

Efeito dos Antivirais de Ação Direta nos parâmetros bioquímicos da Síndrome Metabólica em pessoas com hepatite C

Effect of Direct Action Antivirals on the biochemical parameters of Metabolic Syndrome in people with hepatitis C

Mariana Balhego Rocha, Mariana Ilha Ziolkowski, Raqueli Altamiranda Bittencourt, Luciane Dias Quintana, Eduardo André Bender

Como citar este artigo:

ROCHA, MARIANA B.; ZIOLKOWSKI, MARIANA I.; BITTENCOURT, RAQUELI A.; QUINTANA, LUCIANE D.; BENDER, EDUARDO A.; Efeito dos Antivirais de Ação Direta nos parâmetros bioquímicos da Síndrome Metabólica em pessoas com hepatite C. Revista Saúde (Sta. Maria). 2021; 47 (1).

Data de Submissão:

22/09/2020

Data de aceite:

16/02/2021

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



RESUMO

Na fase crônica da hepatite C podem ocorrer manifestações extra-hepáticas, como doenças cardiometabólicas, que estão entre as principais causas de morte por doenças crônicas não transmissíveis no mundo. Objetivo: Avaliar a prevalência de Síndrome Metabólica (SM) e as características de uma coorte de pacientes com hepatite C de Uruguai/RS e prever o efeito dos Antivirais de Ação Direta nos parâmetros bioquímicos da SM. Métodos: Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, em que as variáveis sociodemográficas, antropométricas, pressóricas e bioquímicas foram coletadas a partir de prontuários. Foi utilizado os critérios da International Diabetes Federation para a classificação da SM. A análise estatística envolveu os testes de Kolmogorov-Smirnov, teste t de Student e qui-quadrado de Pearson, regressão logística binária. Resultados: Foi possível verificar alta prevalência de SM na maioria dos pacientes e traçar um perfil dos indivíduos. O tratamento composto por Sofosbuvir e Daclatasvir não influenciou na glicemia e HDL-c, mas apresentou menores chances de hipertrigliceridemia após o tratamento. Considerações finais: Os resultados demonstram relevância e permitem criar metas eficazes de cuidado aos pacientes com hepatite C e comorbidades.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome metabólica; Obesidade; Diabetes Mellitus; Hipertensão; Saúde pública.

ABSTRACT

In the chronic phase of hepatitis C, extrahepatic manifestations can occur, such as cardiometabolic diseases, which are among the main causes of death from chronic non-communicable diseases worldwide. Objective: To evaluate the prevalence of Metabolic Syndrome (MetS) and the characteristics of a cohort of hepatitis C patients from Uruguai / RS and to predict the effect of Direct Action Antivirals on the biochemical parameters of MetS. Methods: This is a Retrospective Cohort study, in which sociodemographic, anthropometric, blood pressure and biochemical variables were collected from medical records. The International Diabetes Federation criteria for the classification of MetS were used. The statistical analysis involved the Kolmogorov-Smirnov tests, Student's t test and Pearson's chi-square test, binary logistic regression. Results: It was possible to verify a high prevalence of MetS in most patients and to outline a profile of the individuals. The treatment consisting of Sofosbuvir and Daclatasvir did not influence blood glucose and HDL-c, but had a lower chance of hypertriglyceridemia at the end of treatment. The results demonstrate relevance and allow the creation of effective goals of care for patients with hepatitis C and comorbidities.

KEYWORDS: Metabolic Syndrome; Obesity; Diabetes Mellitus; Hypertension; Public Health.

INTRODUÇÃO

A Síndrome metabólica (SM) constitui um conjunto de fatores associados a um risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV), diabetes tipo 2 (DM2) e mortalidade. Essas condições incluem a obesidade como componente obrigatório, associada a hiperglicemia, hiperlipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS)^{1,2}.

A SM afeta 25% da população mundial e aproximadamente 9% da população brasileira. Esta prevalência vem crescendo à medida que a obesidade e a presença de doenças crônicas não transmissíveis aumentam, tornando-se um grave problema de saúde pública³. A presença de comorbidades cardiometabólicas em pessoas com hepatite C, aumenta a progressão da doença hepática para fibrose e cirrose, apresentando maior risco de mortalidade cardiovascular nesses pacientes⁴.

