

ANA CAROLINA CARLI DE FREITAS

**PREVALÊNCIA DE DIABETES *MELLITUS* EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE HEPATITE C CRÔNICA AVALIADOS NO
HOSPITAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO
SUL NO PERÍODO DE 1 ANO**

CAMPO GRANDE

2012

ANA CAROLINA CARLI DE FREITAS

**PREVALÊNCIA DE DIABETES *MELLITUS* EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE HEPATITE C CRÔNICA AVALIADOS NO
HOSPITAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO
SUL NO PERÍODO DE 1 ANO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, na linha de pesquisa de doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas na Região Centro-Oeste, para obtenção do título de Mestre.

Orientador- Prof. Drº Rivaldo Venâncio da Cunha

CAMPO GRANDE

2012

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANA CAROLINA CARLI DE FREITAS

**PREVALÊNCIA DE DIABETES *MELLITUS* EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE HEPATITE C CRÔNICA AVALIADOS NO
HOSPITAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO
SUL NO PERÍODO DE 1 ANO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Saúde e Desenvolvimento da
Região Centro-Oeste da Universidade Federal
do Mato Grosso do Sul , para obtenção do título
de Mestre.

Resultado - APROVADA

Campo Grande (MS), ____ de ____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Prof° Dr _____ / ____ / ____

Prof° Dr _____ / ____ / ____

Prof° Dr _____ / ____ / ____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e irmã, pelo amor e exemplo que me guiam em todas as batalhas.

À minha filha, motivo que me impulsiona a conquistar novos desafios.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof° Dr° Rivaldo Venâncio da Cunha que doou seu conhecimento, experiência e tempo. Minha gratidão.

Ao meu Prof° Dr° Vivaldo Sebastião Marques Filho pelo exemplo e estímulo.

À todos, que ajudaram direta ou indiretamente a realização deste trabalho, sem os quais seria impossível alcançar estas metas.

Ao Programa de Pós graduação Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, que através de seus professores e funcionários possibilitaram-me a concretização de um grande projeto.

RESUMO

Freitas ACC. Prevalência de diabetes *mellitus* em pacientes com diagnóstico hepatite C crônica avaliados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul no período de 1 ano. Campo Grande; 2012.[Dissertação-Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul]

Objetivo: O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência de pacientes diabéticos entre os portadores de hepatite C, atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). **Métodos:** Um total de 261 prontuários foi avaliado no ambulatório de hepatites virais do Hospital Dia Profª Esterina Corsini (UFMS). Estes pacientes foram divididos em dois grupos: portadores de hepatite C (165) e hepatite B (96). A prevalência de diabetes *mellitus* foi calculada em ambos os grupos. Variáveis como idade, índice de massa corporal, genótipo viral, biópsia hepática e tipo de resposta ao tratamento foram devidamente estudadas nos doentes com diagnóstico de hepatite C. **Resultados:** A prevalência de diabetes *mellitus* foi maior entre os portadores do vírus da hepatite C (HCV) quando comparada com a dos doentes com hepatite B crônica (20% vs 6.4%- $p = 0,0034$). A prevalência de DM foi maior em indivíduos com IMC mais elevado, portadores do genótipo 2 do HCV, fibrose ≥ 2 na classificação de Metavir e naqueles não respondedores ao tratamento instituído para hepatite C. **Conclusão:** A alta prevalência de diabetes em pacientes infectados pelo HCV, associada à maior tendência à fibrose hepática avançada e à menor resposta ao tratamento, recomendam que as alterações no metabolismo da glicose sejam precocemente diagnosticadas e rigorosamente tratadas neste grupo de pacientes.

Palavras-chave:Hepatite C, Diabetes *Mellitus*,Prevalência.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the prevalence of diabetic patients amongst those afflicted by type C hepatitis being attended at the Hospital of the Federal University of the State of Mato Grosso do Sul (UFMS). **Methods:** A total of 261 subjects were evaluated in the outpatient section for viral hepatitis at the Professor Esterina Corsini day clinic in the University Hospital (UFMS). These patients were divided into two groups: those with Hepatitis C (165) and those with Hepatitis B (96). The prevalence of diabetes *Mellitus* was calculated in both groups. Information, such as, age, body mass index (BMI), viral genotype, hepatic biopsy and the type of response to the treatment was duly studied in the patients afflicted with the hepatitis C virus. **Results** The prevalence of diabetes *Mellitus* was greater among the patients infected with Hepatitis C virus (HCV) when compared to those with chronic hepatitis B (20% vs. 6,4% - p 0,0034). The patients diagnosed with Hepatitis C and diabetes proved to be older (56 – 65 years old), with higher body mass indexes (BMI), showed more prevalence of infection by viral genotype 2, hepatic biopsies denoting a greater degree of fibrosis and lower indices of response to treatment with *interferon* and *Ribavirin*. **Conclusion:** The high prevalence of diabetes in patients infected by HCV, associated with the greater tendency to advanced Hepatic fibrosis and a diminished response to the treatment, suggests that the alterations in the glucose metabolism should be diagnosed earlier and treated rigorously in this group of patients.

Key Words: Hepatitis C, *Diabetes Mellitus*, Prevalence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Receptor e vias de sinalização da insulina	29
Figura 2- Modelo para inter-relações entre resistência à insulina e diabetes através das vias inflamatórias.....	31
Figura 3 - Cascata de sinalização da insulina e potenciais alvos para RI mediados pelo HCV em pacientes com hepatite C.....	37
Figura 4 - Alterações na sinalização induzida pelo interferon mediadas pelas mediadas pelas proteína do core e NS5 do HCV.....	39
Figura 5 - Seleção das variáveis	45
Figura 6 - Prevalência de diabetes em pacientes com hepatite C avaliados no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011 (n=165)	47
Figura 7 - Prevalência de diabetes em pacientes com hepatite B avaliados no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011 (n=94)	48
Figura 8 - Prevalência de diabetes em pacientes com hepatite C e B avaliados no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011(n=165).....	48
Figura 9 - Distribuição conforme a faixa etária de pacientes diabéticos e com hepatite C, no Hospital Universitário, no período de janeiro a de a dezembro de 2011(n=165).....	50

