiovascular risk in the two follow-up times was (6.20 ± 1.4 and 6.69 ± 1.4) in group one, and (10.5 ± 1.1 and 10.6 ± 1.0) ($p = 0.01$) in group three. Lipid analysis was more expressive in the group treated with direct acting antivirals, and serum cholesterol increased after 24 weeks of treatment complete (154.5 ± 4 to 179.6 ± 6 mg/dl, $p = 0.005$). HDL-C increased considerably between and beginning and after 24 weeks, from (38.6 ± 1 to 45.2 ± 1 mg/dl, $p = 0.001$). We have showed that there were no differences in cardiovascular risk between the three groups of patients included after evaluation, comparing the beginning and 24 weeks of end of treatment using the ASCVD score. However, there were differences in the mean cardiovascular risk among patients under treatment with PR in (Group 1) and treatment based on DAAs (group 3). It was evidenced that patients treated with IP + PR (Group 2) and DAAs (Group 3) had higher serum cholesterol and HDL altered profiles compared to group 1 who received Peg-interferon 2 + ribavirin therapy. We also observed in this study that the Patients in Group 2 (IP + PR), were more decompensated hepatically with altered values in the Fib-4 test (> 3.25) compared to patients in groups 1 and 3. When the eLIFT test was used both groups showed moderate and advanced levels of hepatic fibrosis with values of > 8 points in the score.

Key Words: Hepatitis C, cardiovascular disease, ASCVD score

RESUMO LEIGO

A Hepatite C é uma doença que atinge principalmente o fígado, é transmitida principalmente por meio de relações sexuais sem proteção e objetos perfurocortantes contaminados, como alicates de unha e seringas. Atualmente existem mais de 71 milhões de pessoas vivendo com ela no mundo todo. A hepatite C também pode afetar outros órgãos e sistemas, como o coração e seu sistema cardiovascular principalmente. Nesse sentido, nós buscamos avaliar neste estudo o risco cardiovascular antes e após o tratamento, dos pacientes com hepatite C atendidos na Fundação de Medicina Tropical. Este estudo foi realizado na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado entre os anos 2011 e 2017, os pacientes realizaram exames para verificar o nível de açúcar no sangue chamado de glicemia, enzimas, lipídios e dados pessoais. Assim, dessa forma, foi possível avaliar o risco cardiovascular através deles. Foram selecionados para este estudo 143 pacientes que foram divididos em três grupos. No Grupo 1 estavam os pacientes tratados com os medicamento (PegInterferon-2a + Ribavirina); no Grupo 2 os pacientes tratados com (PegInterferon-2a + Ribavirina + Telaprevir ou Boceprevir) e no Grupo 3 os pacientes tratado com Sofosbuvir e associações (Daclatasvir ou Simeprevir). Com este estudo, portanto observamos que não houve aumento de risco cardiovascular nos pacientes com Hepatite C entre inicio após fim do tratamento. Entretanto observamos que os pacientes que eram do grupo 2 e 3 tiveram maiores níveis de Colesterol Total e HDL em comparação com os pacientes do grupo 1, assim eles teriam mais chances de desenvolver doenças cardíacas. O estudo também observou que os pacientes do grupo 2 estavam com o fígado em piores condições clinicamente em comparação com o grupo 1 e 3.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Seção A: Estrutura geral do Vírus da Hepatite C, Seção B: Organização genômica das proteínas estruturais e não-estruturais do vírus.....2
- Figura 2.** Incidência da infecção pelo HCV na população em 2015.....3
- Figura 3.** Mecanismos envolvidos na patogênese das infecções associadas ao HCV resistência insulínica, diabetes tipo 2 e morbidade cardiovascular.....10
- Figura 4.** Fluxograma de atividades da pesquisa.....19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estimativa de prevalência na população mundial no ano de 2015.....4

LISTA DE ABREVIATURAS, SIMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
ANOVA	Análise de variância
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
BOC	Boceprevir
CEP	Comitê de ética e pesquisa
ELIFT	Easy liver fibrosis test
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
DCV	Doença cardiovascular
DAA	Direct-acting antiviral
FDA	Food and Drug Administration
GGT	Gama glutamil transferase
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HCV	Hepatitis C Virus
Anti-HCV	Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite C
HDL	High Density Lipoproteins
INF	Interferon
LDL	Low Density Lipoproteins
METAVIR	Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis
mm/hg	Milímetros de mercúrio
mg/dl	Miligramas por decilitro
ml/min	Mililitros por minuto
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica

PCR	Polymerase chain reaction
Peg-INF	Pegylated interferon
RNA	Ribonucleic acid
RVS	Resposta viral sustentada
RBV	Ribavirina
SUS	Sistema Único de Saúde
SINAN	Sistema Nacional de Notificações
SOF	Sofosbuvir
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
TVR	Telaprevir
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
HCV-RNA	Ácido Ribonucleico do Vírus da Hepatite C
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
FRS	Framingham Risk Score
DAC	Disease Arterial Cardiac
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
FMT	Fundação de Medicina Tropical

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Estruturas do Vírus da Hepatite C	1
1.2 Epidemiologia do HCV	3
1.3 Manifestações hepáticas e extra-hepáticas	6
1.4 Manifestações cardiovasculares.....	8
1.5 Evolução histórica do tratamento	15
1.6 Relevância	18
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo Geral	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
3 MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1 Considerações éticas	20
4 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	21
5. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS	43
6. CONCLUSÃO	43
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
8. ANEXOS E APÊNDICES	50
8.1 Procedimentos Operacionais Padrão utilizados na Dissertação	50
8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE	56
8.3 Parecer Consubstanciado do CEP	59
8.4 Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD).....	60

1 INTRODUÇÃO

1.1 Estruturas do Vírus da Hepatite C

A Hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular sendo responsável por infectar cronicamente cerca de 71 milhões de pessoas em todo o mundo ⁽¹⁾.

O Vírus da Hepatite C (HCV) foi identificado pela primeira vez no ano de 1989 por Choo e colaboradores, e sua transmissão se dá principalmente por via parenteral, relações sexuais sem uso de preservativo, uso de drogas intravenosas, tatuagens, piercings e por profissões que envolvam um risco de contaminação por materiais biológicos infectados ⁽¹⁾.

O HCV pertence ao gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviridae*, e possui no seu interior um material genético de 9,5kb constituído de Ácido ribonucleico (RNA) de fita simples e positiva com 30 a 60nm de diâmetro ⁽²⁾. O tempo de incubação do vírus C varia bastante, geralmente se dá entre 1 a 13 meses, porém é mais comum aos 8 meses. Após a contaminação, o marcador mais importante é a determinação do RNA-HCV, já que os anticorpos surgem apenas 4 a 20 semanas após a infecção ⁽³⁾.

O genoma viral possui cerca de 9.400 nucleotídeos, com uma única fase de leitura aberta, que codifica uma poliproteína de pouco mais de 3.000 aminoácidos, contendo uma região estrutural e não-estrutural. A região estrutural localiza-se na porção aminoterminal, codificando a proteína core (p22), e as glicoproteínas E1 (gp35) e E2 (gp70), que constituem o envelope viral ⁽⁴⁾.

As proteínas da região não estrutural são divididas em sete tipos diferentes: NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B (Figura 1) ⁽⁵⁾. A proteína NS3 tem funções específica na estrutura do vírus, de protease e helicase, esta por sua vez é determinante no processo de descondensação da fita de RNA durante a replicação viral ⁽⁶⁾. A região proteica NS5A possui uma sequência de nucleotídeos particular e está possivelmente ligada a uma sensibilidade do vírus à terapia com interferon ⁽⁶⁾.

A determinação do genótipo após o diagnóstico positivo é necessário, pois o tratamento com os antivirais é diretamente proporcional ao tipo de genótipo do indivíduo, assim, cada genótipo possui um esquema terapêutico pré-definido em protocolos de saúde da rede do SUS ⁽⁷⁾.

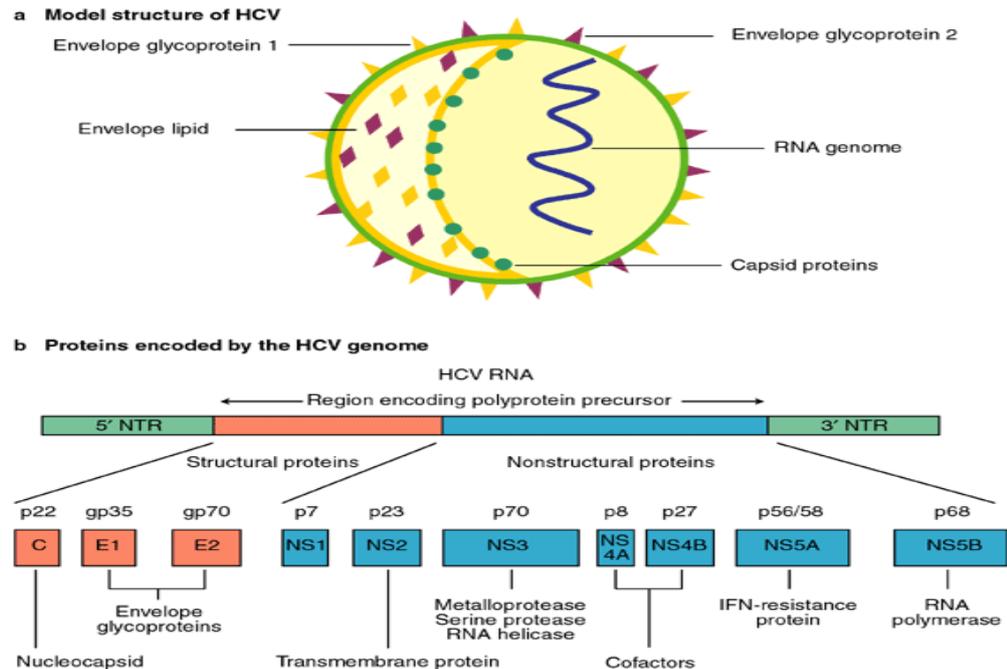


Figura 1. Seção A: Estrutura geral do Vírus da Hepatite C, Seção B: Organização genômica das proteínas estruturais e não-estruturais do vírus C

Fonte: adaptada de Parvaiz, et al 2011⁽⁷⁾

Os mecanismos responsáveis pela persistência da infecção pelo vírus C, ainda não foram completamente elucidados. Devido à existência de *quasiespecie* há uma grande capacidade de mutação do vírus que torna constante a intensa resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro. Dessa forma, aproximadamente 85% dos pacientes infectados pelo vírus evoluem para a forma crônica da doença⁽³⁾.

Em geral, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda o rastreio por exame diagnóstico, para as pessoas que pertencem a um grupo de risco. Entre os principais fatores de risco estão: histórico de uso de seringas, ter feito transfusão de sangue antes de 1992 ou um paciente crônico submetido à hemodiálise. No Brasil, até o ano de 1992 não era obrigatório o teste diagnóstico para HCV em doadores de sangue, sendo disponibilizado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) a partir de 1993⁽³⁾. Devido ao fato de que a infecção aguda pelo HCV é geralmente assintomática, poucas pessoas são diagnosticadas durante a fase aguda, assim o diagnóstico da Hepatite C é feito por meio de testes rápidos para rastreamento de anticorpos virais, que permite a detecção do Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite C (Anti-HCV) no soro ou sangue total. Desde os anos 90 o teste Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) é utilizado rotineiramente para detecção de anticorpos contra o vírus. Se o teste for positivo

para anticorpos anti-HCV, um novo teste de Polymerase Chain Reaction (PCR) em tempo real é necessário para confirmar a infecção ^(3,8).

1.2 Epidemiologia do HCV

De acordo com dados do Hepatitis Reports publicado em 2017 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2015 cerca de 71 milhões de pessoas viviam com Hepatite C crônica no mundo, sendo mais de 1,75 milhões de novas infecções em 2015 ⁽⁹⁾. Em 2015 a incidência média global esteve em 23.7 casos por 100.000 habitantes, enquanto que em algumas regiões do globo essa taxa se manteve aumentada como no Oeste do Mediterrâneo (62.5 por 100.000), Europa (61.8 por 100.000) e África 31 casos por 100 mil habitantes⁽⁹⁾. Mesmo em áreas do mundo onde a incidência foi baixa em 2015, pode haver um aumento na transmissão a qualquer momento. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, a taxa de infecção pelo HCV duplicou entre 2010 e 2014 depois de muitos anos de redução⁽⁹⁾.

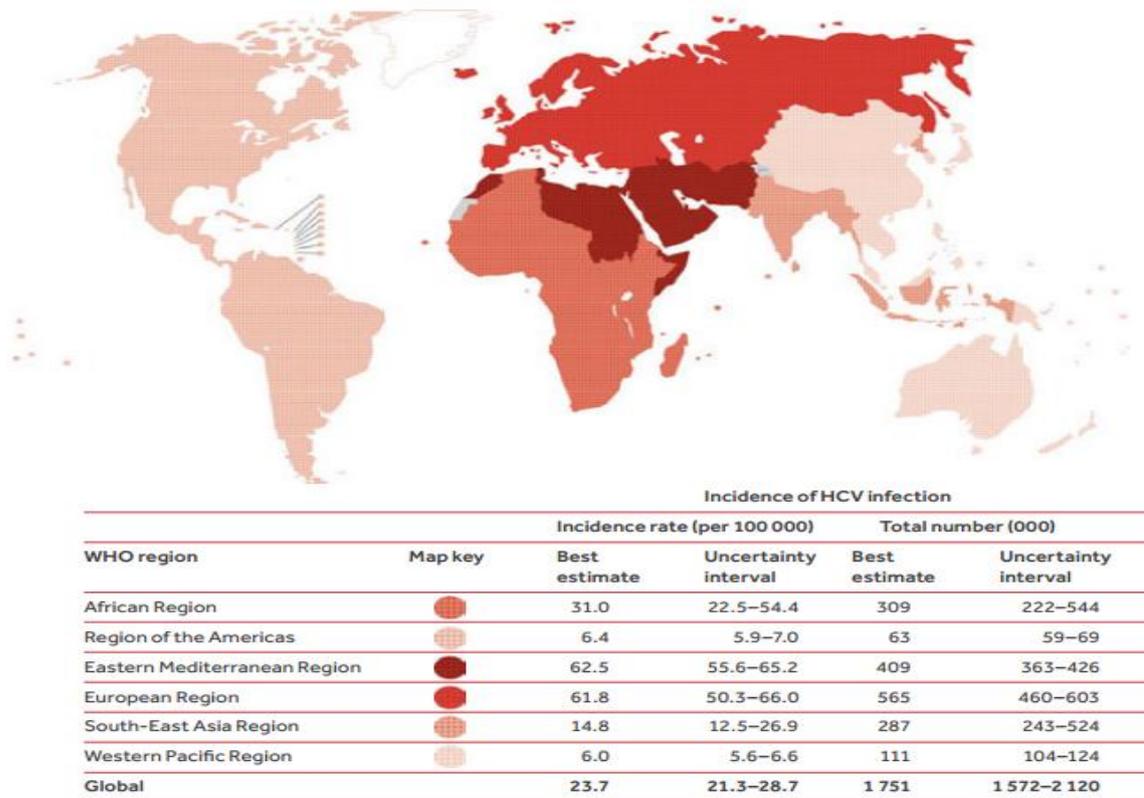


Figura 2. Incidência da infecção pelo HCV na população em 2015
Fonte: adaptado de OMS, 2017⁽⁹⁾.