Em 2015, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e o Ministério da Saúde incorporaram novos Antivirais de Ação Direta (AAD) para o tratamento da hepatite C, que incluiu o Sofosbuvir e Daclatasvir. Com a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções esses medicamentos foram disponibilizados a partir de 2017⁵.

Os atuais esquemas terapêuticos com AAD compostos por Sofosbuvir/Daclatasvir e Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir+Dasabuvir, em associação ou não com a Ribavirina, foram desenvolvidas com objetivo de curar a maioria dos pacientes com hepatite C, permitindo tratar pacientes com várias comorbidades, que anteriormente eram difíceis de tratar com as terapias baseadas em Interferon⁶.

Considerando os aspectos envolvidos na condução do paciente com hepatite C, estudos epidemiológicos que avaliam o comprometimento metabólico devem ser conduzidos, para criar intervenções que estimulem a mudança no estilo de vida e contribuam para a redução da incidência de complicações atribuídas a estas patologias.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de síndrome metabólica e seus componentes, verificar as características de uma amostra de pacientes com hepatite C e prever se os tratamentos baseados em AAD são capazes de influenciar nos parâmetros bioquímicos do diagnóstico da SM.

MÉTODO

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva, conduzido no município de Uruguaiana, extremo oeste do Rio Grande do Sul/Brasil, fronteira com Argentina.

A coleta de dados foi realizada a partir dos registros de 92 prontuários de pacientes com hepatite C, em acompanhamento farmacoterapêutico no Serviço de Assistência Especializada (SAE) responsável pela assistência ambulatorial às pessoas vivendo com Hepatites Virais de Uruguaiana, entre janeiro de 2018 a junho de 2019.

Para a composição da amostra os indivíduos deveriam atender aos critérios de elegibilidade: idade (≥ 18

anos), Anti-HCV reagente positivo, RNA-HCV detectável e receber o tratamento com AAD conforme o PCDT 2018⁷. Os esquemas terapêuticos foram os seguintes:

- 1 - Sofosbuvir/Daclatasvir
- 2 - Sofosbuvir/Daclatasvir+Ribavirina
- 3 - Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir+Dasabuvir
- 4 - Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir+Dasabuvir+Ribavirina

Foram excluídos os indivíduos que não apresentavam as informações necessárias para avaliação inicial.

Para o perfil sociodemográfico, foi considerada a idade como variável contínua e sexo, faixa etária, estado civil, escolaridade, cor da pele autorreferida, e distribuição do genótipo viral como variáveis categóricas.

A SM foi classificada utilizando os critérios da International Diabetes Federation¹, que consiste na obrigatoriedade de obesidade abdominal com valores de referência específicos para sul-americanos a saber: circunferência abdominal (CA) >90cm para homens e >80cm para mulheres, associados à pelo menos dois dos seguintes critérios: triglicédeos ≥150mg/dL, HDL para homens <50mg/dL e para mulheres <40mg/dL, pressão arterial ≥130mmHg/≥85mmHg e glicemia de jejum ≥100mg/dL ou tratamento farmacológico para o controle dos parâmetros supracitados². O tratamento para dislipidemia, DM2 e HAS, foram incluídos como fatores de risco, quando o uso da medicação estava descrito nos prontuários.

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado e os resultados ≥25 kg/m² foram considerados excesso de peso 8.

$$\text{Fórmula: } IMC = \frac{\text{Peso (KG)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

Foram coletados os resultados de exames de glicemia de jejum, HDL-c e triglicédeos realizados antes e após o tratamento, para verificar a influência dos AAD sobre os parâmetros bioquímicos da SM.

As análises estatísticas foram realizadas no Software IBM SPSS® (Statistical Package for Social Scinces), versão 20. O tratamento dos dados incluiu a descrição da amostra estudada pelas frequências absolutas e relativas das variáveis qualitativas. Para testar a normalidade de variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis paramétricas foram descritas pela média (\bar{x}) e desvios-padrão (DP). Para comparação entre médias foi realizado o teste t de Student e a comparação entre os grupos estratificado pela presença de SM foi realizado pelo teste do qui-quadrado de Pearson. A influência dos AAD nos parâmetros bioquímicos da SM, foi realizada por regressão logística binária, método Enter. Para todos os testes estatísticos, foi considerado o nível de significância de 0,05.