Figura 10 - Distribuição conforme o IMC de pacientes diabéticos com hepatite C avaliados , no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011(n=165).....	51
Figura 11 - Distribuição conforme o genótipo viral de pacientes diabéticos e não diabéticos com hepatite C, no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011(n=165).....	52
Figura 12 - Distribuição conforme o nível de fibrose de pacientes diabéticos e não diabéticos com hepatite C, no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011(n=165).....	53
Figura 13 - Distribuição conforme o tipo de resposta ao tratamento de pacientes diabéticos e não diabéticos com hepatite C, no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011 (n=165).....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência de diabetes em portadores do vírus da hepatite C de acordo com os intervalos de idade. Campo Grande - janeiro a dezembro, 2011 (n=165).....	49
Tabela 2 - Prevalência de diabetes em portadores do vírus hepatite C de acordo com os intervalos de IMC. Campo Grande - janeiro a dezembro,2011 (n=165).....	50
Tabela 3 - Prevalência de diabetes em portadores do vírus da hepatite C de acordo com o genótipo viral. Campo Grande - janeiro a dezembro, 2011 (n=165).....	51
Tabela 4 -Prevalência de diabetes em portadores do vírus da hepatite C de acordo com a biópsia hepática. Campo Grande - janeiro a dezembro, 2011(n=165).....	53
Tabela 5 - Prevalência de diabetes em portadores do vírus da hepatite C de acordo com a resposta ao tratamento. Campo Grande - janeiro a dezembro,2011 (n=165).....	54
Tabela 6 - Prevalência de diabetes <i>mellitus</i> em pacientes com diagnóstico de hepatite C segundo variáveis clínico-demográficas como: faixa etária, índice de massa corporal, genótipo viral, estágio de fibrose hepática e tipo de resposta ao tratamento. Campo Grande, janeiro a 2011 dezembro 2011 (n=165).....	55

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DGNA	Doença gordurosa não-alcoólica
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GLUT - 4	Transportador de glicose-4
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HOMA	Modelo homeostático
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN	Interferon - alfa
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IR	Receptor de insulina
IRS	Substrato do receptor de insulina
JNK	Jun terminal quinase
NK	Natural killers
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
Peg-IFN	Interferon pegilado
RI	Resistência à insulina
RIBA	<i>Recombinant immunosorbent assay</i>
RVP	Resposta virológica precoce
RVR	Resposta virológica rápida
RVS	Resposta viral sustentada
SOCS-3	Supressor da citocina-3
SBP	Sociedade Brasileira de Hepatologia
STATS	Proteínas ativadoras da transcrição
SUS	Sistema Único de Saúde
TMA	Amplificação mediada pela transcrição
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFMS	Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 A prevalência da hepatite C.....	17
2.2 As via de transmissão do HCV.....	17
2.3 Características do HCV.....	17
2.4 História natural da hepatite C.....	19
2.5 Diagnóstico laboratorial da hepatite C.....	21
2.6 Exame anatomopatológico.....	22
2.7 Tratamento da hepatite C.....	23
2.8 Prevalência de Diabetes <i>Mellitus</i>	27
2.9 fisiopatologia da resistência à insulina.....	27
2.10 Stress, inflamação e resistência à insulina.....	30
2.11 Hepatopatia e resistência à insulina.....	32
2.12 Prevalência da associação DM e hepatite C.....	32
2.13 Vírus da hepatite c e resistência à insulina.....	35
2.14 Consequências da associação de DM e hepatite C.....	37
3 OBJETIVOS	41
3.1 Objetivo geral.....	41
3.2 Objetivos específicos.....	41
4 METODOLOGIA	42
4.1 Tipo de estudo.....	42
4.2 Caracterização do local do estudo.....	42
4.3 Sujeitos da pesquisa.....	42
4.4 Coleta de dados.....	43
4.5 Estratégia para análise dos dados.....	43
4.6 Variáveis do estudo.....	45
4.7 Tratamento dos dados.....	45
4.8 Aspectos éticos.....	46
5 RESULTADOS	47
5.1 Prevalência de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e hepatite C.....	47

5.2 Prevalência de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e hepatite B.....	47
5.3 Análise da faixa etária dos pacientes com hepatite C.....	49
5.4 Análise do IMC de pacientes com hepatite C.....	50
5.5 Análise dos genótipos virais dos pacientes com hepatite C.....	51
5.6 Análise do exame histopatológico dos pacientes com hepatite C.....	52
5.7 Análise da resposta ao tratamento para hepatite C.....	53
6 DISCUSSÃO.....	56
7 CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
ANEXO.....	75

1 INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica em todo mundo e a indicação mais frequente de transplante hepático na atualidade (ALTER, 2007).

A prevalência mundial de infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) foi estimada em aproximadamente 3% da população, correspondendo a 180 milhões de portadores (WHO, 2011).

No Brasil, o Ministério da Saúde, em um inquérito de base populacional de prevalência das hepatites A, B e C por macrorregiões brasileiras, incluindo o Distrito Federal, realizado no período de 2004 a 2009, estimou uma taxa de infecção pelo HCV de 1,38% (BRASIL, 2010).

A maioria dos portadores do vírus da hepatite C (60-80%) desenvolve a forma crônica da doença que se caracteriza por fibrose hepática progressiva, com risco de 3-9% de evolução para cirrose após 20 anos de infecção. A hepatite C, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), está associada à significativa taxa de mortalidade, sendo responsável por 50-76% dos casos de câncer hepático no mundo (ALBERTI *et al.*, 2005).

A infecção pelo HCV é considerada uma doença sistêmica e a prevalência de manifestações extra-hepáticas varia de 38 a mais de 70% em diversos estudos. Estas manifestações são decorrentes, na maior parte das vezes, de fenômenos auto-ímmunes como a crioglobulinemia assintomática, a crioglobulinemia mista essencial, porfiria cutânea tardia esporádica, doença da tireóide, síndrome de Sjögren, artrite reumatóide, glomerulonefrite e o linfoma não-hodgkin (ARAÚJO; BARONE, 2010).