A prevalência do HCV comparado com a infecção pelo vírus B é menor, entretanto, essa infecção é mais distribuída pelo globo, com uma taxa alta em vários países de continentes diferentes⁽⁹⁾. Nos EUA a taxa de prevalência do HCV esteve mais presente na faixa etária de 30 a 49 anos, e as faixas a < 20 e >50 foram as que apresentaram menor prevalência na população; esse padrão também se observa em alguns países da Europa e da Oceania, como a Austrália⁽¹⁰⁾.

Tabela 1. Estimativa de prevalência na população mundial no ano de 2015
Fonte: Adaptado de OMS, 2017⁽⁹⁾.

	Estimativa de prevalência do HCV (%)			Estimativa do número de pessoas vivendo com HCV (milhões)		
	Intervalo de Incerteza			Intervalo de Incerteza		
Regiões Mundiais	Melhor	Menor	Maior	Melhor	Menor	Maior
África	1.0	0.7	1.6	11	7	16
Américas	0.7	0.6	0.8	7	6	8
Leste do Mediterrâneo	2.3	1.9	2.4	15	13	15
Europa	1.5	1.2	1.5	14	11	14
Sudeste Ásia	0.5	0.4	0.9	10	8	18
Pacífico Oeste	0.7	0.6	0.8	14	10	15
Total	1.0	0.8	1.1	71	62	79

Na região das Américas, a taxa de prevalência da infecção é considerada uma das mais baixas, com uma estimativa de 0.7% com um intervalo entre 0.6 a 0.8%, não sendo possível afirmar com exatidão devido a muitos casos crônicos não notificados⁽⁹⁾. No Brasil, as principais formas de transmissão da doença logo após os primeiros relatos da doença eram o uso de drogas injetáveis, transfusões de sangue, hemodiálise e outros procedimentos médicos invasivos, especialmente até o início da década de 90⁽¹¹⁾.

Entre os anos de 2002 a 2009, a região Sudeste apresentou a maior taxa de incidência com 9,1 casos por 100 mil habitantes, e a partir de 2010, foi a região Sul que passou a liderar essa estatística com 10,1 casos. Em 2015, a taxa de detecção

da região Sul foi de 15,2 casos para cada 100 mil habitantes, seguida pelo Sudeste (8,1), Norte (3,5), Centro-Oeste 1,9 e a região Nordeste 1,2 casos por 100 mil habitantes⁽¹¹⁾. Em 2017 a região norte apresentou uma taxa de incidência de 6,3 casos, com a cidade de Manaus-AM apresentando uma taxa de 12 casos por 100 mil habitantes em 2017.

Em relação aos casos confirmados de hepatite C desde 1999, cerca de 106.000 casos, ou seja, 58,8% ocorreram entre homens e 41,5% entre mulheres (71 mil casos). Entretanto, mesmo que esse número seja considerado maior, observa-se que essa proporção vem se alterando ao longo dos anos⁽¹²⁾.

De 2007 a 2016 foram notificados ao todo cerca de 150 mil casos, desses, aproximadamente 9,8% desses pacientes apresentavam o Human Immunodeficiency Virus (HIV) como co-infecção. Contudo, houve uma significativa redução nesse acometimento, que em 2007 representavam 14,4% dos casos de Hepatite C e, em 2016, passaram a representar 9,3% das co-infecções⁽¹²⁾.

Ao todo são sete milhões de pessoas vivendo com Hepatite C nas Américas; no Brasil, por exemplo, entre os anos de 1999 e 2016 foram notificados 319.751 casos de pacientes que apresentaram ao menos um dos marcadores reagentes para doença: o anti-HCV ou Ácido Ribonucleico do Virus da Hepatite C (HCV-RNA), todos notificados pelo Sistema Nacional de Notificações (SINAN); já com ambos os marcadores reagentes, foram ao todo (155.032 casos), sendo 64,1% observados no Sudeste, 24,5% no Sul, 5,5% no Nordeste, 3,3% no Centro-Oeste e 2,5% no Norte⁽¹²⁾.

De 2000 a 2015, foram 25.080 óbitos associados à hepatite C; desses, 54,2% tiveram essa infecção como causa básica; 57,0% registrados no Sudeste, 23,5% no Sul, 10,7% no Nordeste, 4,7% no Norte e 4,2% no Centro-Oeste⁽¹²⁾. A diferença entre o número de óbitos por hepatite C segundo sexo é de aproximadamente 50,0% a mais de casos em homens do que entre as mulheres⁽¹²⁾.

Em um estudo de distribuição geográficas com doadores de sangue verificou-se que as maiores taxas de prevalência foram observadas na região norte com 2,12%, seguido das regiões centro-oeste, nordeste e sudestes que

apresentaram resultados intermediários de (1,04%), (1,19%) e (1,43%) respectivamente⁽¹³⁾.

O genótipo viral é expresso a partir de um sequenciamento de cadeia de nucleotídeos e seguido por uma composição da árvore genética⁽⁶⁾. O vírus C apresenta grande variedade de genótipos divididos de 1 a 8⁽¹⁴⁾, e subtipos divididos em letras, sendo os mais comuns no mundo os genótipos 1 e 2, no Brasil os principais são 1a, 1b, 2a, 2b e 3, sendo os do tipo 1 mais prevalentes sobre o tipo 2⁽⁴⁾. A grande diversidade de genótipos do vírus pode influenciar na resposta a terapia medicamentosa⁽⁴⁾.

Acredita-se que o genótipo 3 fora introduzido nos Estados Unidos e no Reino Unido na década de 60, com o aumento do consumo de drogas. Estudos realizados com pacientes da França e Itália mostram um aumento da prevalência do genótipo 3a e declínio do 1b⁽¹⁵⁾, já em Portugal há uma predominância do genótipo 1b, seguido pelos genótipos 1a e 2⁽¹⁶⁾.

Em um grande estudo de prevalência, com amostras de 1995 ao ano 2000, o Genótipo 1 foi mais prevalente em todas as regiões; na Região Norte, teve uma taxa de 74,1%, seguido por 66,7% no Nordeste, 66,4% no Sudeste, 57,0% no Centro-Oeste e 51,7% no Sul; o genótipo 2 foi mais prevalente na região do centro-oeste (11,4%). A frequência do genótipo 3 foi maior na região sul (43,2%, $p = 0.001$). Os genótipos 4 e 5 na população estudada foram raros, e todos os casos eram da região Sudeste, correspondendo a 0,3 e 0,2%⁽¹⁷⁾. Em um estudo realizado no Amazonas para caracterizar os genótipos em uma unidade de referência do estado, foi identificada uma maior prevalência do genótipo 1, seguida do genótipo 3 e 2⁽⁴⁾, contudo um estudo de caso recente relatou um indivíduo infectado portador de genótipo 4, apesar de não ser frequente na população brasileira e pouco relatado no estado do Amazonas⁽¹⁸⁾.

1.3 Manifestações hepáticas e extra-hepáticas

A hepatite C é raramente diagnosticada na fase aguda, devido a grande maioria das infecções serem assintomáticas em torno de 60-70% ou acompanhadas de sintomas muitas vezes inespecíficos, como astenia, dor abdominal ou mal-estar, sendo confundida na maioria das vezes com um resfriado ou gripe. Em 20 a 30% dos casos pode haver náuseas, mal-estar e icterícia. A evolução clínica da hepatite

C pode ser dividida em quatro períodos: período de incubação; fase pré-ictérica; fase ictérica e convalescença⁽¹⁹⁾.

Na fase pré-ictérica os sintomas não são comuns, e geralmente incluem fadiga, sensação de mal-estar, náuseas, anorexia, e às vezes vômitos com leve desconforto no hipocôndrio direito⁽¹⁹⁾.

Na fase ictérica há o aparecimento de icterícia e colúria, neste período a pesquisa do HCV-RNA é positiva em quase todos os testes e em muitos, a pesquisa de anticorpos anti-HCV é positiva⁽²⁰⁾.

O período de convalescença inicia-se com a clarificação ou desaparecimento da icterícia e a diminuição dos sintomas. A maioria dos doentes cronicamente infectados têm transaminases elevadas, indicando doença hepática ativa. Os restantes cerca de 30 a 40% têm transaminases normais⁽²¹⁾

Aproximadamente 50% dos doentes têm doença hepática fugaz, que é caracterizada por um aumento leve das transaminases, às vezes com padrão variante. Geralmente os pacientes não têm queixas ou somente relatam sintomas leves e inespecíficos. A biopsia do tecido hepático mostra lesões necroinflamatórias ligeiras e fibrose ligeira ou ausente⁽²²⁾

A progressão da lesão hepática, da hepatite crônica para o estágio de cirrose, pode ainda relacionar-se a fatores do hospedeiro, ou seja, idade, sexo, alcoolismo ou presença de outros vírus⁽³⁾. A crioglobulinemia é uma vasculite de pequenos vasos sanguíneos e tem como órgão alvo a pele, as articulações, os rins e o sistema nervoso periférico. O HCV é causa de cerca de 80% dos casos de crioglobulinemia, com sintomas variando de leve até graves, como glomerulonefrite e vasculite generalizada^(23,24).

A artralgia é relatada entre 40 a 80% dos pacientes com infecção pelo HCV. Os pacientes apresentam dores simétricas, envolvendo principalmente a articulação das mãos e joelhos, não causando deformações⁽²³⁾. Algumas anormalidades imuno-biológicas também são vistos com frequência incluindo crioglobulinas mistas (60-90%), anticorpos antinucleares (20-40%), anticardiolipina (15%), antitireoidianos (12%) e anti-músculo liso (7%)⁽²⁵⁾.

A glomerulonefrite tipo I é a forma mais comum de doença renal associada à infecção pelo vírus C. A característica da glomerulonefrite é confirmada por grandes infiltrados de células brancas, principalmente

monócitos com contornos duplos da membrana basal, trombos intraluminais grandes, amorfos e eosinofílicos⁽²⁴⁾.

A condição neurocognitiva dos pacientes com infecção pelo vírus C não se relacionam diretamente com a gravidade da doença hepática. A presença de alteração cognitiva pode ser expressa devido a uma ampla variedade de condições médicas e psiquiátricas, depressão, fadiga e abuso de substâncias terapêuticas⁽²⁶⁾.

Pacientes com o HCV também podem evoluir para Diabetes tipo II, devido a uma frequente resistência a insulina⁽²⁴⁾. Diversos estudos mostraram um papel direto do vírus em alterar o metabolismo da glicose, levando á resistência da insulina causando diabetes, especialmente com vírus do genótipo 3⁽²⁷⁾. Na indução da resistência a insulina a proteína nuclear do HCV é fundamental. A via PI3K/Akt, cuja fosforilação é prejudicada após a estimulação da insulina é importante para a inibição do processo de gliconeogênese no fígado⁽²⁷⁾.

Alguns estudos iniciais desvendaram que a presença de HCV-RNA estava mais fortemente relacionada ao Linfoma não-Hodking extranodal. O vírus C pode ter um papel oncogênico importante por meio da infecção, e desregulação de células B, uma vez que o vírus é linfotrópico. Contudo, apenas um pequeno subconjunto das células neoplásicas nos Linfomas não-Hodking ligado ao virus abriga o genoma viral ou proteínas, enquanto essas são frequentemente encontradas nas células estromais circundantes das células cancerígenas⁽²⁸⁾.

1.4 Manifestações cardiovasculares

A Aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial e os mecanismos pelos quais o HCV pode induzir ou facilitar o seu desenvolvimento não são totalmente compreendidos. As doenças cardiovasculares ateroscleróticas continuam a representar um grande problema de saúde pública nos países desenvolvidos, representando um terço de todas as mortes no mundo⁽²⁹⁾.

O processo patológico subjacente é a aterosclerose, um distúrbio inflamatório crônico de progressão lenta da parede das artérias, caracterizado pela formação, progressão e desestabilização da placa aterosclerótica responsável por síndromes agudas, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. A Aterosclerose desenvolve-se em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre. A agressão ao endotélio vascular se dá por diversos fatores de risco como: dislipidemia, hipertensão arterial,

diabetes mellitus ou tabagismo. Como consequência disso, a disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da camada íntima às lipoproteínas plasmáticas, o que estimula a sua retenção no espaço subendotelial. A aterosclerose tipicamente começa com disfunção endotelial, e se caracteriza por um aumento da produção de ânion superóxido e redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, seguida por oxidação e acúmulo de Low density lipoprotein (LDL) ⁽³⁰⁾.

A inflamação e o estresse oxidativo desempenham um papel conectado e mutuamente potencializador para acelerar a formação e a progressão da placa aterosclerótica. Logo após a oxidação do LDL, ocorre uma produção aumentada de moléculas de adesão na superfície vascular, resultando na migração e infiltração de células inflamatórias na parede vascular. Os monócitos e linfócitos, por sua vez, produzem quimiocinas, interleucinas, e proteases, colaborando para o processo inflamatório e aumento do risco de doenças cardiovasculares. Assim, vários mecanismos pró-aterogênicos são ativados, incluindo migração e adesão de leucócitos, proliferação de células musculares lisas vasculares, bem como adesão e agregação de plaquetas, tornando a placa aterosclerótica instável⁽³⁰⁾.

Os mecanismos pelos quais o vírus C pode induzir ou facilitar o desenvolvimento da aterosclerose ainda não estão totalmente elucidados. Contudo, foi hipotetizado que mecanismos diretos e indiretos possam estar envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose através do aumento dos níveis de quimiocinas e citocinas pró-aterogênicas⁽³⁰⁾

Demonstrou-se que o HCV vive e se replica dentro das placas carotídeas⁽³¹⁾ apoiando a hipótese de que o HCV desempenha um papel pró-aterogênico direto ao induzir a inflamação arterial, provavelmente via citocina pró-inflamatória interleucina 1 β . Além do mais, as proteínas estruturais e não estruturais do vírus desempenham um importante papel no início e na manutenção da inflamação crônica podendo gerar estresse oxidativo, que desencadeia o processo da aterogênese⁽³¹⁾. De fato, a proteína core do vírus C e outras proteínas não estruturais, como NS5B e NS5A, aumentam os níveis de IL-6 e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e ativam receptores toll-like associados à citocinas pró-inflamatórias, sugerindo que a inflamação pode ser um mediador entre a infecção pelo HCV e aterosclerose⁽³⁰⁾.

O vírus C promove desbalanceamento de células T “*helper*” Th1/Th2 perturbando o equilíbrio entre a imunidade celular, promovida e mantida pela interleucina IL-2, TNF- α e interferon- γ ; e a imunidade humoral sustentada pela IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10⁽³²⁾. Foram relatados também que em pacientes não obesos, não diabéticos e infectados pelo HCV, níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α) e uma maior proporção de citocinas pró-inflamatórias / anti-inflamatórias (TNF- α / IL-10 e IL-6 / IL-10) em relação a um grupo controle. Em comparação com indivíduos negativos para o HCV, os doentes com infecção crônica pelo HCV demonstraram níveis mais elevados de TNF- α que estão associados a um aumento do risco de insuficiência cardíaca e morte⁽³³⁾.