O estudo foi autorizado pela Secretaria Municipal de Saúde de Uruguaiana e aprovado pelo Comitê de Ética em

RESULTADO

Foram incluídos no estudo 75 pacientes, a maioria correspondeu ao sexo masculino. A idade variou entre 34 a 76 anos, com média de $55,7 \pm 9,5$ anos. Predominaram indivíduos com faixa etária entre 50 a 59 anos e 60 a 69 anos, casados, cor de pele branca e baixa escolaridade. O genótipo viral mais frequente foi o 1b, seguido de 1a e 3 (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes com hepatite C

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

Tratamento Estatístico: Análise descritiva de dados.

A SM foi estimada em 61,3% (n=46) da amostra, onde homens corresponderam a 52,2% e mulheres 47,8%. As características antropométricas, pressóricas e bioquímicas dos pacientes estão descritas na Tabela 2.

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

Variáveis	Amostra Total* \bar{x} (DP)	Síndrome Metabólica		p - valor**
		Não (DP)	Sim (DP)	
Idade	55,7 (9,5)	57,0 (10,5)	54,9 (8,7)	0,353
Estatura (cm)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	1,7 (0,9)	0,242
Peso (Kg)	78,9 (16,1)	71,1 (15,7)	78,8 (15,8)	0,044
IMC (Kg/m ²)	27,8 (5,5)	26,6 (6,3)	28,5 (4,8)	0,160
CA (cm)	97,7 (15,5)	90,4 (17,5)	102,3 (12,2)	0,001
PAS (mmHg)	135,4 (21,9)	131,5 (26,0)	137,9 (18,8)	0,224
PAD (mmHg)	80,4 (12,3)	79,7 (14,4)	81,0 (11,0)	0,661
Glicose (mg/dL)	104,7 (38,6)	86,8 (12,4)	116,3 (45,1)	0,001
HDL-c (mg/dL)	45,1 (13,9)	47,5 (14,5)	43,5 (13,4)	0,234
HDL-c homens (mg/dL)	42,6 (13,0)	45,3 (13,4)	40,9 (12,8)	0,312
HDL-c mulheres (mg/dL)	47,9 (14,5)	50,0 (15,8)	44,4 (16,8)	0,325
Triglicerídeos (mg/dL)	160,3 (74,7)	127,3 (52,8)	181,6 (79,4)	0,002

Tratamento Estatístico: *Análise descritiva de dados; **Test t de Student.

IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência abdominal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade.

O IMC caracterizou a amostra como sobrepeso e os valores da CA indicaram obesidade. A pressão arterial apresentou limítrofe e glicemia um pouco elevada. Quanto ao perfil lipídico, os triglicerídeos apresentaram alteração e o HDL-c apresentou níveis menores em homens do que em mulheres.

A amostra foi estratificada pela presença de SM, demonstrando que o peso, a CA, a glicemia de jejum e os triglicerídeos são diferentes estatisticamente entre os grupos.

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

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

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

Tratamento Estatístico: *Análise descritiva dos dados; **Qui-Quadrado de Pearson.

Entre os 75 pacientes, 20 receberam o esquema terapêutico composto por Sofosbuvir/Daclatasvir, 7 receberam Sofosbuvir/Daclatasvir+Ribavirina, 36 Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir+Dasabuvir e 12 receberam Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir+Dasabuvir+Ribavirina. Desta forma avaliamos o tratamento com AAD, composto pelos quatro esquemas terapêuticos disponíveis.

Observamos que o tratamento com AAD, não mudou a previsão de hiperglicemia e baixo HDL-c, em pacientes com hepatite C. Já o modelo para hipertrigliceridemia foi significativo [$X^2(1)=11,201$; $p=0,001$ R^2 Negelkerke=0,104], confirmando que indivíduos que fazem o tratamento com AAD tem uma chance de 0,301 vezes menor de apresentarem hipertrigliceridemia após o tratamento (Tabela 4).

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

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

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

Em pacientes que apresentam SM (n=46), o tratamento com AAD foi semelhante ao modelo anterior (Tabela 4), influenciando significativamente, apenas, na hipertrigliceridemia (OR=0,195; IC 95% 0,079-0,483), ao nível de significância de 0,05.

Devido ao tamanho da amostra, foram analisados somente os esquemas compostos por Sofosbuvir/Daclatasvir

e o Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir+Dasabuvir, sem associação com a Ribavirina. Observamos que, apenas, o esquema composto por Sofosbuvir/Daclatasvir foi significativo estatisticamente, apresentando menores chances de um paciente com hepatite C desenvolver hipertrigliceridemia após o tratamento (OR=0,063; IC 95% 0,013 - 0,308), com o p-valor <0,05.