Além das manifestações extra-hepáticas imunomediadas, a hepatite C também está associada a diversas alterações metabólicas, sobretudo à sobrecarga de ferro e à resistência insulínica (RI), sendo a última, condição essencial para o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (ZIGNEGO *et al.*, 2005).

Estudos epidemiológicos sugerem que o diabetes *mellitus* (DM), particularmente o tipo 2, possa representar uma manifestação da infecção crônica pelo vírus C (ZIGNEGO *et al.*, 2007).

Pacientes HCV positivos apresentam prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 e intolerância à glicose superior a outras formas de doença hepática crônica, chegando a acometer 21% dos portadores de hepatite C contra 12% dos pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica (METHA *et al.*, 2003).

O mecanismo pelo qual a infecção pelo HCV induz à resistência insulínica tem sido alvo de intensa investigação. A principal hipótese sugere que citocinas inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- α), elevados na inflamação causada pelo HCV, alterariam a cascata de sinalização do receptor de insulina determinando um quadro de resistência a este hormônio (AYTUG *et al.*, 2003).

As consequências clínicas da resistência à insulina e diabetes *mellitus* em pacientes com hepatite C são: um risco aumentado para fibrogênese e, portanto, para cirrose e menor resposta ao tratamento com interferon (IFN) e ribavirina (NEGRO; ALAEI, 2009).

Várias evidências sugerem que a resistência à insulina determina uma maior tendência à fibrose hepática por aumento de deposição de fibras de colágeno no fígado dos pacientes portadores do vírus C (PARADIS *et al.*, 2001).

Pacientes diabéticos apresentam menores taxas de resposta ao tratamento com interferon- alfa (IFN- α) e ribavirina, de forma independente ao genótipo viral avaliado (HUANG *et al.*, 2007).

Até o momento, não existem dados na literatura relativos à prevalência desta associação no estado do Mato Grosso do Sul, tampouco avaliações que descrevam a evolução clínica destes pacientes.

O aumento do número de casos crônicos diagnosticados com hepatite C representa uma demanda maior de pacientes expostos ao risco de complicações e, conseqüentemente, de morte. Portanto, estudos que avaliem a prevalência de portadores do vírus da hepatite C e de diabetes, representam uma medida indispensável para iniciar a investigação do impacto total da associação destas doenças em nosso meio.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C

Até a década de 1980, cerca de 10% dos pacientes que recebiam transfusão de sangue e derivados nos Estados Unidos apresentavam um tipo de hepatite pós transfusional, que cursava aproximadamente com 15000 novos casos de cirrose hepática. Após longos anos de pesquisa Feinstone, Kapikian, Purcell, Alter e Holland, em 1975 caracterizaram uma hepatite denominada não A e não B (NANB) (FEINSTONE; KAPIKIAN; PURCEL, 1975).

Em 1989 pesquisadores chefiados por Quilim Choo elucidaram pela primeira vez a natureza do vírus responsável pela hepatite não A e não B, que então foi denominado vírus da hepatite C. Após o advento de ensaios de segunda geração para detecção de anticorpos contra o HCV houve uma diminuição do risco de 33% a praticamente zero em se contrair esta hepatite por via transfusional (CHOO *et al.*,1989).

A prevalência da infecção pelo HCV, de acordo com a OMS, foi estimada em 3% da população mundial, atualmente cerca de 180 milhões de pessoas, variações nesta prevalência ocorrem conforme a região geográfica (WHO, 2011).

Na América Latina, a estimativa foi de 1,3% de infecção pelo HCV. No Brasil, o Ministério da saúde, em um inquérito de base populacional de prevalência das hepatites A, B e C por macrorregiões brasileiras, incluindo o Distrito Federal, realizado no período de 2004-2009, estimou uma taxa de infecção de 1,38% (IC 95% 1,12-1,64). A prevalência estimada de anticorpos anti-HVC por regiões foi: Norte, 2.1% (IC 95% 1,4-2,8), Nordeste, 0,7% (IC 95% 0,4-1,0), Centro-Oeste, 1,3% (IC 95% 0,9-1,7), Distrito Federal, 0.8% (IC 95% 0,49-1,2), Sudeste, 1,3% (IC 95% 0,9-1,6), Sul, 1.2% (IC 95% 0,8-1,6) (BRASIL, 2010).

A hepatite C é agravo de notificação compulsória no Brasil desde 1999 (Brasil. Portaria nº 1.461/GM/MS,1999). O número de notificações de hepatites virais com sorologia reagente para hepatite C, no Brasil, foi de 132,950 no período de 1999 a 2009. A média de casos notificados é de aproximadamente 16,500 pacientes por ano (BRASIL, 2010).

2.2 As vias de transmissão do vírus da hepatite C

A via principal de transmissão do HCV é a parenteral. Demonstrou-se que o HCV é o agente causal de mais de 90% das hepatites pós-transfusionais. No Brasil, a partir de 1993 através da Portaria nº 1.376, há a obrigatoriedade dos testes sorológicos (anti-HCV) em candidatos a doadores de sangue. Atualmente, essa via de transmissão não é frequente, porém mantém-se importante em países onde a triagem sorológica não é rotineira (TE; JENSEN, 2010).

A via percutânea de infecção pelo HCV, através de acidente com material biológico, pode ocorrer em profissionais de saúde, sendo o risco médio de soroconversão de 1.8% (ALTER, 2007).

Outras formas parenterais de contaminação são os procedimentos médicos, odontológicos, de acupunturista ou de tatuagem. Portanto, qualquer material cortante ou perfurante pode ser veículo transmissor do vírus de uma para outra pessoa, como o alicate da manicura, a lâmina do barbeiro ou mesmo a escova de dente compartilhada por cônjuges ou filhos. Pacientes em tratamento com hemodiálise e transplantados de órgãos correm maior risco. Dentre as formas não-parenterais de transmissão da hepatite C destaca-se a via sexual, presente em menos de 1% em casais com parceiros estáveis (STRAUSS, 2001).

A transmissão vertical do HCV ocorre em 4-7% das crianças nascidas de mães infectadas. Co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) aumenta a taxa de transmissão em quatro a cinco vezes (TE; JENSEN, 2010).