A infecção pelo HCV também pode estar associada a um aumento dos níveis de endotoxemia, que promove uma forte reação inflamatória via *TNF- α* e receptores *toll-like*, ambos capazes de induzir uma reação inflamatória acentuada. A liberação de citocinas inflamatórias induzida pelo vírus C pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares por meio de alguns mecanismos facilitadores como: geração de estresse oxidativo, resistência à insulina, síntese aprimorada de metaloproteinase de matriz-9, expressão de anticorpos anti-endotélio e moléculas de adesão intracelular conforme figura 3 abaixo⁽³⁴⁾.

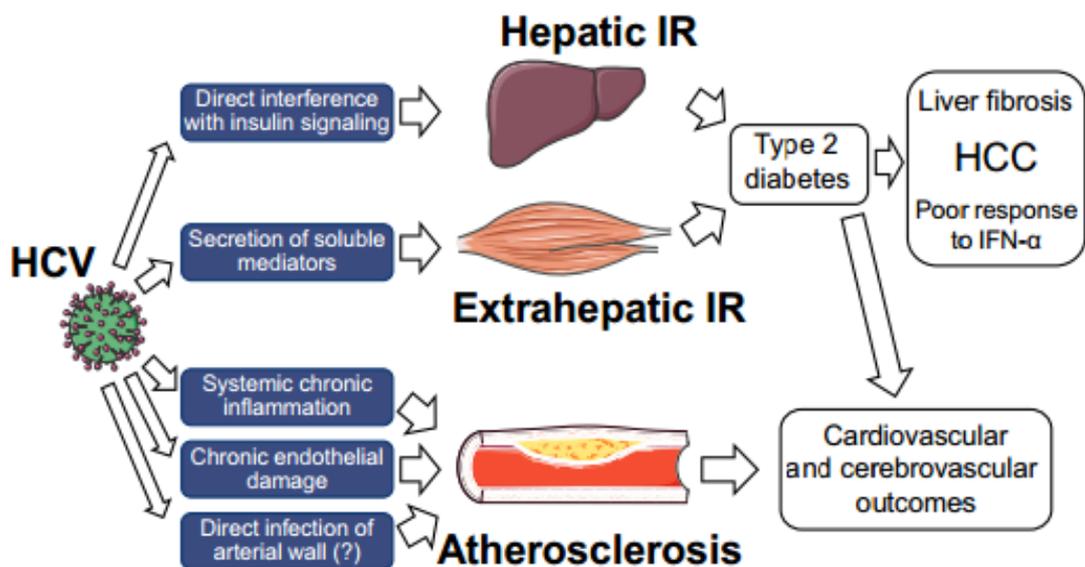


Figura 3. Mecanismos envolvidos na patogênese das infecções associadas ao HCV resistência insulínica, diabetes tipo 2 e morbidade cardiovascular.

Fonte: Adaptado de Negro, 2014⁽³⁵⁾

As lipoproteínas de baixa densidade são utilizadas pelo vírus C como um fator a mais para a sua replicação e infecção dos hepatócitos. Pesquisas recentes sobre o ciclo de vida do HCV demonstraram uma forte interação entre o vírus e os lipídios intracelulares, sugerindo que os lipídios do hospedeiro desempenham um papel importante na replicação viral^(10,36).

Uma proporção de partículas virais da hepatite C circulantes é complexada com lipoproteínas ricas em triacilgliceróis, conhecidas como lipoviropartículas. Dessa forma os lípidos do hospedeiro parecem desempenhar um papel importante na circulação do vírus da hepatite C e na entrada dos hepatócitos⁽³⁷⁾.

Estudos como de Meissner et al 2015 que avaliou o perfil lipídico sérico na infecção crônica pelo VHC relatou reduções significativas no colesterol total e no LDL enquanto alguns relataram uma diminuição no HDL. Contudo, uma diminuição nos níveis de triglicerídeos séricos na infecção crônica pelo HCV permanece não elucidado completamente⁽³⁸⁾. Entretanto, a mudança no metabolismo do colesterol durante a terapia baseada em Interferon (IFN) não é facilmente definida devido ao fato do estado nutricional do paciente piora condicionado por efeitos colaterais da terapia, assim, influenciando severamente os níveis de lipídios séricos⁽³⁹⁾.

Uma vez que vírus tenham entrado nos hepatócitos, sua replicação é novamente dependente das interações lipídicas do hospedeiro. A formação de novas partículas virais requer ligação viral tanto para uma membrana fosfolipídica do retículo endoplasmático como para uma membrana associada ao retículo endoplasmático⁽⁴⁰⁾. A vantagem funcional da associação de virions com lipoproteínas do hospedeiro não foi completamente elucidada, embora evidências sugiram que a utilização de componentes de lipoproteína possa mediar a ligação a receptores de lipoproteínas e obscurecer partículas virais circulantes do reconhecimento de imunoglobulinas, permitindo assim que o vírus escape da vigilância imunológica⁽⁴¹⁾

O tratamento da infecção crônica pelo HCV é agora possível com regimes livres de interferon compostos por Direct-acting antiviral (DAA) que inibem diretamente as proteínas virais. Avanços acentuados no tratamento com esses medicamentos livres de IFN na infecção pelo HCV em indivíduos

co-infectados pelo vírus HIV também foram relatados⁽⁴²⁾ Contudo, é difícil ainda avaliar os efeitos da terapia com DAAs sobre a aterogênese após a Resposta Viral Sustentada (RVS). É importante ressaltar que, além do efeito sobre o metabolismo da glicemia e lipídios, o tratamento com DAAs pode afetar a aterogênese por outros meios também não completamente elucidados, possuindo alguns estudos somente que buscaram demonstrar este efeito como o estudo de Petta, et al 2018 onde o alcance da RVS após o tratamento DAA melhorou diretamente a aterosclerose⁽⁴³⁾.

Os novos medicamentos de ação direta, de forma geral, ocasionam menor número de efeitos adversos; contudo, eles não estão isentos de não ocorrer. Assim, todos os medicamentos utilizados no tratamento da hepatite C podem ocasionar o aparecimento de efeitos adversos. Logo, é obrigatório o acompanhamento rigoroso de todos os pacientes em tratamento, para monitorar o surgimento desses eventos⁽¹¹⁾.

Outra vertente atual é a hipótese de que os próprios tratamentos a base de DAAs possuem alguma cardiotoxicidade. Isso foi verificado no estudo de Mazzitelli, et al 2018 quando verificou a fração de ejeção ventricular antes e após regimes baseados em sofosbuvir, sugerindo em seus resultados uma possível influência do tratamento⁽⁴⁴⁾.

Ahmad e colaboradores em 2015 buscaram relatar possíveis eventos adversos cardiovasculares em pacientes incluídos na parte B do estudo do BMS-986094, um análogo nucleotídeo inibidor da polimerase 5B. (n=34) pacientes foram incluídos, (n=20) receberam 200mg de BMS-986094 com Daclatasvir (n= 14) ou Ribavirina (n = 6), 9 receberam 100mg de BMS-986094 com DCV (n = 4) ou RBV (n= 5) e 5 receberam 50 mg de BMS-986094 com Daclatasvir e Ribavirina. 14 pacientes (39%) tratados apresentaram evidências de disfunção cardíaca, definida pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) <50%, sendo 6 com disfunção grave⁽⁴⁵⁾.

Em uma coorte italiana realizada por Gitto e colaboradores em 2018, buscou-se avaliar as mudanças no perfil lipídico de pacientes com HCV após tratamento com DAAs. Foram incluídos 100 pacientes acompanhados por 24 semanas, o colesterol total aumentou de 102 ± 29 para 116 ± 35 ($p < 0,001$); o LDL aumentou de 80 ± 26 para 102 ± 34 ($p < 0,001$)⁽⁴⁶⁾.

Uma coorte multicêntrica alemã de Mauss et al em 2017 buscou avaliar a influência do tratamento antiviral do HCV nos níveis lipídicos dos pacientes. Após o

tratamento houve um aumento significativo no nível de colesterol total para qualquer esquema de DAA sem IFN que se manteve. A proporção de pacientes com lipoproteína de baixa densidade >100mg/dl na linha de base era de 27,1% e após 12 semanas de pós-tratamento aumentou para 58,3%. A média do colesterol total foi de 163mg/dl em pacientes tratados com DAAs e aumentou gradativamente durante as semanas de tratamento por uma média de +19mg/dl (semana 4); +21mg/dl (semana 8); +19mg/dl (semana 12) e +17mg/dl (semana 24), ($p < 0,001$)⁽⁴⁷⁾

Em um estudo de Townsend et al em 2016 para avaliar os níveis de Lipídios em pacientes tratados com DAAs comparados com paciente tratados com esquemas semelhantes, utilizou amostras de soro de 90 indivíduos infectados cronicamente pelo HCV foi independente do tipo de terapia do HCV, e é provavelmente reflexo da resposta do hospedeiro à supressão do HCV⁽⁴⁸⁾.

O HCV tem sido associado também com cardiomiopatias, mas a relação causal ainda não foi demonstrada. As terapias precedentes das baseadas em interferon não foram toleradas na maior parte pelos pacientes com a insuficiência cardíaca avançada e tiveram a eficácia limitada da eliminação do vírus. Por outro lado, é bem sabido que a infecção pelo HCV provoca frequentemente doença sistêmica que afeta um largo espectro de órgãos. A cardiomiopatia hipertrófica geralmente é causada por mutações genéticas que causam a hipertrofia do músculo do coração. As pessoas com essa doença também apresentam um colocação anormal das células do músculo cardíaco, condição conhecida como desordem fibromuscular, que pode contribuir para a arritmia em algumas pessoas⁽⁴⁹⁾.

Embora não tenha havido nenhuma evidência direta sugerindo qualquer significância da infecção viral na patogênese da cardiomiopatia hipertrófica, a hipertrofia septal assimétrica já foi demonstrada em um paciente com miocardite. Em um estudo de 2017 de Poller⁽⁵⁰⁾ e colaboradores foi realizada uma pesquisa de série de casos de caráter retrospectivo de pacientes positivos para HCV, admitidos no hospital com suspeita de cardiopatia. Foram diagnosticados com doença cardíaca coronariana, valvular ou hipertensiva 70/146 (47,9%) desses pacientes. Entre os outros, 36/76 (47,4%) apresentavam doença miocárdica: hipertrofia do VE (32,9%) / VD

(13,2%), Disfunção do Ventrículo Direito (VD) (13,2%) / dilatação (6,6%), disfunção diastólica grave (7,9%), hipertensão pulmonar (22,4%).

Um caso de miocardiopatia dilatada também foi relatado em um estudo de Zhao et al 2014⁽⁵¹⁾ que apresentou uma paciente de 41 anos de idade, portadora de HCV, na qual o Peg IFN- α induziu a cardiomiopatia dilatada e hipotireoidismo. A radiografia de tórax mostrou uma silhueta cardíaca aumentada e globular com congestão pulmonar. O exame de ecocardiograma mostrou diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo com fração de ejeção de 32% e encurtamento fracional de 15%.

Em pessoas infectadas pelo HCV, tem sido cada vez mais reconhecido que ferramentas modificadas de previsão de risco podem ser necessárias para a avaliação ótima do risco de Doença arterial aterosclerótica.

O Framingham Risk Score (FRS) é um escore global de risco amplamente utilizado para o risco de Disease Aterial Cardiac (DAC) em 10 anos, com as Doença Cardiovasculares sendo atualmente a principal causa de morte no mundo, uma melhor compreensão do risco de doença pode ajudar a adaptar as intervenções e os esforços de prevenção em pacientes infectados pelo HCV⁽⁵²⁾.

O escore Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) desenvolvido pela Associação Americana do Coração é um excelente método desenvolvido para esse propósito, em comparação a outros como o escore de Framingham, pois possibilita a utilização de variáveis contínuas para hipertensão arterial e concentração de lipídios, além de possuir co-variáveis para melhor precisão do risco⁽⁵³⁾.

Outro ponto a se levar em consideração são os fatores de risco cardiovasculares presentes nos pacientes. Devido aos seus mais variados conjuntos como hipertensão arterial, diabetes mellitus e tabagismo, cada paciente podem desenvolver um determinado risco de acordo com sua situação de presença de um ou mais fatores diante do Escore ASCVD.

A hipertensão arterial sistêmica caracteriza-se pela elevação sustentada dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mm/Hg e pressão arterial diastólica (PAD) 90 mm/Hg. Tem relação forte e independente com eventos fatais e não fatais, tais como: morte súbita, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e doença renal crônica. Assim, representa um dos maiores e mais importantes fatores de risco cardiovascular, além da sua direta associação com a mortalidade e morbidade cardiovascular e renal, é

uma doença de alta prevalência e apresenta baixas taxas de controle apesar dos mais variados anti-hipertensivos disponíveis na rede do SUS⁽⁵⁴⁾

Em relação à diabetes mellitus, o vírus da Hepatite C deve promover por si própria resistência à insulina principalmente por uma produção aumentada de TNF- α . Esta citocina fosforila os resíduos serina dos receptores de substrato 2 e 1 da insulina aumentando sua em um substrato supressor das citocinas (SOCS-3). Todas as alterações da sinalização intracelular da insulina bloqueariam a transativação dos receptores GLUT 4 não permitindo a captação da glicose pela célula⁽⁵⁵⁾

O tabagismo é um dos principais fatores de risco cardiovascular conhecidos, hoje 25% da população adulta no mundo é fumante (47,5% homens; 10,3% mulheres). A cada tragada, o tabagista inala mais de 4700 substâncias além da nicotina, monóxido de carbono, alcaloides do alcatrão, aldeídos e metais pesados, muito deles responsáveis por causar câncer. O cigarro é um dos maiores agressores do endotélio vascular, sua ação interfere com a produção de uma substância protetora conhecida como óxido nítrico e faz como que as artérias fiquem mais vulneráveis ao acúmulo de gordura. Há ainda uma interferência no mecanismo de contração e relaxamento do músculo, o que resulta numa maior dificuldade para o sangue circular⁽⁵⁴⁾.

1.5 Evolução histórica do tratamento

Durante a década de 90 quando a epidemia da hepatite c estava em crescimento, houve a aprovação do primeiro fármaco para o seu tratamento: o Interferon (IFN). O Interferon significou um grande avanço para a doença, pois não havia nenhuma droga para o tratamento disponível na época⁽²⁹⁾ Mesmo assim, o seu uso, sendo uma citocina com ampla e inespecífica ação antiviral, não atingiu as expectativas terapêuticas para o sucesso da cura, com pouca tolerabilidade e segurança.⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾

As RVS dos pacientes infectados pelo genótipo 1 tratados com IFN em monoterapia, primeiro esquema terapêutico disponibilizado, não era superior a 20,0%. Em 1998, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso do medicamento ribavirina (RBV) que, associada ao INF, aumentou as taxas de

resposta viral sustentada do genótipo 1 para valores entre de 30 a 40%, este esquema terapêutico foi utilizado de 1998 a 2011⁽³⁶⁾

Alguns estudos apontam que essa combinação apresentava resposta virológica de 70% a 80% para genótipo do tipo 2 e 3. O IFN está relacionado a muitos efeitos adversos como sintomas semelhantes à gripe, desordens hematológicas, depressão e resposta autoimune, além de possuir diversas contraindicações. Da mesma forma, a RBV está associada a eventos não desejados como anemia, teratogênese, rash e hemólise⁽⁵⁷⁾.

Ao final da década de 90, houve o desenvolvimento Pegylated interferon (Peg-IFN) - alfa 2a e 2b alterando a sua farmacocinética, assim os pacientes necessitavam apenas de uma única injeção semanal. Foi desenvolvido através de alterações na estrutura molecular do INF convencional, o que permitiu a indicação de posologia mais simples e esquema duplo seguro⁽⁵⁸⁾.