DISCUSSÃO

A caracterização de pessoas portadoras de hepatite C permitiu traçar um perfil dos pacientes atendidos no SAE do município, capaz de auxiliar profissionais de saúde no rastreamento de novos casos de hepatite C e comorbidades, permitindo ampliar critérios de diagnóstico.

Entre os indivíduos em tratamento para hepatite C, a maior prevalência é de homens, maiores de 55 anos, brancos, casados e de baixa escolaridade, como já demonstrado em outros estudos^{10,11,12}. O perfil genotípico viral 1b foi predominante. Em geral, os genótipos 1, 2, e 3 têm ampla distribuição mundial e parecem ser predominantes no Brasil¹¹.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 1% da população mundial está infectada pelo vírus de hepatite C. No caso do Brasil, ele é considerado um país que possui endemicidade intermediária, com taxas de prevalência variando entre 1,4 a 2,5% conforme regiões^{11,13}. Valores estes que também se enquadram na realidade encontrada na América Latina (1,4%). As regiões brasileiras do sudeste e sul são as que possuem maiores índices para a presença do vírus da hepatite C (67% e 22%, respectivamente)¹³.

A SM constitui um forte preditor de mortalidade cardiovascular e um objeto de crescente preocupação mundial². Portanto, destacamos a importância epidemiológica, em que DCV permanecem como a maior causa de mortes no mundo¹⁴. Os fatores de riscos para a definição SM estão bem estabelecidos, porém a multifatorialidade torna difícil comparar a prevalência, devido as diferenças comportamentais, antropométricas, etnias, composição etária e diferentes critérios de diagnósticos¹⁵.

Através da harmonização dos critérios, a população brasileira apresenta baixa prevalência de SM. Entretanto, apenas 23,8% da população não apresenta nenhum dos componentes, e 67,3% apresentam entre um e dois, demonstrando elevado risco de desenvolver este desfecho³.

Nossa amostra apresentou alta prevalência de SM (61,3%), que permanece mesmo após a cura da hepatite C, acarretando subsequentes gastos no monitoramento e cuidado de doenças crônicas e complicações. Os profissionais de saúde devem avaliar os indivíduos quanto ao risco metabólico nas consultas de rotina e recomendar a intervenção agressiva no estilo de vida (redução de peso, atividade física), para reduzir os riscos de DM2 e DCV, principalmente, associado a terapia medicamentosa².

A alta prevalência de obesidade encontrada pode ser explicada pelo critério de diagnóstico de SM adotado, que institui valores menores de CA em relação a outros critérios. Entretanto, este é um importante fator de risco para o desenvolvimento das doenças cardiometabólicas³ e seu mecanismo patogênico é justificado pelo aumento do estresse oxidativo na gordura acumulada¹⁶.

Considerando a diferença da classificação encontrada entre o IMC e a CA, é importante esclarecer que o IMC é um bom indicador de obesidade, mas não distingue massa magra de gordura, o que faz da medida da CA um bom critério de avaliação¹⁰. Em homens e mulher com sobrepeso ($IMC \geq 25$ e < 30), foi observado um aumento na prevalência de SM¹⁷.

A elevação da pressão arterial apareceu com maior frequência, comprovando a importante contribuição deste fator para a SM, como em outros estudos¹⁸. Este fator de risco foi altamente prevalente em indivíduos com SM, quanto em não síndrômicos. Recentemente, estudos revelaram que através da medição da pressão arterial e/ou uso de medicamento anti-hipertensivo, a prevalência de HAS representa aproximadamente 32,3% da população brasileira¹⁹, sendo maior em pessoas idosas (74,9%)²⁰.

Observamos prevalência de HAS superior a encontrada em outros estudos envolvendo pacientes com hepatite C (64,3%)¹². Este dado pode ser justificado pela alta prevalência de obesidade entre nossos pacientes, pois o aumento da gordura visceral está fortemente relacionado ao aumento do risco de DCV e HAS²¹.

Quanto as doenças metabólicas, as evidências sugerem que o HCV interfere no metabolismo da glicose e lipídios levando os pacientes a adquirirem DM2 com mais frequência²². A maioria das pessoas com SM apresenta elevação da glicose plasmática, podendo estar na faixa de pré-diabetes ou diabetes²¹.