Os principais meios de transmissão dos casos notificados de hepatite C, no Brasil, no período de 1999 a 2009, foram o uso de drogas (18%) e transfusão de sangue e/ou hemoderivados (16%). A via sexual representou 9% e a taxa restante (43%) permaneceu com etiologia ignorada (BRASIL, 2010).

2.3 Características do vírus

O vírus da hepatite C é classificado dentro do gênero *Hepacivirus*, sendo um membro da família *Flaviridae*. Apresenta formato esférico, com diâmetro de 30-60 nm envolto por uma camada lipídica, que contém genoma em fita simples de ácido ribonucleico (RNA) com polaridade positiva medindo 9,6 kilobases de comprimento, cuja heterogeneidade genética foi descoberta em 1990 (HOUGHTON, 2009).

Na poliproteína, com uma longa fase de leitura aberta (*open reading frame*), o genoma do HCV é formado pela região terminal 3'UTR e pela área não codificadora terminal, o *untranslated terminal* - 5'UTR, onde distinguem-se as proteínas estruturais do core (C), do envelope E1, E2 e do p7 e as proteínas não estruturais, o *non structural protein* ou NS (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e a NS5b), responsáveis pela replicação viral (LINDENBACH; RICE, 2005).

A grande variabilidade genética associada à alta taxa de replicação dificulta o reconhecimento e a defesa pelo sistema imune do hospedeiro. A seleção de variantes e a adaptação ao hospedeiro deram origem aos diferentes genótipos virais (SIMMONDS *et al.*, 2005).

São diversos genótipos de HCV existentes, que foram designados numericamente de 1 a 6 e os vários subtipos nomeados de forma alfabética. Dentro de cada genótipo há, por sua vez, 80 subtipos conhecidos. (NGUYEN; KEEFE, 2005).

A identificação dos genótipos é clinicamente importante, pois a gravidade e a progressão da doença parece estar relacionada com os tipos virais, o genótipo 1 tem se mostrado de pior prognóstico quando comparado com o 2 e 3 do HCV, uma vez que apresenta maior resistência ao tratamento com interferon (SIMMONDS *et al.*, 2005).

O genótipo 1 é o mais frequente no mundo (60% das infecções). A distribuição geográfica das variantes genéticas do HCV revela um predomínio do tipo 1, 2 e 3 na Europa, nos Estados Unidos da América e Japão, o genótipo 4 na África Central, Egito e Oriente Médio, o tipo 5 na África do Sul e o 6 na Ásia. No Brasil, há uma maior prevalência do genótipo 1, subtipo 1a e 1b, seguido pelo 3 e 2 (LAMPE, 2011).

A entrada do HCV na célula hospedeira é mediada por aproximadamente quatro receptores de membrana e o uso destas moléculas pode ser o fator determinante para infecções em células diferentes como: hepatócitos, linfócitos, monócitos e medula óssea (LINDENBACH; RICE, 2005).

Uma vez dentro do citoplasma da célula hospedeira, o RNA do HCV é liberado e traduzido em uma grande poliproteína cujo processamento do primeiro terço dá origem as proteínas estruturais (core E1, E2, FF e p7), os dois terços restantes resultam nas não-estruturais: NS2, NS3, NS4A, NS4b, NS5A e NS5B (BARTHE *et al.*, 2006).

O processo de replicação do HCV é semiconservativo e assimétrico dividido em duas etapas distintas, ambas catalizadas pela NS5B. A fita positiva serve como molde para uma fita negativa intermediária, que na etapa seguinte orienta a produção de várias fitas de polaridade positiva, que posteriormente serão utilizadas para produção de várias poliproteínas virais (LINDENBACH; RICE, 2005).

A célula infectada reconhece o RNA do vírus por meio de receptores da família Toll e ativa a produção de interferon-alfa e beta (IFN). Os IFN têm várias ações anti-virais, como o aumento da expressão de proteínas que promovem o reconhecimento de antígenos virais pelo sistema imune do hospedeiro e destruição da célula infectada por indução de apoptose, o que diretamente inibe a replicação viral (KANTO *et al.*, 2006).

Quando o HCV infecta o hospedeiro, as proteínas do envelope do vírus estimulam linfócitos B a produzirem anticorpos neutralizantes, detectáveis semanas após a infecção. No entanto, o vírus por apresentar alta taxa de mutação, elimina o sítio de reconhecimento da resposta imune e, conseqüentemente, determina a cronicidade da doença (BARTHE *et al.*, 2006).

Após a ativação da resposta imune humoral, caracterizada pela produção de anticorpos, ocorre a resposta celular. Nesta etapa para que o HCV seja reconhecido, parte de seus antígenos são apresentados, através das células apresentadoras de antígenos que expressam a molécula de histocompatibilidade classe II, aos linfócitos T CD4 e CD8. Como estes linfócitos apresentam dificuldade em se movimentar na densa malha celular do fígado, muitas de suas ações acabam sendo mediadas por citocinas, que entre outros efeitos podem estimular a síntese de colágeno pelos fibroblastos, o que determina distorção da arquitetura hepática e, portanto, fibrose na hepatite crônica (BARTHE *et al.*, 2006).

2.4 História natural da infecção pelo vírus da hepatite C

Na fase aguda, após a inoculação do HCV, o HCV-RNA plasmático pode ser detectado em poucos dias a oito semanas. A maioria dos pacientes são assintomáticos e os que apresentam sinais e sintomas da infecção, 20 a 30% dos casos, normalmente os demonstram entre 3-12 semanas da exposição ao vírus (GHANY, 2009).

O quadro clínico da infecção aguda normalmente é subclínico, com sintomas semelhantes a um resfriado comum: artralguas, mialgias, anorexia e fadiga. Raramente ocorre icterícia. O nível das transaminases não se eleva mais que quinze vezes, voltando ao normal em poucas semanas. A hepatite aguda fulminante é muito rara (CRAXI *et al.*, 2008).

O nível do HCV-RNA plasmático aumenta rapidamente durante as primeiras semanas de infecção e o pico é atingido um pouco antes da elevação sérica das aminotransferases. O desaparecimento do HCV-RNA e a soroconversão ocorre aproximadamente 1 a 3 meses após a exposição (GHANY *et al.*, 2009).