A grande limitação desses medicamentos seja em relação à eficácia, quanto a segurança, estimulou o desenvolvimento de novos fármacos. Em 2011, foram aprovados dois novos medicamentos de primeira geração DAAs: o Boceprevir (BOC) e Telaprevir (TVR). Sua ação farmacocinética está em proteínas envolvidas na replicação viral (NS3/4A) Porém, as monoterapias de boceprevir e telaprevir não eram satisfatórias para garantir uma RVS, e podem conduzir a uma resistência viral⁽⁵⁵⁾

A disponibilização dos DAA de primeira geração no Brasil, veio através da Portaria nº 20, de 25 de julho de 2012 da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS)⁽⁵⁹⁾.

O Simeprevir foi aprovado em 2013, considerado de segunda geração foi liberado para uso conjunto com Peg-INF e Ribavirina. Contudo, apesar de demonstrar uma boa RVS cerca de 80% para infectados com o genótipo 1b, os que possuíam o genótipo 1a apresentavam uma diminuição da RVS devido a um polimorfismo, que quando presente diminui a RVS para 58%. Dessa forma outros DAAs foram desenvolvidos como o Sofosbuvir (SOF) um inibidor de polimerase e o Daclatasvir (DCV) um inibidor da proteína NS5A ambos aprovados em 2014, tem ação pangênótípica, enquanto que o Simeprevir é mais indicado a pacientes com infecção crônica pelos genótipos 1 ou 4⁽⁵⁹⁾.

Os DAAs de segunda geração estavam disponíveis até junho de 2016 pelo SUS. Com a escassez de recursos, as diretrizes do protocolo do Ministério da Saúde

de 2015 recomendavam a indicação de terapia medicamentosa somente a pessoas cronicamente infectadas pelo vírus C, e que apresentavam fibrose hepática avançada (F3 ou F4) classificados pela escala Metavir, ou pacientes com escore F2, desde que há mais de 3 anos o exame tenha sido realizado⁽⁶⁰⁾. Com a introdução e disponibilização desses novos medicamentos de ação direta pangenotípicos na rede dos SUS, houve redução significativa no tempo de tratamento desses pacientes, com tempo de tratamento variando de 8 semanas até 24 semanas de acordo com o genótipo do paciente e perfil hepático.

Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir com Dasabuvir foram incluídos em uma combinação tripla de DAAs aprovada em 2015 para o tratamento da infecção crônica por HCV. O regime é baseado em um inibidor da protease serina NS3/4A potenciado pelo Ritonavir, um inibidor da proteína NS5A e Dasabuvir, um inibidor da polimerase não nucleosídeo NS5B⁽⁶⁰⁾.

Há no ano de 2018, a incorporação de novas terapias para Hepatite C pelo SUS para genótipo 1 e 4, que inclui os medicamentos inibidores de NS5A: Elbasvir, aprovado em janeiro de 2016 pela FDA, Grazoprevir e Ledispavir, estes possuem mesma eficácia comparada a outros da mesma classe, porém, provocam menos efeitos adversos. Em 2019 o Ministério da Saúde atualizou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite C, incluindo dois novos esquemas terapêuticos pangenotípicos: Glecaprevir/Pibrentasvir e Velpatasvir/Sofosbuvir, ambos com o uso recém-aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁽⁶¹⁾.

Com a evolução da medicina e o desenvolvimento de fármacos mais potentes, efetivos e seguros em relação aos que haviam disponíveis durante os anos 2000, ainda há importantes desafios relacionados à hepatite C, como o de diagnosticar aqueles pacientes que têm o vírus, porém desconhecem sua situação. Contudo, sabe-se que a chance de cura é mais provável em estágios menos avançados de fibrose hepática, assim como complicações como a cirrose hepática⁽⁶¹⁾.

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. De forma geral, a efetividade terapêutica, mensurada pela RVS, é absolutamente comparável entre todos

os esquemas propostos, quando se avaliam situações clínicas semelhantes. Essa condição de similaridade permite que a análise da oferta dos esquemas terapêuticos no SUS seja baseada em uma análise de custo-minimização, ou seja, priorização das alternativas que implicam um menor impacto financeiro ao sistema, sem deixar de garantir o acesso a terapias seguras e eficazes às pessoas com hepatite C. Tal estratégia proporciona a ampliação do acesso ao tratamento medicamentoso a todos os pacientes infectados pelo HCV, sendo fundamental para o sucesso do Plano para Eliminação da Hepatite C no Brasil como problema de saúde pública até 2030⁽⁶¹⁾.

1.6 Relevância

Dessa forma, este estudo é importante para possibilitar uma maior compreensão em torno dessa questão, de como a Hepatite C pode estar influenciando o risco cardiovascular desses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o risco cardiovascular antes e após o tratamento em uma população de pacientes com o vírus da Hepatite C atendidos no ambulatório de Hepatologia da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT/AM-HVD), no período de janeiro de 2011 a janeiro de 2017.

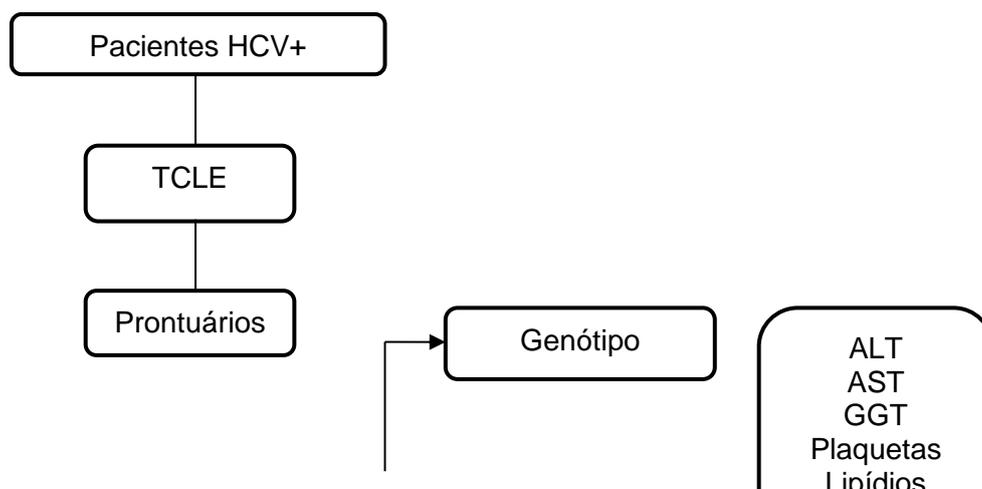
2.2 Objetivos específicos

1. Determinar os aspectos clínicos e demográficos dos pacientes em tratamento para Hepatite C
2. Descrever o perfil funcional hepático por meio do escore Elift, e Fib-4 dos pacientes estudados.

3. Analisar o perfil lipídico dos pacientes com o vírus da hepatite C
4. Correlacionar as diferenças entre os tipos de tratamentos e o risco cardiovascular através do ASCVD

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo descritivo de caráter retrospectivo e abordagem quantitativa de pacientes atendidos na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, dos pacientes infectados pelo HCV no período de janeiro de 2011 a janeiro de 2017. A metodologia do estudo está descrita abaixo na forma de fluxograma e os procedimentos utilizados para a condução da pesquisa estão anexados em formato de POP's.



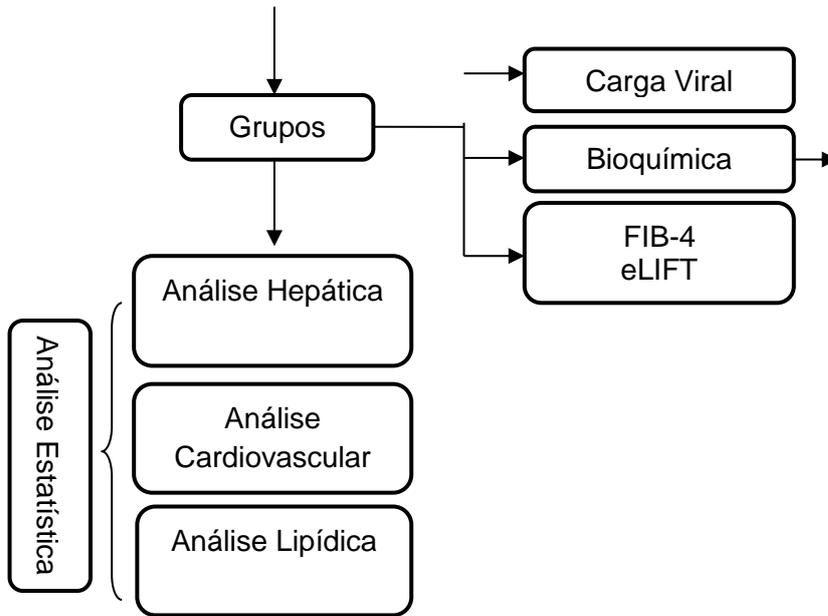


Figura 4. Fluxograma de atividades da pesquisa

3.1 Considerações éticas

Este estudo faz parte de um projeto já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da unidade de recrutamento dos pacientes da FMT sob o número CAAE 44685515.1.0000.0005/2015, sendo conduzido de acordo com este protocolo e respeitando as diretrizes da Declaração de Helsinque e de Boas Práticas Clínicas. Os dados coletados serão confidenciais e de responsabilidade dos investigadores.

4 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

Os resultados e discussão deste estudo foram inseridos em formato de artigo científico na língua inglesa, que está submetido para publicação no periódico da revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

Cardiovascular Risk Assessment Using the ASCVD Algorithm in Patients with Hepatitis C Virus

Cardiovascular Risk Assessment Using ASCVD

ABSTRACT

Introduction: Chronic hepatitis C is a chronic infectious disease caused by the hepatitis C virus, the aim of this study is to evaluate the association between cardiovascular risk before

and after treatment using the ASCVD algorithm. **Methods:** Patients were allocated to one of three treatment groups: group one – alpha Peg-interferon 2a/Ribavirin; group two – alpha Peg-interferon 2a/Ribavirin and Boceprevir or Telaprevir; group three - direct acting antivirals. **Results:** According to the inclusion criteria, a total of 143 patients were enrolled in the study allocated in three groups. The analysis of the ASCVD showed significant differences between groups one and three, the mean cardiovascular risk in the two follow-up times was (6.20 ± 1.4 and 6.69 ± 1.4) in group one, and (10.5 ± 1.1 and 10.6 ± 1.0) ($p = 0.01$) in group three. Lipid analysis was more expressive in the group treated with direct acting antivirals, and serum cholesterol increased after 24 weeks of treatment complete (154.5 ± 4 to 179.6 ± 6 mg/dl, $p = 0.005$). HDL-C increased considerably between and beginning and after 24 weeks, from (38.6 ± 1 to 45.2 ± 1 mg/dl, $p = 0.001$). **Conclusions:** There were no differences in the cardiovascular risk of HCV patients in the 24-week period after treatment initiation, when assessed using the ASCVD algorithm. It was observed that the levels of cholesterols in the bloodstream were elevated in the population with interferon-free treatments.

Key words: Hepatitis C, cardiovascular disease, ASCVD algorithm

INTRODUCTION

Hepatitis C is a chronic infectious disease caused by the Hepatitis C virus (HCV), presenting more than 71 million people currently living with this disease. In 2015, 71 million people lived with chronic hepatitis C in the world, with more than 1,750,000 new infections¹. In that year, the overall average incidence was 23.7 cases per 100,000 inhabitants, while some regions had higher rates, such as in the Western Mediterranean (62.5 cases per 100,000 hab), Europe (61.8 cases per 100,000 hab) and Africa (31 cases per 100,000 hab)¹. In Brazil, the incidence rate of hepatitis C in 2017 was 11.9 cases per 100,000 hab, with 24400 new cases. The South and southeast regions present the highest incidence rates with 12 and 9 cases per 100,000 inhabitants, respectively². Many authors have reported that the development of metabolic syndrome is associated with increased production of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in response to HCV infection³. The process of disease chronification promotes hepatic steatosis, hypocholesterolemia and is intimately linked to the production of viral infective particles through lipoproteins from peripheral lipid metabolism³. The DAA are now

the gold standard for hepatitis C treatment as they act directly on the virus replication protein, while the previous interferon-based treatments act as multifunctional cytokines immunoregulator, thus less specific. However, the use of these new medications raised the suspicion that they could have some impact on cardiovascular risk. Despite the emergence of new treatments, there are few published studies evaluating the impact of these treatments on cardiovascular outcomes⁴. The ASCVD is an excellent method developed for this purpose compared to others as the Framingham score, since it allows the use of continuous variables for arterial hypertension and lipid concentration, besides having covariates for better risk accuracy⁵. Albeit reports of increased cardiovascular risk as one of the extrahepatic manifestations of C virus infection⁶, there are few studies showing the association between chronic HCV infection and increased cardiovascular risk. Thus, the aim of this study is to evaluate the association between cardiovascular risk before and after treatment using the ASCVD algorithm

METHODS

Study area description

This study was conducted at the Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado (FMT/HVD), a reference center for teaching, research and treatment of tropical and infectious diseases in Manaus city, Amazonas state, Brazil.

Study design

This is a retrospective study with a quantitative approach of patients attended at Dr. Heitor Vieira Dourado Tropical Medicine Foundation, infected by HCV from January 2011 to January 2017. The data collection was performed using an electronic medical record Idoctor of Tropical Medicine Foundation, from patients who attended by spontaneous demand and were on treatment for chronic Hepatitis C during the study period.

Patients and methods

Socio-demographic, clinical, laboratory and biomolecular data were collected from all patients after selection, which were recorded in a clinical file. A total of 143 patients were included in this study, all patients arrived at the health service through spontaneous or referenced demand. Subsequently, they were allocated into three groups according to the treatment offered, all without previous treatment (NAIVES). GROUP 1 (PR): patients treated with Peginterferon Alfa 2a + Ribavirin (n = 41); GROUP 2 (IP): treated with Peginterferon Alfa 2a + Ribavirin + IP (Boceprevir / Telaprevir) (n = 38); GROUP 3: Patients treated with direct acting antivirals (DAAs) Sofosbuvir + combinations (Daclatasvir / Simeprevir) (n = 64). The inclusion criteria were as follows: patients with HCV confirmed by RT-PCR, male and female gender and ≥ 18 years old. Patients with pre-existing cardiac disease, chronic renal disease with creatinine clearance < 30 mL / min, pregnant women or those who had incomplete clinical data on electronic medical record or who did not complete treatment were not included. This study was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of patient recruitment unit (FMT-HVD) under the number CAAE 44685515.1.0000.0005 / 2015, and conducted according to this protocol. The guidelines of Helsinki Declaration for good clinical practice were also respected.