A principal causa de hiperglicemia em pacientes com SM e DM2 resulta da secreção de insulina prejudicada e da resistência insulínica²³. Recentemente, foi demonstrado que entre pacientes com hepatite C e DM2, 42,8% apresentam hiperglicemia diretamente associada a SM¹² resultados semelhante ao encontrado no presente estudo. Ressalta-se que a DM2 ocorre com mais frequência em pessoas com HCV, principalmente, acima dos 40 anos de idade²⁴.

A hipertrigliceridemia tem sido associada a SM, e geralmente, indivíduos síndrômicos apresentam dislipidemia com potencial aterogênico²¹, caracterizado pela presença do seguinte conjunto de anormalidades: hipertrigliceridemia, HDL-c baixo, LDL elevado, lipoproteínas remanescentes e hiperlipidemia pós-prandial elevados²⁵. Os dados descritos corroboram os dados demonstrados onde o HDL-c baixo foi altamente prevalente e associados a SM.

A comparação dos valores do tratamento final com os de linha de base não influenciou na hiperglicemia e baixo HDL-c, mesmo nos pacientes com SM. Estudos revelam a diminuição significativa dos níveis de glicemia e insulina de jejum²⁶. Um tratamento bem-sucedido com diferentes esquemas terapêuticos contendo AAD foi associado a melhorias na hemoglobina glicosilada (HbA1c)²⁷. Entretanto, a HbA1c não é afetada pela erradicação do HCV crônico em indivíduos diabéticos tratados com AAD, podendo estar atribuído a terapia antidiabética²⁸.

No SAE, os pacientes são encaminhados à consulta farmacêutica e orientados sobre interações medicamentosas com AAD, ajuste de dose e/ou interrupção de medicamentos, principalmente, alguns dislipidêmiantes. Contudo, o modelo adotado contendo hipertrigliceridemia demonstrou que os indivíduos com HCV, sintomáticos ou não, tratados com Sofosbuvir/Daclatasvir tiveram menos chances de apresentar hipertrigliceridemia após o tratamento, como observado em outros estudos^{29,30}.

A exposição aos AAD e Ribavirina também reduziu os níveis de triglicérides, independente do resultado do tratamento³⁰, não influenciou na glicemia e aumentou o LDL, porém esse aumento foi relacionado a Ribavirina³¹. Não observamos resultados significativos para os modelos de hiperglicemia e baixo HDL-c. Devido ao tamanho dos grupos contendo AAD e Ribavirina, não avaliamos a exposição a Ribavirina, considerando esta uma limitação em nosso estudo.

O Sistema Único de Saúde (SUS), vem implementando melhorias no diagnóstico, cuidado e tratamento da hepatite C, objetivando a erradicação do HCV⁵. As principais opções terapêuticas para o tratamento da hepatite C são disponibilizadas gratuitamente aos seus usuários. Entretanto, o alto custo dos AAD, ocasiona um impacto econômico em vários níveis de assistência no SUS²². As DCV, além de também contribuírem financeiramente nos gastos do SUS, também causam alterações significativas no bem-estar da população brasileira. Logo, a prevenção e melhor manejo de doenças crônicas resulta em benefícios para a qualidade de vida dos pacientes e alocação de recursos¹⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alta prevalência de SM encontrada nos pacientes com HCV é um defeito proeminente, implica em um ônus econômico ao SUS, devido a necessidade de subsequente acompanhamento.

A caracterização sociodemográfica dos pacientes com hepatite C poderá auxiliar a traçar metas eficazes de prevenção e cuidado, ampliando o diagnóstico e monitoramento de pacientes com comorbidades, o que atualmente é desafiador.

A divulgação destas informações poderá contribuir como alerta aos órgãos públicos e profissionais da saúde sobre a importância da prevenção, diagnóstico precoce e tratamento de doenças crônicas, sejam elas transmissíveis como a hepatite C, ou não transmissíveis como as doenças cardiometabólicas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Secretaria Municipal de Saúde do município de Uruguaiana. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de pesquisa concedida.