A evolução pode seguir para a resolução espontânea que ocorre em 10 a 15% dos casos, ou evoluir para forma crônica, caracterizada por viremia persistente por mais de seis meses da exposição ao vírus, o que acontece em 75-85% dos pacientes. A injúria hepática é determinada por efeito citopático direto do vírus, mas a lesão imunomediada determinada pelos linfócitos T CD8+ e células *natural Killers* exerce um papel central (CRAXI *et al.*, 2008).

Esta fase da doença apresenta progressão lenta, sendo que nos primeiros vinte anos de infecção a maioria dos pacientes é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos como fadiga, artralgia, icterícia, dor em hipocôndrio direito. A evolução da infecção crônica do HCV, não tratada, para cirrose (estágio avançado da doença hepática) normalmente ocorre após 20-30 anos da doença e acomete aproximadamente 20-30% dos pacientes. O risco de evolução para o carcinoma hepático foi de 3 a 4% ao ano (FREEMAN *et al.*, 2001).

A infecção pelo HCV é considerada uma doença sistêmica e a prevalência de manifestações extra-hepáticas varia de 38 a mais de 70% em diversos estudos. Estas manifestações são decorrentes, na maior parte das vezes, de fenômenos auto-imunes como a crioglobulinemia assintomática, a crioglobulinemia mista essencial, porfiria cutânea tardia esporádica, doença de tireóide, síndrome de Sjögren, artrite reumatóide, glomerulonefrite e o linfoma não-hodgkin (ARAÚJO; BARONE, 2010).

Além das manifestações extra-hepáticas imunomediadas, a hepatite C também está associada a diversas alterações metabólicas, sobretudo a sobrecarga de ferro e à resistência insulínica (ZIGNEGO *et al.*, 2007).

2.5 Diagnóstico laboratorial

Os testes diagnósticos para infecção pelo HCV datam de 1989, sendo o primeiro ensaio desenvolvido por Choo *et al.* em 1989. A detecção do anticorpo anti-HCV pelo método *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) é o exame mais importante na prática clínica, pois tem poucos casos falsos positivos e negativos, é bastante sensível, simples de realizar, econômico e susceptível à automatização, portanto utilizado como exame de triagem (SCOTT; GRETCH, 2007).

Os testes ELISA de primeira geração detectam anticorpos contra proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos derivados da região NS4, em geral 112 dias da exposição viral. Os ensaios de segunda geração, comercializados a partir de 1992, detectam anticorpos contra antígenos derivados da região core, da NS3 e NS4 do vírus em 33 a 129 dias. Já os testes de terceira geração, em uso a partir de 1995, detectam anticorpos contra todos os antígenos anteriores, acrescidos aos da região NS5 em 40 a 70 dias da infecção (SCOTT; GRETCH, 2007).

A detecção do RNA viral sérico é realizada pelo método qualitativo de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou por amplificação mediada pela transcrição (TMA). Este exame informa apenas se há ou não RNA viral, mas não reporta a intensidade da viremia (SCOTT; GRETCH, 2007).

A reação de determinação qualitativa pode ser utilizada para definir o início do tratamento bem como a avaliação da resposta à terapia. Se houver resultado negativo detectado por um exame com técnica de biologia molecular sensível, ao final da terapia, o paciente é considerado respondedor; caso contrário, não respondedor. Um novo exame deve ser solicitado seis meses após o encerramento do tratamento, a persistência de um resultado negativo mostra uma resposta virológica sustentada (RVS), se a reação revelar positividade, esse paciente torna-se um recidivante. Outra aplicação para este teste seria com quatro semanas de tratamento, um resultado não detectado denota uma resposta virológica rápida e sugere um bom prognóstico (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2007).

A quantificação do HCV-RNA é importante durante o tratamento, normalmente é solicitada no início da terapia e, posteriormente, na 12ª semana, um valor de declínio maior que 2 log, para o genótipo 1, indica provável resposta positiva ao tratamento. Os testes comerciais são divididos em três categorias: método da reação em cadeia de polimerase (PCR em tempo real), a amplificação

mediada pela transcrição (TMA) e o *branched* ácido desoxirribonucleico (bDNA) (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2007).

A identificação dos genótipos virais pode ser realizada por dois tipos de ensaios, a genotipagem e sorotipagem. Estes testes são importantes, pois complementam a avaliação clínica e laboratorial na definição do tratamento medicamentoso da hepatite C (ROLFE *et al.*, 2005).

2.6 Exame histopatológico

O diagnóstico histológico, por meio da biópsia hepática, revela-se importante para decisão terapêutica e também fornece subsídios quanto à confirmação da etiologia pelo HCV (BEDOSSA *et al.*, 2003).

A retirada do fragmento do fígado pode ser realizada de diversas maneiras e a sua denominação varia de acordo com a técnica realizada. A biópsia pode ser obtida por via cirúrgica, laparoscópica, transjugular ou por punção transcutânea. Esta última é a técnica mais comum, realizada em qualquer ponto do órgão, geralmente é guiada por um exame de imagem, como ultrassonografia, e necessita de uma agulha especial para garantir que o fragmento hepático tenha tamanho suficiente para um bom preparo histológico (AL KNAWY, 2007).

Cirrose hepática, alterações na crase sanguínea, presença de líquido livre na cavidade peritoneal e presença de nódulos hepáticos suspeitos para neoplasias constituem contra-indicações clássicas ao procedimento para o exame histopatológico (AL KNAWY, 2007).

A hepatite aguda apresenta alterações histológicas predominantemente parenquimatosas, com lesões caracterizadas por balonização dos hepatócitos com necrose, corpos apoptóticos e inflamação representada por linfócitos nos vasos sanguíneos e nas áreas de necrose. No entanto a realização de biópsias na fase aguda é rara, ficando toda atenção dos patologistas para a forma crônica da doença. Os achados, nesta fase da hepatite, podem ser divididos em portais, periportais e parenquimatosos (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

As alterações histológicas portais e peri-portais caracterizam-se por linfócitos maduros ocupando os espaços-porta, no entanto, na maioria dos casos, estes infiltrados inflamatórios expandem-se para além do limite do espaço-porta, com destruição dos hepatócitos circunjacentes, denotando a atividade de interface ou

periportal. O comprometimento parenquimatoso manifesta-se pela presença de necrose focal com infiltração por linfócitos e histiócitos. A fibrose normalmente se inicia na periferia dos espaços porta evoluindo com septos fibrosos porta-porta e, posteriormente, porta-centro, com distorção da arquitetura hepática e cirrose (SOBESKY *et al.*, 2008).