Liver profile analysis

Non-invasive tests for liver profile and liver fibrosis investigation using the Fib-4 score and easy Liver Fibrosis Test – eLIFT⁷ for diagnosing advanced fibrosis and cirrhosis in chronic liver disease a sum of points attributed to age, gender, gamma-glutamyl transpeptidase, aspartate transaminase, platelets, and prothrombin time, values greater than > 8 are indicative of moderate or advanced fibrosis

Cardiovascular analysis

For the cardiovascular analysis in the treatment groups, ASCVD Risk Estimator version 3.1 software, produced by the American College of Cardiology, was used according to the publication of ACC /AHA Guideline on Cardiovascular Risk Assessment: an American College of Cardiology Report/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines in 2013. This score was developed to accurately identify the risk of coronary artery disease and atherosclerosis (fatal and nonfatal myocardial infarction, and fatal or nonfatal stroke) development in adults over a 10 years period⁸. Risk identification favors the recommendation of preventive measures such as change in lifestyle and use of prophylactic drugs. The new guidelines of 2013 establish risk factors and signs to be evaluated by this score in patients, Age, gender, race, HDL values, LDL values, total cholesterol values, if they are or no smokers, if they have or no diabetes mellitus, if they have or no arterial hypertension and if they have using medications to control blood pressure, such as statins. This analysis was performed in all patients using this method of cardiovascular risk assessment. Profile measures were performed at two different times, before treatment and 24 weeks post treatment, in all patients in order to determine risk pattern changes⁵.

Lipid profile analysis

For the lipid profile analysis in both groups, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), and triglycerides were quantified. Patients were instructed to fast for 12 hours prior to collection. Blood samples were obtained at the Tropical Medicine Foundation Laboratory at two different moments: before and post-treatment.

Statistical analysis

For results analysis, absolute (n) and relative frequency (%) calculations were performed for categorical variables, as well as some measures of central tendency and dispersion (mean \pm and standard deviation) for continuous variables. For analysis of comparability between groups, chi-square tests and ANOVA were performed for categorical and continuous

variables. Data were presented through frequency tables. Cardiovascular variation analysis between treatment groups was done with ANOVA, of repeated measures, with post-test of *Bonferroni* correction with 95% CI. For stratified lipid and cardiovascular profile analysis, non-parametric Mann-Whitney test, t-Test and Fisher's exact test were performed and *p* values <0.05 were considered significant. The software used in data analyzes was Stata 13.0 version for Windows and *GraphPad Prism* 8.0 Software Inc., La Jolla, CA.

RESULTS

During the study period, three hundred and eighty (380) patients with diagnosis of chronic hepatitis C were selected. According to the inclusion criteria, a total of 143 patients were enrolled in the study. 237 patients (62.3%) were excluded because they did not meet the inclusion criteria. The distribution of the 143 patients by sex, race and clinical features are shown in (**Tab. 1**). Regarding the type of genotype in the patients included. There was a higher prevalence of genotype 1 in group two (PR) (100%), and three (DAA) (70.3%) of the sample. Genotype 2 was more prevalent in group one with (19.5%) of the patients and genotype 3 most prevalent in group one, with 48.7%. Considering the degree of fibrosis according to the FIB-4, the PR group has 31.71% (13), the IP group, 42.11% (16) and, the

DAA group, 39.06% (25) of patients with advanced fibrosis (> 3.25). The analysis of the easy Liver Fibrosis Test – eLIFT, showed that there was no significant difference between the treatment groups for predicting hepatic fibrosis ($p=0.36$). However, the average between the three groups is above the cutoff score > 8 indicating moderate or advanced fibrosis. About the sustain virologic responses, the rates of SVR were PR 68.29%, IP 78.95% and DAA 96.88%, in each treatment group.

Cardiovascular analysis

Overall, there was significant difference in the means of ASCVD between the groups ($p < 0.001$). In the PR group, the mean cardiovascular risk in the two follow-up times was (6.20 ± 1.4 and 6.69 ± 1.4); in the IP group (8.13 ± 1.0 and 9.40 ± 1.2) and in the DAA group (10.5 ± 1.1 and 10.6 ± 1.0) (**Fig. 1**).

In relation to the follow-up time (0 and 24 weeks), no statistically significant differences were observed ($p > 0.5$). In a correlation analysis between the treatment used and the follow-up time (0 and 24 weeks), there was also no significant difference ($p > 0.8$). When analyzing the type of treatment we found differences in relation to cardiovascular risk, the *Bonferroni* correction test was significant with value ($p > 0.01$), for a difference between group one and three. No significant association was found between the influence of HCV viral genotype and cardiovascular risk of patients ($p=0.9$). There was not a significant association ($p=0.08$) for the hypothesis that patients who did sustained viral response could influence in the mean cardiovascular risk after treatment, (6.4 ± 1.2) cardiovascular risk of the negative SVR patients and (10 ± 0.9) cardiovascular risk of the positive SVR.

On categories comparison of the low ($< 7.5\%$) or high risk ($> 7.5\%$ of ASCVD) no statistically significant difference was observed; thus the PR group with low risk $< 7.5\%$ were 30 (73%) before treatment and after, decreased to 29 (71%), and high risk $> 7.5\%$ were 11 (27%) and increased to 12 (29%) at the end of treatment. In group two treated with IP + PR,

the variation before and after treatment did not change remaining in 21 (55%) for a risk < 7.5% and 17 (45%) for a risk > 7.5%. In Group three, treated with DAA, patients with low risk < 7.5% were 31 (48%) before treatment and after increased to 32 (50%), and the high risk > 7.5% were 33 (52%) and decreased to 32 (50%) end of treatment.

Lipid profile analysis

In group one subjects treated with PR therapy (**Fig. 2**). No differences in lipid measurements at baseline or even final treatment were observed between subjects treated with PR. Thus, there were no significant change in the total cholesterol (160.8 ± 5 to 165.9 ± 6 , $p = 0.71$), HDL (41 ± 2 to 40 ± 1 , $p = 0.87$), LDL (77.8 ± 2 to 64.6 ± 2 , $p = 0.83$) and triglycerides (127.7 ± 9 to 122.3 ± 7 , $p = 0.94$).

In group two, patients treated with PR + IP (**Fig. 3**), a total cholesterol significantly increased, and the increase was significant when comparing values before treatment and after treatment (149.1 ± 5 to 171.6 ± 6 mg/dl, $p = 0.01$). Were no observed differences in HDL, LDL and triglycerides measurements at baseline or even final treatment; HDL ranged from (37 ± 2 to 37 ± 1 , $p = 0.76$); LDL (72 ± 1 to 74 ± 2 , $p = 0.69$) and triglycerides (125.6 ± 8 to 133.4 ± 10 , $p = 0.68$).

In DAA group, the total serum cholesterol content increased after the end of treatment (154.5 ± 4 to 179.6 ± 6 mg/dl, $p = 0.005$) (**Fig. 4**). HDL also increased considerably between beginning and after treatment, (38.6 ± 1 to 45.2 ± 1 mg/dl, $p = 0.001$). No sustained differences were observed in lipid measurements of the LDL concentration (77.6 ± 1 to 71.1 ± 1 mg/dl, $p = 0.65$) and triglycerides 112.6 ± 5 to 118.2 ± 6 mg/dl, $p = 0.56$).

DISCUSSION

Although the association between chronic HCV infection and increased cardiovascular risk has not been confirmed, many research studies consider a higher cardiovascular risk as one of

the extrahepatic manifestations of HCV infection⁶. Chronic HCV infection accelerates atherogenesis by direct pathological pathways such as direct inflammation of the endothelial wall, chronic endothelial damage and chronic systemic inflammation, with prolonged release of inflammatory interleukins such as TNF- α , IL-6, IL-8 and IL-10⁶. The association between diabetes mellitus and atherosclerosis increases cardiovascular risk^{9,10,11}. In the present study, it was found that ASCVD score and the impact on stratified risk reduction varied independently if the treatment had interferon or not. The results showed a worsening of cardiovascular risk in patients treated with DAAs compared to patients in Interferon therapy ($p = 0.001$), although this difference is already present before the initiation of treatment. Based on the most prevalent risk factors within the subjects, such as hypertension, smoking, and diabetes mellitus, there was no significant difference between groups for interference in ASCVD analysis. Smoking is an intermediary risk factor for cardiovascular diseases, in addition, the cigarette increases the resistance to antihypertensive drugs, making them work less than expected. Smoking also increases the risk of secondary cardiovascular complications in hypertensive patients and increases the progression of renal insufficiency. In addition, smoking cessation can rapidly decrease the risk of coronary heart disease between 35% and 40%. Antihypertensive drugs were not associated according to most studies, to severe adverse effects, with an exception to the excessive hypotensive effect of the drug⁸. Despite the average age between one group being greater than the other ($p < 0.01$), and this association measure may have positively influenced the cardiovascular risk, especially in the DAA group, because men aged > 55 and women > 65 years have higher cardiovascular risk according to the 7th arterial hypertension, it was possible to perform the analysis, even if age was a relevant limitation⁸. Similar results were found in a retrospective cohort study by Chew et al 2017¹² with 70,490 patients where a history of diabetes and hypertension were present in patients regardless of HCV+ serology. In relation to arterial hypertension and smoking, the

mean remained similar between different treatment groups with similar prevalence results. Although risk factors were conditioned by patient's own assessment, the prevalence of hypertension was 21%, and 31% among smokers. It was lower than a study done by El Sagheer et al 2018¹³ with patients treated on a Sofosbuvir/Simeprevir regimen in which the prevalence of hypertension was 9.8% and 10% for smoking patients. The analysis of the ASCVD risk stratification at high $> 7.5\%$ or low risk $< 7.5\%$ evidenced that there were no significant changes in both groups that could sustain an effect of end of treatment or eradication of HCV in the organism, suggesting that there was no sufficient time for this clinical change. It is possible that the action of the virus could have contributed with a positive variation in the profile of ASCVD, however, our study showed no significant difference between patients who had SVR or not, as a possible influence on cardiovascular risk, ($p > 0.05$), this finding is different from a Meta-analysis with 53,841 patients infected with HCV performed in 2019 by Lapumnuaypol collaborators¹⁴ who showed a significant association between SVR after treatment of HCV and the reduction of the cardiovascular risk diseases in general. Due to the possible interaction of the viral genotype in cardiovascular risk, an analysis is necessary, since group 1 had the highest number of individuals with genotype three, and group two had only genotype 1; no differences was found in a possible increase in the cardiovascular risk of genotypes one (9.0 ± 0.7); two (9.2 ± 3.7) and three (9.1 ± 1.4) ($p = 0.9$). Although our study has not found an association between viral genotype and cardiovascular risk, it is known that HCV genotype 3 is more aggressive and is associated with higher risk of hepatic steatosis and complications extrahepatic. In a study conducted by Pateria et al¹⁵, no significant difference was observed between genotypes one, two and three in relation to HDL values, triglycerides values and HOMA index profiles, since dyslipidemia and diabetes are risk factors for increased cardiovascular risk. This result was similar to the study by Chew et al 2017¹⁶, where the eradication of the virus along with the end of treatment

could reduce its ASCVD score, but not enough to reduce the score of the low-risk stratum (< 7.5%) group. According to previous studies by Adinolfi et al 2012 and 2014^{17,18}, a decrease in the risk score would depend not only on virus eradication itself but also on the presence of risk factors such as smoking, hypertension and diabetes mellitus. Some studies have verified that HCV is related to an increased risk of cardiovascular disease development^{19,20,21,22}. Cardiovascular risk is closely related to patients lipid performance, since it triggers atheroma plaques formation in the artery walls, and therefore contributes to atherosclerosis development²³. Patients in group two, who were submitted to IP treatment had significant changes in serum Cholesterol levels between beginning and end of therapy (149.1 ± 5 to 171.6 ± 6 mg / dl, $p = 0.01$). This change was even greater in the group treated with DAAs, where it was observed in both total cholesterol (154.5 ± 4 to 179.6 ± 6 mg / dl, $p = 0.005$) and HDL levels (38.6 ± 1 to 45.2 ± 1 mg / dl, $p = 0.001$). These results were similarly observed in a recent study by Townsend et al 2016²⁴ with a group of forty-five patients treated with Sofosbuvir/Ledipasvir combination for 12 weeks and co-infected with HIV, where changes in total cholesterol varied from 153 ± 5 to 177 ± 5 mg / dl, $p < 0.0001$ at 12 weeks, and HDL from 47 ± 3 to 52 ± 3 mg / dl, ($p = 0.043$) within 24 weeks of treatment. However, our results differed from another previous study by Meissner et al 2015²⁵ in which fifty-five patients using Sofosbuvir in combination with Ribavirin had changes in LDL profile, ranging significantly from 91 ± 4 to 106.3 ± 5 mg / dl, ($p = 0.018$) at 24 weeks of treatment but the total cholesterol, HDL and triglycerides did not vary significantly, in contrast to our study, where we observed a change in HDL profile. Recently, a study by Ichikawa et al 2019²⁶ used a combination of Sofosbuvir/Daclatasvir and had different results from ours, with a change in the LDL and HDL profile in forty-eight patients. Regarding the possible cardiotoxicity associated with Interferon treatment, even though rarely reported, it was first published in a study by Rechciński et 2007²⁷ that alfa Interferon was found to be most likely to cause

cardiotoxicity in comparison to beta and gamma types²⁵. In 2015, a study by Ahmad and collaborators²⁸ reported the occurrence of cardiac alterations associated with the use of DAAs using the NS5B nucleotide inhibitor of HCV. Similar results were also reported by Mazittelli et al 2018²⁹ where patients under DAAs therapy with sofosbuvir showed an unexpected worsening of left ventricular function, however not clinically significant. The safety profile of sofosbuvir-based treatments needs to be further investigated in order to elucidate this issue. This study had some limitations, such as non-randomization in each treatment group, the low number included of patients and the possible and the possible influence on the cardiovascular risk of some variables such as age, time of use of the drugs and the short follow-up after the end of treatment.

CONCLUSION

Our findings showed that there were no differences in the cardiovascular risk of patients with HCV among 24-weeks of treatment initiation when assessed by the ASCVD algorithm. It is possibly in consequence of the short period that the patients were exposed to the treatment and short follow-up of the medication. Although, our study founded that patients treated with IP + PR (group two) and DAA (group three) had higher levels of serum cholesterol and HDL, which could contribute to the development of cardiovascular diseases, consequently diverging from the previous thought that IFN could be an additional factor associated with the risk of cardiovascular disease. In this study, we found the levels of cholesterols and HDL in the bloodstream were increased in the population with interferon-free treatments.

REFERENCES

1. OMS. Global Hepatitis C reports 2017. OMS. 2017; p.10-13.
2. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais – 2018. Brasil. vol 49 n° 31. 2018; 7-67.
3. Schinoni MI, Oliveira A. Hepatite por vírus C e resistência à insulina. R. Ci. méd. biol., Salvador. 2009; v.8, n.1, p.67-74
4. Adinolfi LE, Rinaldi, L, Nevola R. Chronic hepatitis C, atherosclerosis and cardiovascular disease: What impact of direct-acting antiviral treatments?. World J Gastroenterol. 2018; Nov 7; 24(41): 4617–4621.

5. American Heart Association. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 12 Nov 2013 *Circulation*.2013; 129: S49S73.
6. Drazilova S, Gazda J, Janicko M, Jarcuska P. Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 1-11
7. Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, Anty R, Francque S, Salmon D, et al. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;66 (6):1158-1165.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia, SBC. 7º Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3Supl.3):1-83.
9. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol*. 2014; Nov;61(1 Suppl):S69-78.
10. Ampuero J, Romero-Gómez M. Assessing cardiovascular risk in hepatitis C: An unmet need. *World J Hepatol*. 2015; 7(19): 2214-2219.
11. Barone M, Viggiani MT, Amoruso A, Schiraldi S, Zito A, Devito F. Endothelial Dysfunction Correlates with Liver Fibrosis in Chronic HCV Infection. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;1-7.
12. Chew KW, Bhattacharya D, McGinnis KA. Short Communication: Coronary Heart Disease Risk by Framingham Risk Score in Hepatitis C and HIV/Hepatitis C-Coinfected Persons. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015; 31 (7): 718–722.
13. El Sagheer G, Soliman E, Ahmad A, Hamdy L. Study of changes in lipid profile and insulin resistance in Egyptian patients with chronic hepatitis C genotype 4 in the era of DAAs. *Libyan Journal of Medicine*. 2018; 13 (1):1-7.