REFERÊNCIAS

1. Internacional Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9ª edição. Bélgica; 2019.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo; 2019.
3. Ramires EKNM, Menezes RCEd, Longo-Silva G, Santos TGd, Marinho PdM, Silveira JACd. Prevalência e fatores associados com a Síndrome Metabólica na população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde-2013. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(5):455-66.
4. Hong YS, Chang Y, Ryu S, Cainzos-Achirica M, Kwon M-J, Zhang Y, et al. Hepatitis B and C virus infection and diabetes mellitus: A cohort study. *Sci rep.* 2017;7(1):4606.
5. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Departamento de Vigilância, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Brasília; 2017.
6. Lanini S, Scognamiglio P, Pisapia R, Minosse C, Agresta A, Ippolito G. Recovery of metabolic impairment in patients who cleared chronic hepatitis C infection after direct-acting antiviral therapy. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2019;53(5):559-63.
7. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Departamento de Vigilância, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Brasília; 2018.
8. Abeso. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. Metabólica. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4ª edição. São Paulo; 2016.
9. BRASIL. Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. *Diário Oficial da União.* 2016.
10. Cheinquer H, Sette H Jr, Wolff FH, de Araujo A, Coelho-Borges S, Soares SRP, et al. Treatment of Chronic HCV Infection with the New Direct Acting Antivirals (DAA): First Report of a Real World Experience in Southern Brazil.

11. Portari-Filho LH, Álvares-da-Silva MR, Gonzalez A, Ferreira AP, Nogueira CV, Mendes-Correa MC, et al. How are HCV-infected patients being identified in Brazil: a multicenter study. *Braz. j. infect. dis.* 2019;23(1):34-9.
12. Leite JMdS, Inácio J, de Oliveira, Monteiro RSdM, Marques CdC, Barreto VP, Feijão AR. Sociodemographic and clinical characterization of patients with chronic hepatitis C. *Enfermería Global.* 2019;07;18(3):183-194.
13. Oliveira TJB, Reis LAP, Barreto LSLO, Gomes JG, Manrique EJC. Perfil epidemiológico dos casos de hepatite C em um hospital de referência em doenças infectocontagiosas no estado de Goiás, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2018; 9(1):51-57.
14. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):29-36.
15. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14-20.
16. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2017;114(12):1752-61.
17. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(4):427-36.
18. Dambroso D, Moretti M, Moretti MP, Fiorentin JZ, Moretti GP, Simões PW. Prevalência De Síndrome Metabólica no município de Ouro Verde, Santa Catarina. *Inova Saúde.* 2016;5(2):110-23.
19. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado ÍE, Freitas MIdF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. *Rev. bras. epidemiol.* 2018;21:e180021.

20. Sousa ALL, Batista SR, Sousa AC, Pacheco JAS, Vitorino PVdO, Pagotto V. Hypertension Prevalence, Treatment and Control in Older Adults in a Brazilian Capital City. *Arq Bras Cardiol.* 2019.
21. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovascul Med.* 2016; 26(4):364-73.
22. Castelo A, Mello CEB, Teixeira R, Madruga JVR, Reuter T, Pereira LMMB, et al. Hepatitis C in the Brazilian public health care system: burden of disease. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(4):329-37.
23. Kamenova P. Therapeutic potential of metformin in normal glucose tolerant persons with metabolic syndrome. *Biotechnol. Equip.* 2020;34(1):30-7.
24. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann. Intern. Med* 2000;133(8):592-9.
25. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: the next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes.* 2016;65(7):1767-78.
26. Adinolfi LE, Nevola R, Guerrera B, D'Alterio G, Marrone A, Giordano M, et al. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *J Gastroen Hepatol.* 2018;33(7):1379-82.
27. Dong TS, Aby ES, Benhammou JN, Kawamoto J, Han S-H, May FP, et al. Metabolic syndrome does not affect sustained virologic response of direct-acting antivirals while hepatitis C clearance improves hemoglobin A1c. *World J Hepatol.* 2018;10(9):612.
28. Stine JG, Wynter JA, Niccum B, Kelly V, Caldwell SH, Shah NL. Effect of treatment with direct acting antiviral on glycemic control in patients with diabetes mellitus and chronic hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2017;16(2):215-20.
29. Pedersen MR, Patel A, Backstedt D, Choi M, Seetharam AB. Genotype specific peripheral lipid profile changes with hepatitis C therapy. *World J Gastroentero.* 2016;22(46):10226.

30. 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. *J. Hepatol.* 2015;61(3):790-801.

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