Os patologistas brasileiros utilizam as mesmas classificações para estadiamento e graduação das hepatites crônicas, que normalmente são a classificação da Sociedade Brasileira de Patologia ou a de Metavir, ambas caracterizadas por pontuar os aspectos básicos das hepatites como atividade periportal, lobular e fibrose (GAYOTTO, 2007).

Cerca da metade dos pacientes portadores do HCV possuem algum grau de esteatose na biópsia hepática. Esta característica amplamente reconhecida na doença hepática alcoólica, hoje está bem evidente em obesos portadores de resistência insulínica e diabetes e, recentemente, foi nomeada como doença gordurosa não alcoólica do fígado (DGNA). No entanto, em infecções pelo vírus com genótipo 3, o achado de esteatose deve-se a um efeito citopático diretamente determinado pelo HCV, uma vez que há remissão desta alteração histológica com a eliminação do vírus após instituição do tratamento (NIEMENEN *et al.*, 2009).

2.7 Tratamento

Os principais objetivos do tratamento resumem-se na obtenção de uma resposta virológica sustentada, aumento da expectativa de vida, melhora da qualidade de vida, redução da probabilidade de evolução para insuficiência hepática terminal e diminuição do risco de transmissão da doença (HEATHCOTE, 2007).

Mesmo antes de o HCV ser identificado como o principal agente etiológico da denominada hepatite não A e não B, a terapia com interferon - alfa era associada à normalização dos índices de alanina aminotransferase (ALT) em alguns pacientes. (HEATHCOTE, 2007).

Em 1989, os primeiros casos de tratamento com sucesso da infecção pelo HCV com interferon-alfa foram relatados, porém um alto número de pacientes apresentava recidiva da doença (DI BISCEGLIE *et al.*, 1989).

O interferon-alfa é uma citocina que tem importante função na resposta imune inata antiviral e foi aprovada em 1991 como terapia para hepatite C (FELD; HOOFNAGLE, 2005).

O interferon-alfa se liga a receptores da membrana de superfície dos hepatócitos, estimulando-os a dimerizar e ativar tirosina-cinases que causam fosforilação dos transdutores de sinais citoplasmáticos e das proteínas ativadoras da transcrição (STAT). Os STAT 1 e 2 dimerizam-se e se acoplam ao fator regulador do interferon 9 (IRF 9), formando um grande complexo que se dirige ao núcleo a fim de se acoplar a elementos específicos no ácido dexorribonucleico (DNA) do hepatócito. (SEN, 2001).

Essa ligação causa transcrição de múltiplos genes que saem do núcleo na forma de RNA mensageiro e no citoplasma produzem proteínas que interferem na replicação do HCV (SEN, 2001).

O interferon- alfa também induz a expressão de genes envolvidos na resposta imune, resultando na ativação de células natural killers (NKs), maturação de células dendríticas, proliferação de células T de memória e prevenção de apoptose de células T (TILG, 1997).

Entretanto, a monoterapia com interferon-alfa apresentou pequena eficácia, ou seja, a resposta viral sustentada (RVS), definida por ausência do HCV-RNA no soro por pelo menos seis meses após a interrupção do tratamento, foi em geral menor que 20% dos casos (HOOFNAGLE; SEEFF, 2006).

A subsequente adição do antiviral oral ribavirina (RBV) a essa terapia fez aumentar a RVS para 40 a 45 % dos casos (HOOFNAGLE; SEEFF, 2006).

Outro avanço no tratamento da hepatite C foi a introdução do interferon-alfa peguilado 2a ou 2b. O processo de peguilação consiste na ligação do interferon-alfa às moléculas do polietileno glicol (PEG), que são grandes moléculas solúveis em água, permitindo assim uma maior meia-vida, o que possibilitou administração subcutânea semanal, promovendo maior aderência ao tratamento pelo paciente (HARRIS; CHESS, 2003).

Novos medicamentos para terapia da hepatite C crônica, o telaprevir e o boceprevir (aprovados pela ANVISA em 26 de julho de 2011), que são inibidores das proteínas não estruturais NS3 e NS4A do HCV, apresentam em combinação ao interferon peguilado e ribavirina taxas de RVS de 70-80% em pacientes com genótipo 1 (BACON *et al.*, 2011).

Recomenda-se tratamento para os pacientes que apresentem: fibrose \geq F2 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP \geq 2 e ISHAK \geq 3), independentemente da atividade inflamatória; ou atividade inflamatória \geq A2 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP e ISHAK \geq 2) com presença de fibrose \geq F1 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP e ISHAK \geq 1). A genotipagem do HCV é obrigatória para os candidatos a tratamento, já que o mesmo é definido de acordo com o genótipo encontrado (BRASIL, 2011).

Os critérios de resposta virológica para avaliação do tratamento são: resposta virológica rápida (RVR): definida como HCV-RNA quantitativo (carga viral) indetectável (abaixo do limite inferior de detecção) na 4ª semana de tratamento. Resposta virológica precoce (RVP): definida como a queda de pelo menos duas escalas logarítmicas (2 Log) ou 100 vezes o valor do HCV-RNA pré-tratamento (RVP parcial), ou sua indetectação na 12ª semana de tratamento (RVP total). Resposta virológica sustentada (RVS): definida como HCV-RNA indetectável na 24ª semana de seguimento, após o término do tratamento. Responder lento: definido como o indivíduo que apresenta RVP parcial (HCV-RNA detectável, porém com queda $>$ 2 Log na semana 12) e HCV-RNA indetectável na 24ª semana de tratamento. Não responder parcial: definido como o indivíduo que apresenta RVP parcial (HCV-RNA detectável, porém com queda $>$ 2 Log na semana 12) e HCV-RNA detectável na 24ª semana de tratamento. Nulo de resposta: definido como o indivíduo que não apresenta pelo menos RVP parcial (BRASIL, 2011).