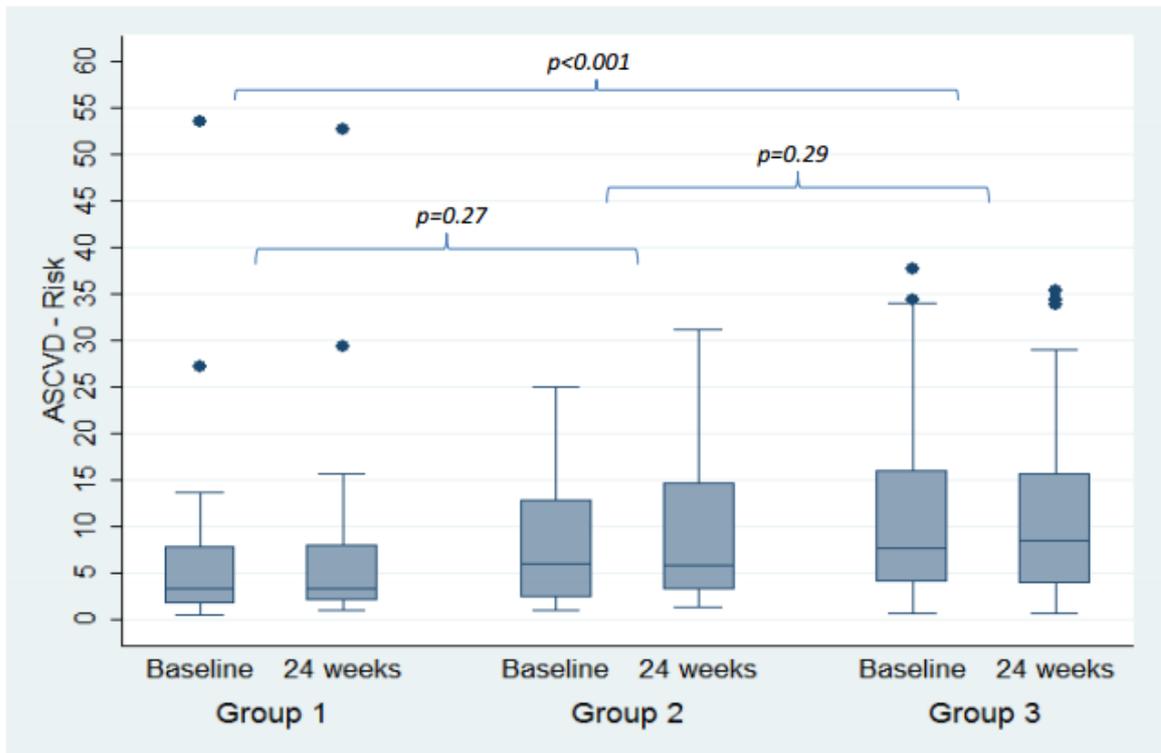
14. Lapumnuaypol K, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Cheungpasitporn W, et al. Impact of hepatitis C sustained viral response on cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Hosp Pract (1995)*. 2019; 25:1-6
15. Pateria P, Jeffrey GP, MacQuillan G, Speers D, Ching H, Chinnaratha MA. The association between chronic hepatitis C infection and cardiovascular risk. *Intern Med J*. 2016; 46(1):63-70.
16. Chew KW, Bhattacharya D, Horwich TB, Yan P, McGinnis KA, Tseng C. Performance of the Pooled Cohort Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score in Hepatitis C Virus-infected Persons. *J Viral Hepat*. 2017; Oct;24(10):814-822.
17. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrera B, Marrone A, Nascimbeni F, Florio A, Loria P. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: Clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13): 3410-3417.
18. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, Riello F, Loria P, Florio A. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 496-502.
19. Younossi ZM, Stepanova M., Nader F. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37 (6): 647–652.
20. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrera B, Marrone A, Nascimbeni F, Florio A, Loria P. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: Clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(13): 3410-3417.
21. Katsi V, Felekos I, Skevofilax S, Aggeli C, Tousoulis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. Cardiovascular disease and hepatitis C virus infection: an irrelevant statement or a hot relationship?. *Cardiol Rev*. 2015; Jan-Feb;23(1):11-7.
22. Domont F, Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? *Liver Int*. 2016; 36: 621 –627.

23. Santos MG; Pegoraro M; Sandrini F; Macuco EC. Risk Factors for the Development of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90(4): 301-308.
24. Townsend K, Meissner EG, Sidharthan S, Sampson M, Remaley AT, Tang L, et al. Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Subjects Results in Increased Serum Low-Density Lipoprotein Concentration. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016; May 1; 32(5): 456–462.
25. Meissner EG, Yu-Jin L, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D. Effect of Sofosbuvir and Ribavirin Treatment on Peripheral and Hepatic Lipid Metabolism in Chronic HCV, Genotype-1 Infected Patients. *Hepatology.* 2015; Mar; 61(3): 790–801.
26. Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Motoyoshi Y, Narita S, Toda S. Carotid Intima-media Thickness and Small Dense Low-density Lipoprotein Cholesterol Increase after One Year of Treatment with Direct-acting Antivirals in Patients with Hepatitis C Virus Infection *Intern Med Advance.* 2019; 1514-18.
27. Rechciński T, Matusik D, Rudziński T, Bednarkiewicz Z, Paprotna K, Deroń Z. Cardiotoxic properties of interferon: aggravation of atrio-ventricular block during treatment of chronic hepatitis C with peginterferon--a case report]. *Pol Arch Med Wewn.* 2007; 117: 4952.
28. Ahmad T, Yin P, Saffitz J, Pockros PJ4, Lalezari J, Shiffman M. Cardiac dysfunction associated with a nucleotide polymerase inhibitor for treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2015; Aug; 62(2):409-16.
29. Mazzitelli M, Torti C, Sabatino J, D'Ascoli GL, Costa C, Pisani V. Evaluation of cardiac function by global longitudinal strain before and after treatment with sofosbuvir-based regimens in HCV infected patients. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 518.

Table 1. Socio-demographic and clinical-epidemiological characteristics.

Characteristics	PR		IP		DAA		p
Total (n)	(143)	(41)	(38)	(64)			
		n	%	n	%	n	%
Age, Mean (±SD)		53.3 (±1.2)		55.8 (±1.1)		61.5 (±1.1)	
Sex							
Male		22	53.6	22	57.8	33	51.5
Female		19	46.3	16	42.1	31	48.4
Race/Ethnicity							
White		5	12.2	2	5.2	14	21.8
Mixed		36	87.8	36		49	76.5
Black		-				1	1.5
Genotype							
1		12	29.2	38	100	45	70.3
2		8	19.5	-	-	6	9.3
3		20	48.7	-	-	11	17.1
4		1	2.4	-	-	1	1.5
Mixed		-		-	-	1	1.5
Arterial Hypertension		8	19.5	9	23.6	14	21.8
Smoking		11	26.8	11	28.9	20	31.2
Diabetes Mellitus		5	12.9	9	23.6	19	29.6
Elift, Mean (±SD)		12.8(±4.0)		12.5(±3.8)		11.7(±4.2)	
Fib-4							
<1,45		11	26.8	11	28.9	27	42.1
1,45-3,25		17	41.4	11	28.9	12	18.7
>3,25		13	31.7	16	42.1	25	39
Treatment Time, Mean (±SD) (weeks)		28.6(±1.7)		33.6(±2.0)		18.1(±0.7)	
Viral Load, Mean (±SD)		1.497.229 (±383.622)		3.350.610 (±1.739.7)		1.423.847 (±360.18)	
Co-infection		2	4.8	-	-	2	3.1
SVR		28	68.2	30	78.9	62	96.8

Figure 1. Box plot of the average estimate of cardiovascular risk of treatments by follow-up time.



<https://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo>

Figure 2. Lipid profile analysis of patients in the PR group, at the beginning and 24 weeks after treatment. A-Total cholesterol, B-lipoprotein of high density (HDL), C-Lipoprotein of low density (LDL) and D-triglycerides. Individual Mean and standard error values with 95%

CI are shown. (n = 41). The values of p represent statistical values by the Mann-Whitney test.

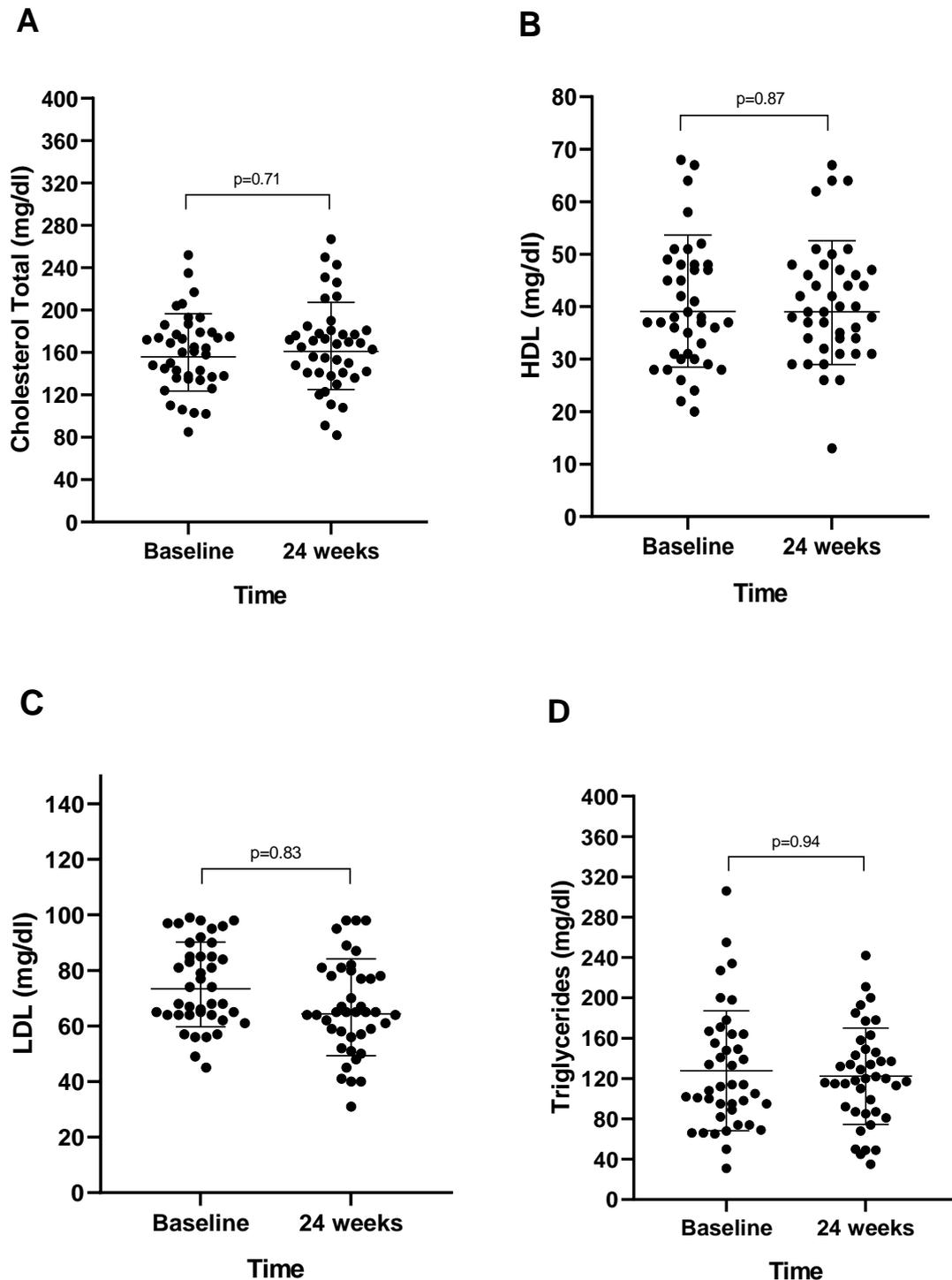


Figure 3. Lipid profile analysis of patients in the IP group, at the beginning and 24 weeks after treatment. A-Total cholesterol, B-lipoprotein of high density (HDL), C-Lipoprotein of low density (LDL) and D-triglycerides. Individual Mean and standard error values with 95% CI are shown. (n = 38). The values of p represent statistical values by the Mann-Whitney test.