O esquema recomendado para tratamento dos pacientes portadores de hepatite crônica C com genótipo 1 é a associação de PEG- IFN e ribavirina, durante 48 a 72 semanas; PEG-IFN alfa-2a, 180mcg, por via subcutânea, uma vez por semana ou PEG-IFN alfa-2b, 1,5mcg/kg, por via subcutânea, uma vez por semana, ambos associados à RBV 15mg/kg/dia, por via oral, dividida de 12 em 12 horas. Considerar duração do tratamento de 72 semanas para pacientes portadores de genótipo 1 que estejam em tratamento com PEG-IFN associado à RBV e que apresentem boa adesão, com RVP parcial na semana 12 e HCV-RNA indetectável na semana 24,

levando em consideração aspectos de adesão, tolerabilidade e aceitabilidade (BRASIL, 2011).

O esquema recomendado para o tratamento da hepatite crônica C pelos genótipos 2 ou 3, na existência de fatores preditores de baixa RVS, consiste na associação de PEG-IFN e ribavirina, durante 24 a 48 semanas: PEG-IFN alfa-2a ou PEG-IFN alfa-2b, uma vez por semana, por via subcutânea, associado a RBV 15mg/kg/dia, por via oral, dividida de 12 em 12 horas). Considerar duração do tratamento de 48 semanas para pacientes portadores dos genótipos 2 ou 3 e fatores preditores de baixa resposta ao IFN convencional, que estejam em tratamento com PEG-IFN associado à ribavirina e que apresentem boa adesão, com RVP parcial na semana 12 e RNA-HCV indetectável na semana 24, levando em consideração aspectos de adesão, tolerabilidade e aceitabilidade (BRASIL, 2011).

A hepatopatia crônica pelo vírus da hepatite C é, atualmente, a principal indicação de transplante hepático em todo mundo. A re-infecção do paciente transplantado pelo HCV é quase inevitável e a maioria dos doentes apresenta sinais histológicos de hepatite em alguns anos (ERCOLANI, 2006).

Diversos fatores associados a uma melhor resposta ao tratamento medicamentoso para hepatite C são citados na literatura. Dois fatores importantes foram relacionados à pessoa infectada: sexo feminino e idade menor que 40 anos. Segundo Poynard *et al.*, (2000), em um estudo envolvendo 2.235 pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica não tratados previamente, o sexo masculino, idade maior que 40 anos e consumo de álcool (50g ou mais) foram fatores independentes para progressão de fibrose hepática.

Em relação aos fatores relativos ao vírus, a carga viral plasmática do HCV esteve associada de maneira direta com progressão para cirrose. O genótipo 3 do HCV apresentou estágios mais avançados de doença hepática e altas taxas de esteatose. O genótipo 1, predominante no Brasil, foi associado a altas cargas virais e baixa resposta ao tratamento com interferon-alfa (FREEMAN *et al.*, 2001).

Cua *et.al* (2008) determinaram, após análise de 346 pacientes infectados pelos genótipos 1 ou 3 do vírus C, que a resistência insulínica e, conseqüentemente, diabetes *mellitus* é um fator determinante para progressão de fibrose no fígado, promovendo grave dano hepático.

2.8 A prevalência do Diabetes *Mellitus*

Doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica causada por defeito na secreção e/ou ação da insulina. O Diabetes tipo 2 representa 85% a 90% dos casos diagnosticados e os fatores associados ao risco para o surgimento desta doença incluem: idade superior a 40 anos, predisposição genética/familiar, obesidade e sedentarismo (WILD *et al.*, 2004).

O diabetes *mellitus* é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do grau de desenvolvimento. Em 1985, estimava-se que existissem 30 milhões de adultos com diabetes em todo mundo; este número cresceu para 135 milhões em 1995, atingindo 175 milhões em 2002, com projeções para 366 milhões de pessoas no ano de 2030, dos quais dois terços estariam em países em desenvolvimento (WILD *et al.*, 2004).

No Brasil, um grande estudo realizado pelo Ministério da Saúde com a colaboração da Sociedade Brasileira de Diabetes, estimou através da atualização de dados obtidos pelo CENSO- IBGE-2010, que o número de brasileiros diabéticos era de dois milhões, cinquenta e quatro mil e oitocentos e vinte e sete pessoas, aproximadamente 6% da população (LAERTE, 2012).

O número de pessoas com diabetes está aumentando devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, à maior prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como à maior sobrevida de pacientes com esta doença (WILD *et al.*, 2004)

2.9 Fisiopatologia da resistência à insulina

A insulina é um hormônio polipeptídico anabólico produzido pelas células beta pancreáticas, cuja síntese é ativada pelo aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos após as refeições. Este hormônio age em vários tecidos periféricos, incluindo o músculo, fígado e tecido adiposo. Seus efeitos metabólicos imediatos incluem: aumento na captação de glicose, principalmente no músculo e tecido adiposo, aumento da síntese de proteínas, ácidos graxos e glicogênio, bem como bloqueio na produção hepática de glicose, da lipólise e proteólise. Além disso, a

insulina tem efeitos na expressão de genes, síntese proteica, proliferação e diferenciação celular (MOLINA, 2004).

A sinalização intracelular da insulina começa com a sua ligação a um receptor específico de membrana, uma proteína heterotetramérica com atividade quinase intrínseca, composta por duas subunidades α e duas subunidades β . A ligação da insulina a subunidade α permite que a subunidade β adquira atividade quinase levando a uma alteração conformacional e à auto-fosforilação do receptor na subunidade β em múltiplos resíduos de tirosina (PATTI; KAHN, 1998).

Atualmente vários substratos do receptor de insulina (IR) foram identificados, sendo que quatro pertencem à família dos substratos de receptores de insulina: as proteínas IRS (CZECH,1999).

Estas proteínas IRS facilitam a interação do receptor de insulina com substratos intracelulares envolvidos na via de transmissão do sinal, principalmente as vias da fosfatidilinositol-3-quinase e da proteína mitogênio-quinase (CZECH,1999).