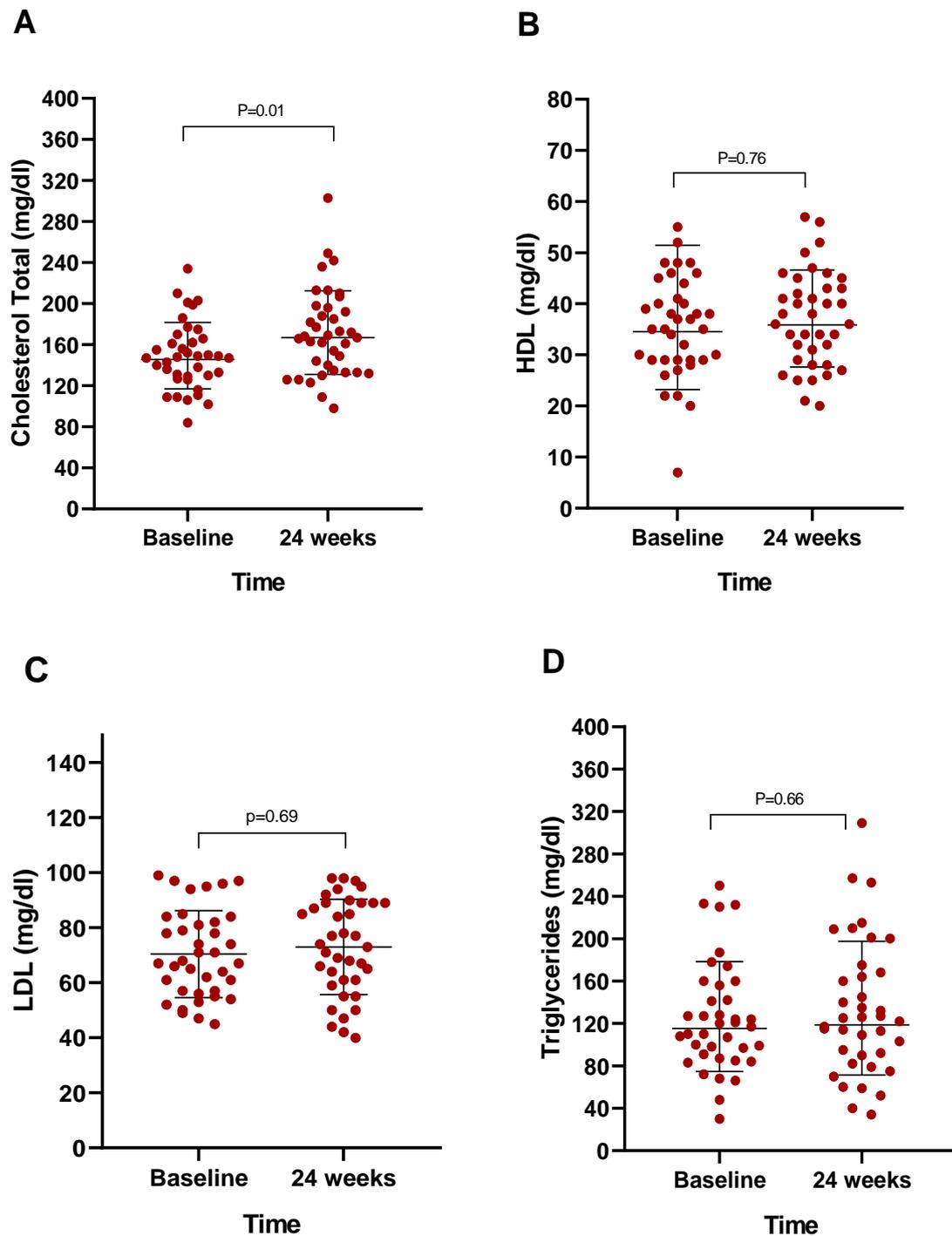
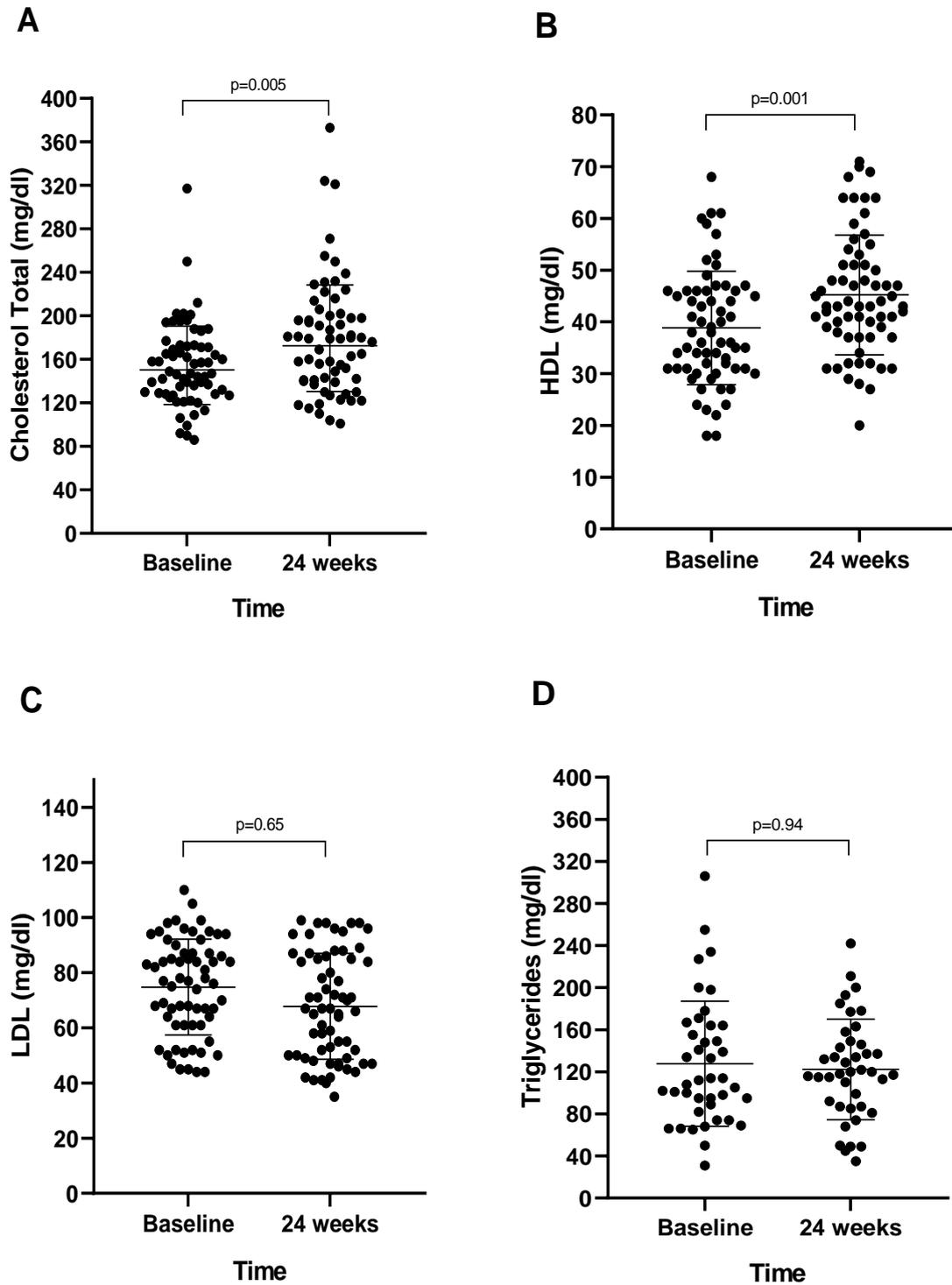


Figure 4. Lipid profile analysis of patients in the DAA group, at the beginning and 24 weeks after treatment. A-Total cholesterol, B-lipoprotein of high density (HDL), C-Lipoprotein of low density (LDL) and D - triglycerides. Individual Mean and standard error values with 95%

CI are shown. (n = 64). The values of p represent statistical values by the Mann-Whitney test.



5. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS

Este estudo possuiu algumas limitações como à falta de precisão nas medidas de hipertensão arterial dos pacientes avaliados no risco cardiovascular. O não pareamento de algumas variáveis. As aferições do perfil lipídico poderiam ter sido mais aprimoradas, porém como se trata de um estudo retrospectivo essa limitação não pôde ser melhorada.

Com relação às perspectivas futuras, espera-se que novos estudos prospectivos e com amostragem maior sejam conduzidos para avaliar melhor o risco cardiovascular e seus fatores que complementam o seu desenvolvimento. O risco cardiovascular nesses pacientes com Hepatite C pode se desenvolver desde o início da patologia, e como a Hepatite C é um problema de saúde crônica que tem evolução lenta, pesquisas com longo tempo de seguimento nesses pacientes são essenciais para elucidar esse assunto.

6. CONCLUSÃO

Concluimos que não houve diferenças no risco cardiovascular entre os três grupos de pacientes incluídos, após avaliação entre o início e 24 semanas de fim do tratamento utilizando o escore ASCVD. Contudo, houve diferenças na média do risco cardiovascular, entre os pacientes em tratamento com PR no (Grupo 1) e o tratamento a base de DAAs no (Grupo 3), apesar dessa diferença já existir antes do início do tratamento.

Foi evidenciado que os pacientes tratados com IP+PR (Grupo 2) e DAAs (Grupo 3) apresentaram maiores perfis de Colesterol sérico e HDL alterado em comparação com o Grupo 1 que receberam terapia de Peg-interferon 2^a + Ribavirina.

Observamos neste estudo, que os pacientes do Grupo 2 (IP +PR), estavam mais descompensados hepaticamente com valores alterados no teste Fib-4 (>3,25) em comparação aos pacientes dos Grupos 1 e 3. Em comparação, o teste de eLIFT mostrou que ambos os grupos estavam com grau moderado ou avançado de fibrose hepática com escore médio superior > 8 pontos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). Hepatite C. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>
2. Ferreira, CT, SILVEIRA TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Rev. Bras. Epidemiol. Vol. 7, Nº 4, 2004, p.2-13.
3. Strauss E. Hepatitis C. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.34 no.1 Uberaba Jan./Feb. 2001, p.2-10.
4. Araújo AR, Almeida CM De, Fraporti L, Garcia N, Lima TA De, Maia LPV, et al. Caracterização do vírus da hepatite C em pacientes com hepatite crônica: genótipos no Estado do Amazonas, Brasil. Rev. Soc. Bras. Med.Trop. 2011 Oct, p.638-639
5. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med. 2001; 345(1): 41–56.
6. Lyra AC, Fan X, Di Bisceglie AM. Molecular biology and clinical implication of hepatitis C virus. Braz J Med Biol Res vol.37 no.5 Ribeirão Preto May 2004, p.691-693.
7. Parvaiz F, Manzoor S, Tariq H, Javed F, Fatima K, Qadri I. Hepatitis C Virus Infection: Molecular Pathways to Insulin resistance, Pakistan. Virology Journal. 2011; 8:474, p.2-5.
8. Telelab. Ministério da Saúde (MS). 2019. Teste rápido para diagnóstico de hepatite C. 1-12. <https://telelab.aids.gov.br/>
9. OMS. Global Hepatitis C reports 2017. OMS, 2017. p.10-13.
10. Cruz CRB, SHIRASSU MM, MARTINS WP. Comparação do perfil epidemiológico das hepatites B e C em um serviço público de São Paulo. Arquivos de Gastroenterologia, v.46, n.3, p.225-229, 2009.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Ministério da Saúde, Brasília, 2017, p.9-12
12. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais. 2017, Brasília-DF, Brasil;vol48 n24. p.18-22.
13. Martins, T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiologia da Infecção pelo vírus da Hepatite C. Rev Assoc Med Bras 2011; 57(1): 107-112.
14. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. J Infect Dis. 2018. 218(11):1722-1729.
15. Noursbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Bréchet C. Hepatitis C vírus type 1b (III) infection in France and Italy. Ann Intern Med 1995; 122: 161-8.

16. Ramalho F, Costa A, Pires A, Cabrita P, Serejo AF, Correia P. Correlation of genotypes and route of transmission with histologic activity and disease stage in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2000; 1: 182-187
17. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, Pereira LM. Distribuição geográfica dos genótipos do vírus da hepatite C no Brasil. *Braz J Med Biol Res*, janeiro de 2005, volume 38 (1) 41-49
18. Tarragô AM, Pereira GL, Victória FS, Marie AMA, Victória MB. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy for current hepatitis C virus genotype 4 achieves SVR: a case report of HCV genotype 4 from the Amazon. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 50(6);861-863
19. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde / MS. Hepatites Virais. Brasília – DF, janeiro de 2007:409-815.
20. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-33.
21. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hürter D, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687-95.
22. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, Buskell-Bales Z, Straley-Eason KD, Smoak BL, et al. 45-Year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000; 132: 105-11.
23. Terrier B, Cacoub P. Renal involvement in HCV-related vasculitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*;37: 2013, 334–339.
24. 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.
25. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine* 79: 47–56. 2000
26. McAndrews M, Farcnik K, Carlen PA, Damyanovich, Mrkonjic M, Jones S, et al. Prevalência e significância da disfunção neurocognitiva na hepatite C na ausência de fatores de risco correlacionados. *Hepatology*; 41 801-808, 2005
27. Ampuero J, Gomez MR. Assessing cardiovascular risk in hepatitis C: An unmet need. *World J Hepatol* 2015 September 8; 7(19): 2214-2219

28. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol* 15: 2078–2085. 2006
29. Adinolfi LE, Rinaldi L, Nevola R. Chronic hepatitis C, atherosclerosis and cardiovascular disease: What impact of direct-acting antiviral treatments?. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 7;24(41):4617-4621.
30. Di Pietro M, Filardo S, Falasca F, Turriziani O, Sessa R. Infectious Agents in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases through Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov; 18(11): 2459.
31. Adinolfi LE, Zampino R, L Restivo, Lonardo A, Guerreira B, Marrone A, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *Mundo J Gastroenterol*. 2014; 20: 3410-3417.
32. Abbas Z, Moatter T. Interleukin (IL) 1beta and IL-10 gene polymorphism in chronic hepatitis C patients with normal or elevated alanine aminotransferase levels. *J Pak Med Assoc*. 2003;53:59–62.
33. Oliveira CP, Kappel CR, Siqueira ER, Lima VM, Stefano JT, Michalczuk MT, et al. Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *Int J Cardiol*. 2013;164:221–226
34. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerreira B, Lonardo A, Ruggiero, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerose*. 2012; 221:496-502
35. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61;j S69–S78
36. Rodrigues JPV, Aguiar BF, Pereira LR. Evolução do tratamento farmacológico da Hepatite C crônica: da monoterapia com o Interferon convencional aos novos fármacos de ação direta. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences – JAPHAC*, 2017; 4(2): 1 – 7
37. Schaefer EA, Chung RT. HCV and host lipids: an intimate connection. *Semin Liver Dis*. 2013. Novembro; 33(4): 358-68. 10.1055 / s-0033-1358524 Epub 2013 Nov 12.
38. Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, et al. Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients. *Hepatology*. 2015 Mar;61(3):790-801
39. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002 May;26(5):643-52.

40. Dubuisson J, Penin F, Moradpour D. Interaction of hepatitis C virus proteins with host cell membranes and lipids. *Trends Cell Biol.* 2002 Nov;12(11):517-23.
41. Biomy R, Abdelshafy M, Abdelmonem A, Abu-Elenin H, Ghaly G. Effect of Chronic Hepatitis C Virus Treatment by Combination Therapy on Cardiovascular System. *Clin Med Insights Cardiol.* 2017; 11: Jun 22.
42. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014; 312 (6): 631–640
43. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):18-24.
44. Mazzitelli M, Torti C, Sabatino J, D'Ascoli GL, Costa C, Pisani V, et al. Evaluation of cardiac function by global longitudinal strain before and after treatment with sofosbuvir-based regimens in HCV infected patients. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 518.
45. Ahmad T, Yin P, Saffitz J, Pockros PJ, Lalezari J, Shiffman M, et al. Cardiac Dysfunction Associated With a Nucleotide Polymerase Inhibitor for Treatment of Hepatitis C. *Hepatology*, Vol. 62, No. 2, 2015, p.409-415
46. Gitto S, Cicero AFG, Loggi E, Giovannini H, Conti F, Grandini E, et al. Worsening of Serum Lipid Profile after Direct Acting Antiviral Treatment. *Ann Hepatol.* 2018 January-February;17(1):64-75.
47. Mauss S, Berger F, Wehmeyer MH, Ingiliz P, Hueppe D, Lutz T, et al. Effect of antiviral therapy for HCV on lipid levels. *Antivir Ther.* 2017;21(1):81-88
48. Townsend K, Meissner EG, Sidharthan S, Sampson M, Remaley AT, Tang L, et al. Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus in HIV/Hepatitis C Virus Coinfected Subjects Results in Increased Serum Low-Density Lipoprotein Concentration. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016 May 1; 32(5): 456–462
49. Poller W, Kaya Z, Muche M, Kasner M, Skurk C, Kappert K, et al. High incidence of cardiac dysfunction and response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Res Cardiol.* 2017 Jul; 106 (7): 551-556.
50. Matsumori A, Matoba Y, Nishio R, Shioi T, Ono K, Sasayama S. Detection of Hepatitis C Virus RNA from the Heart of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Biochemical and biophysical research communication* 222, 678–682 (1996).
51. Zhao W, Ji F, Yu S, Li Z, Deng H. Dilated cardiomyopathy and hypothyroidism associated with pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C: case report and literature review. *Braz J Infect Dis.* 2014 Jan-Feb;18(1):110-3.
52. Badawi A, Di Giuseppe G, Arora P. Cardiovascular disease risk in patients with hepatitis C infection: Results from two general population health surveys in Canada and the United States (2007-2017). *PLoS One.* 2018; 13(12):1-19

53. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;01.cir.0000437741.48606.98.
54. Manual de prevenção cardiovascular. Ed. Ricardo Mourilhe Rocha, Wolney de Andrade Martins. 1. ed. -- São Paulo: Planmark; Rio de Janeiro: SOCERJ - Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2017.
55. Schinoni MI, Oliveira A. Hepatite por vírus C e resistência à insulina. *R. Ci. méd. biol.*, Salvador, v.8, n.1, p.67-74, jan./abr. 2009.
56. Ferreira VL, Pontarolo R. contextualização e avanços no tratamento da Hepatite C: uma revisão da literatura. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v.18, n.1, Jan. - Mar./2017.
57. Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI, Sonderup MW, Cook NA, Waked I, et al. Hepatitis C treatment: where are we now? *Int J Gen Med*. 2017; 10: 39-52.
58. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Suplemento 1 do Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções : manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 de HCV e fibrose avançada. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
59. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017; 66(1): 153-94.
60. Sperl J, Kreidlova M, Merta D, Chmelova K, Senkerikova R, Frankova S. Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir Plus Dasabuvir Regimen in the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection in Patients with Severe Renal Impairment and End-Stage Renal Disease: a Real-Life Cohort. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43:594-605
61. Ministério da Saúde (MS). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções. MS, Brasília-DF;nº380, Março, 2019. p.43-84

8. ANEXOS E APÊNDICES

8.1 Procedimentos Operacionais Padrão utilizados na Dissertação

	<p align="center">FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM, 69040-000</p>	
<p align="center">PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP</p>		
<p align="center">TÍTULO: AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR POR MEIO DO ESCORE ASCVD RISK ESTIMATOR</p>		
<p>Elaborado por: Alex Bezerra da Silva Maciel</p>	<p>Revisado e aprovado por: Marilu Barbieri Victória</p>	<p>Data de aplicação 30 de Junho 2018</p>
		<p>Data da próxima revisão 30 de Abril de 2019</p>

1. OBJETIVO

Descrever o procedimento para avaliar o risco cardiovascular nos pacientes com Hepatite C a partir de dados clínicos, laboratoriais e demográficos.

2. DEFINIÇÕES

ASCVD

LDL

HDL

3. CAMPO DE APLICAÇÃO

Pesquisa clínica

4. RESPONSABILIDADES

Gerente da unidade, responsável técnico, alunos de doutorado, e de mestrado. Alunos de iniciação científica devem ser acompanhados.

5. EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO NECESSÁRIO

Jaleco

6. RECURSOS NECESSÁRIOS

7.1 Amostra

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes incluídos retirados do sistema de informação do doctor.

7.2 Materiais

Escore ASCVD publicado pela AHA - Associação Americana do Coração em 2013

8. PROCEDIMENTOS

8.1 No aplicativo do ASCVD risk estimator, preencher todos os dados presentes no layout.

8.2 Preencher idade do paciente >18 anos <79 anos

8.3 Indicar o sexo do paciente se (feminino ou masculino)

8.4 Indicar a raça ou etnia do paciente podendo ser (branca parda ou negra)

8.5 Preencher os valores de Pressão Arterial Sistólica entre (90-200 mm/Hg)

8.6 Preencher os valores de Pressão Arterial Diastólica entre (60-130 mm/Hg)

8.7 Preencher os valores lipídicos: Colesterol Total entre (100 a 320 mg/dL); HDL entre (20 a 100 mg/dL); e LDL entre (30 a 300 mg/dL)

8.8 Marcar se possui ou não histórico de Diabetes Mellitus

8.9 Marcar se é, se foi ou nunca foi tabagista

9. Marcar se faz uso ou não de medicamentos para tratar Hipertensão Arterial

10. Verificar o escore estabelecido pelo aplicativo (<7,5 baixo risco e >7,5% alto risco)

9. REFERÊNCIAS

1. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;01.cir.0000437741.48606.98

	FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM, 69040-000	
PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP TÍTULO: AVALIAÇÃO DO PERFIL HEPÁTICO PELO MÉTODO ALGORITMICO ELIFT		
Elaborado por: Alex Bezerra da Silva Maciel	Revisado e aprovado por: Marilu Barbieri Victória	Data de aplicação 30 de Junho 2018 Data da próxima revisão 30 de Abril de 2019

1. OBJETIVO

Descrever o procedimento para avaliar o perfil hepático nos pacientes com Hepatite C a partir de dados clínicos e laboratoriais.

2. DEFINIÇÕES

ELIFT

AST

GGT

TAP

PLAQUETAS

3. CAMPO DE APLICAÇÃO

Pesquisa clínica

4. RESPONSABILIDADES

Gerente da unidade, responsável técnico, alunos de doutorado, e de mestrado. Alunos de iniciação científica devem ser acompanhados.

5. EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO NECESSÁRIO

Jaleco

6. RECURSOS NECESSÁRIOS

7.1 Amostra

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes incluídos retirados do sistema de informação idocor.

7.2 Materiais

Algoritmo ELIFT para avaliar perfil hepático, divulgado pela publicação de Boursier e colaboradores em 2017.

8. PROCEDIMENTOS

8.1 Preencher os dados da idade do paciente com 1 ponto se (<40 anos) e 3 pontos se (>40 anos)

8.2 Preencher o critério de gênero, com 0 pontos se (Feminino) ou 3 pontos se (Masculino)

8.3 Preencher os critérios de AST, 2 pontos entre (35-69 IU/L) e 4 pontos (>70 IU/L)

8.4 Preencher os critérios de GGT, 1 ponto entre (35 a 89 IU/L) e 2 pontos (>90 IU/L)

8.5 Preencher os critérios de Plaquetas 1 ponto entre (170 a 249 G/L) e 4 pontos (< 170)

8.6 Preencher os critérios de Protrombina em %, com 2 pontos entre (84 a 96%) e 4 pontos se (< 84%)

8.7 Estabelecer a nota de corte, se (< 8 pontos), retornar em 3 anos, se (> 8 pontos) deve ser encaminhado ao atendimento especializado.

9. REFERÊNCIAS

Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, Anty R, Francque S, Salmon D. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. J Hepatol. 2017 Jun; 66(6):1158-1165.

	FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM, 69040-000	
PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP TÍTULO: AVALIAÇÃO DO PERFIL HEPÁTICO PELO MÉTODO ALGORITMICO FIB-4		
Elaborado por: Alex Bezerra da Silva Maciel	Revisado e aprovado por: Marilu Barbieri Victória	Data de aplicação 30 de agosto 2018 Data da próxima revisão 30 de janeiro de 2019

1. OBJETIVO

Descrever o procedimento para avaliar o perfil hepático nos pacientes com Hepatite C a partir de dados clínicos e laboratoriais.

2. DEFINIÇÕES

FIB-4

AST

GGT

PLAQUETAS

IDADE

3. CAMPO DE APLICAÇÃO

Pesquisa clínica

4. RESPONSABILIDADES

Gerente da unidade, responsável técnico, alunos de doutorado, e de mestrado. Alunos de iniciação científica devem ser acompanhados.

5. EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO NECESSÁRIO

Jaleco

6. RECURSOS NECESSÁRIOS

7.1 Amostra

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes incluídos retirados do sistema de informação idocor.

7.2 Materiais

Algoritmo FIB-A para avaliar perfil hepático

8. PROCEDIMENTOS

8.1 Multiplica-se o valor da idade do paciente pelo valor de AST (U/L) e divide-se pelo resultado da multiplicação da contagem de plaquetas e ALT (U/L)

8.2 Valores inferiores a $>3,25$ são valores preditivos positivos de fibrose avançada.

8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

(Preencher duas cópias: Uma fica com o sujeito da pesquisa e outra com o pesquisador, p/arquivamento)

Você está sendo convidado (a) a participar deste estudo intitulado “**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO ANTI-VIRAL PARA HEPATITE C (HCV) EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA NA REGIÃO NORTE DO BRASIL – PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS**”, porque você tem perfil e preenche os critérios para participar desta pesquisa. Você participará do estudo de forma livre e espontânea após ser devidamente esclarecido, e concordar em participar da pesquisa, coletando uma amostra do seu sangue, se submetendo a exames de ultrassonografia do abdome a fim de avaliar o aspecto do seu fígado, ou ainda fornecendo informações sobre hábitos de vida e doenças na família. Este projeto é de responsabilidade da pesquisadora **Dra. Marilu Barbieri Victoria**, Professora da Universidade do Estado do Amazonas, e médica do ambulatório de hepatologia da Fundação de Medicina Tropical.

Os objetivos deste estudo são:

Determinar os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes em tratamento para hepatite C;

Avaliar a função do fígado dos pacientes incluídos no estudo;

Avaliar a resposta do tratamento na semana 4 (quarta semana) dos pacientes tratados;

Identificar os fatores indicativos de resposta ao tratamento.

ENTREVISTA: Você será submetido (a) a uma entrevista com o objetivo de fornecer informações para o melhor entendimento da sua doença, e você terá toda autonomia para decidir entrar ou não na pesquisa. Caso não aceite participar, você seguirá sua consulta e tratamento normalmente, conforme conduta adotada por seu médico, com realizações de exames de rotina e tratamento da sua doença caso seja necessário.

COLETA DE SANGUE: Caso aceite participar da pesquisa, para a realização dos exames deverá ser coletados 10 mL de sangue (o equivalente a duas colheres de sobremesa). Neste material serão realizados exames laboratoriais para avaliar a função do fígado e pesquisa de outros vírus como o Vírus HIV, hepatite B e hepatite Delta. Caso venha a dar positivo algum destes outros vírus você será encaminhado para tratamento da doença junto com o tratamento da hepatite C. O sangue será

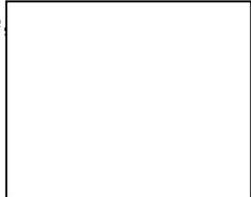
coletado por um técnico de laboratório experiente com uso de materiais descartáveis. No momento da coleta do sangue você sentirá o desconforto da dor local na hora da penetração da agulha na pele. Caso haja alguma intercorrência devido a coleta de sangue você receberá assistência médica no próprio Hospital Tropical.

EXAME DE IMAGEM: Você também se submeterá a um exame de ultrassonografia do abdome, em alguns casos de tomografia e ressonância magnética do fígado. Caso você tenha algum tipo de alergia o contraste não será utilizado.

Você terá toda liberdade para se recusar a participar ou se retirar do estudo a qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo de qualquer natureza, continuando seu tratamento com seu médico. Tanto sua pessoa quanto os dados por você fornecidos serão mantidos sob absoluta confidencialidade e, portanto, ninguém mais terá conhecimento sobre sua participação. Para que seu nome não apareça nós utilizaremos apenas o seu registro de prontuário, ou seja, você será identificado por um número e não pelo nome. Você não terá a garantia de indenização por parte da instituição promotora da pesquisa e do investigador em decorrência da pesquisa. Os riscos desta pesquisa são inerentes aos efeitos adversos da medicação usada no tratamento da hepatite C, como: anemia, cansaço, alteração do humor, coceira no corpo, dores nas articulações e nos músculos e surgimento de hemorroidas. Caso você apresente estes sintomas será garantido por parte da instituição promotora da pesquisa e do investigador total atendimento e tratamento destes sintomas, bem como consultas ao psicólogo e dermatologista se for o caso. Sua decisão de participar do estudo não está de maneira alguma associada a qualquer tipo de recompensa financeira ou em outra espécie. Entretanto, você pode ser ressarcido de eventuais despesas, tais como transporte e alimentação, quando for o caso. Não haverá armazenamento do seu sangue ou fragmento do fígado para estudos futuros. Você, independente de concordar em participar ou não do projeto deverá ser acompanhado pelo médico investigador por pelo menos cinco anos e deverá fazer exames periódicos a fim de avaliar seu fígado e verificar se o vírus da hepatite C não retornou. Sempre que for necessário esclarecer alguma dúvida ou quaisquer informações sobre o estudo, você deverá buscar contato com a coordenadora da pesquisa **MARILU BARBIERI VICTORIA**, no endereço: AV. PEDRO TEIXEIRA, 25, DOM PEDRO, Manaus-AM, CEP: 69040-000, no Ambulatório de Hepatites, de segunda a sexta de 08:00h às 11:00h e 13:00h às 16:00h. Ou a qualquer momento, conforme necessidade, pelo telefone: (92)999820967, e e-mail: v.marilu@terra.com.br.

CONSENTIMENTO

Eu _____ li e
tomei conhecimento, entendi os aspectos da pesquisa e, voluntariamente
em participar do estudo.



*assinatura ou Impressão Datiloscópica do Sujeito da Pesquisa

Data: _____ / _____ / _____

8.3 Parecer Consubstanciado do CEP

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA
DOURADO ((FMT-HVD))



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO ANTI-VIRAL PARA HEPATITE C (HCV) EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA NA REGIÃO NORTE DO BRASIL -PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS

Pesquisador: MARILU BARBIERI VICTORIA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 44685515.1.0000.0005

Instituição Proponente: Diretoria de Ensino e Pesquisa - DENPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.115.900

Data da Relatoria: 15/05/2015

Apresentação do Projeto:

O HCV é classificado em seis genótipos (1 a 6). No Brasil, são encontrados, principalmente, os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3, com predominância do genótipo 1. Na ausência de tratamento, ocorre cronificação em 60 a 85% dos casos, 20% podem evoluir para cirrose e 1 a 5% desenvolve carcinoma hepatocelular (CHC) (19). O tratamento tem como objetivo promover a resposta virológica sustentada (RVS), que é a indetecção do vírus após seis meses do término do tratamento, aumento da expectativa de vida, melhora da qualidade de vida, diminuir o transplante hepático e risco de transmissão (24). Atualmente, o tratamento do HCV consiste na terapia com interferon peguillado (PEG-IFN) e ribavirina (RBV), com eficácia limitada para o tratamento do genótipo 1, com RVS em torno de 40%. O tratamento recomendado para os genótipos 4 e 5 é o mesmo do genótipo 1 (13). Desde 2013 está liberado no Brasil dois novos anti-virais inibidores da protease NS3/4A de primeira geração (IPs), telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC), que devem ser utilizados em terapia combinada com interferon peguillado e ribavirina para os pacientes portadores do genótipo 1 do HCV. Estas combinações aumentam significativamente as taxas de RVS (11). Em 2015 a ANVISA (Agência de Vigilância Sanitária) estará liberando o registro de três novos antivirais de ação direta para o tratamento do HCV que incluirá pacientes com Genótipos 1,2,3, co-infectados pelo HIV, transplantados que recidivam o vírus e renais crônicos (31,32). Este

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25

Bairro: D. Pedro I

CEP: 69.040-000

UF: AM Município: MANAUS

Telefone: (92)2127-3572

Fax: (92)2127-3572

E-mail: cep@fmt.am.gov.br

8.4 Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD)

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS E PRONTUÁRIOS (TCUD)

Título do projeto:

“AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO ANTI-VIRAL PARA HEPATITE C (HCV) EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA NA REGIÃO NORTE DO BRASIL – PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS”

Pesquisador responsável: MARILU BARBIERI VICTORIA

Setor/departamento: AMBULATÓRIO DE HEPATOLOGIA (DAM)

Instituição: FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO

Telefone para contato: (92)999820967 e (92)999820583

Os autores do projeto de pesquisa comprometem-se a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e banco de dados referentes a pacientes atendidos no ambulatório de hepatologia. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos pacientes. Declaram que irão cumprir todos os termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos previstas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

_____, _____ de _____ de 20____.

CPF: _____

Assinatura do pesquisador responsável