A via fosfatidil-inositol-3 quinase é importante na regulação da mitogênese, da diferenciação celular e no transporte de glicose estimulado pela insulina. Atualmente é a única molécula intracelular considerada essencial para o transporte de glicose, e é constituída por um dímero composto de uma subunidade catalítica (p110) e uma regulatória (p85). A ligação dos sítios fosforilados das proteínas IRS à subunidade p85 ativa o domínio catalítico associado à subunidade p110. A enzima torna-se então ativada e determina a fosforilação dos fosfoinosítídeos na posição 3 do anel do inositol, produzindo fosfatidil-inositol-3 fosfato, fosfatidil-inositol 3-4 difosfato e fosfatidil-inositol 3-4-5-trifosfato (LYRA; CAVALCANTI, 2006).

O produto fosfatidil-inositol-trifosfato regula uma quinase dependente de fosfatidil tipo-1 (PDK1), uma serina/treonina quinase que fosforila e ativa outra serina/treonina quinase conhecida por AKT ou PKB. Esta última possui um domínio que interage diretamente com fosfatidil-inositol-3-quinase, promovendo o direcionamento de proteínas transportadoras de glicose (GLUT-4) para a membrana celular (Figura 1) (LYRA; CAVALCANTI, 2006).

A via da fosfatidilinositol-3-quinase é responsável predominantemente por mediar os efeitos metabólicos da insulina, incluindo o transporte de glicose, glicólise, síntese de glicogênio e proteica. A via da proteína mitogênio-quinase está envolvida no processo de diferenciação e proliferação celular (PESSIN; SALTIEL, 2000).

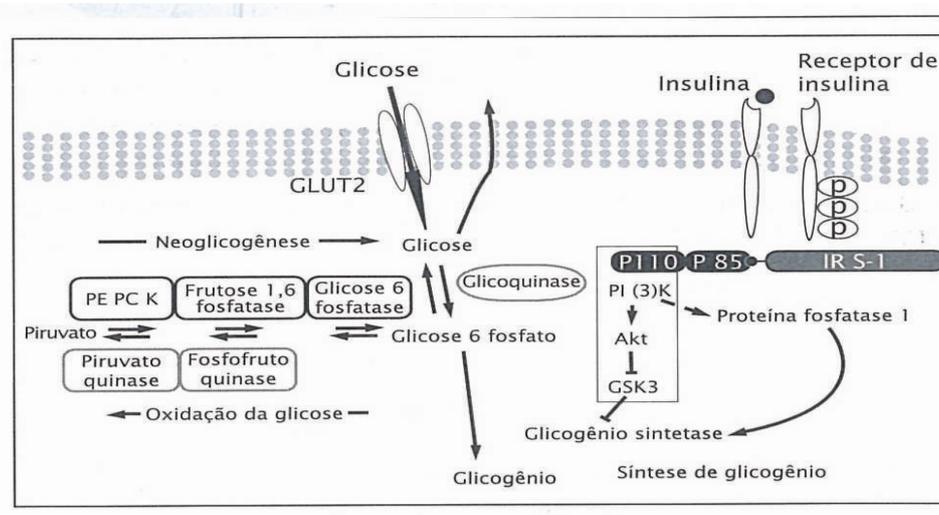


Figura 1 - Receptor e vias de sinalização da insulina

Fonte - Lyra;Cavalcante,2009

A resistência à insulina (RI) do diabetes *mellitus* tipo 2 é caracterizada por alterações em diversos pontos da via de transmissão do seu sinal, com redução da concentração e da atividade quinase do IR, da fosforilação do IRS-1 e 2, da atividade PI 3-quinase, da translocação dos transportadores de glicose (GLUTs) e da atividade das enzimas intracelulares. Em paralelo, há manutenção da atividade normal da via mitogênica (PESSIN; SALTIEL, 2000).

O exame padrão ouro para avaliação da sensibilidade à insulina é o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico; todavia, trata-se de um teste de pouca aplicabilidade na rotina diária. O modelo de avaliação homeostática de resistência à insulina (HOMA-IR) correlaciona-se com o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico e quantifica o grau de RI, principalmente no fígado. O HOMA-IR é calculado pela seguinte equação: $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{insulina em jejum (mU/ml)} \times \text{glicemia em jejum (mmol)}}{22,5}$ (MATTHEWS, 1985).

2.10 Stress, inflamação e resistência à insulina

Apesar de estar evidente a existência de um estado de inflamação crônica de baixo grau nos tecidos de indivíduos obesos e diabéticos, os mecanismos pelos quais as citocinas inflamatórias e os ácidos graxos determinam resistência à insulina ainda são objeto de estudos (KLEIN *et al.*, 2006).

A maior produção de citocinas pró-inflamatórias ocorre no tecido adiposo, portanto é maior em pessoas com obesidade, síndrome metabólica e diabetes *mellitus* tipo 2. As citocinas pró-inflamatórias de maior relevância são: a interleucina-6 (IL6), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a interleucina-8 (IL-8) e a interleucina-1 β (IL- β) (KLEIN *et al.*, 2006).

A IL-6 é produzida e secretada por células endoteliais, células musculares lisas, monócitos e macrófagos presentes no tecido adiposo. Esta citocina está envolvida na resistência à insulina, pois desempenha papel importante no metabolismo dos carboidratos e lipídios, já que promove a inibição da enzima lipase lipoproteica determinando um aumento nos níveis de ácidos graxos livres circulantes, além de reduzir a expressão do substrato do receptor de insulina -1 e GLUT-4 no tecido muscular e hepático (VOLPE *et al.*, 2008).

O TNF- α é uma citocina com ação autócrina, parácrina e endócrina. Age no adipócito, desempenhando um papel regulador no acúmulo de gordura corporal e na diminuição da expressão da lipase lipoproteica, do GLUT-4 e da acetil-coA-sintetase, bem como no aumento da lipólise. Em humanos obesos, há forte correlação inversa entre TNF- α e o metabolismo da glicose, já que promove supressão da sinalização da insulina, reduzindo a fosforilação do IRS-1 e a atividade da PI3K. Tal fato resulta em redução da síntese e translocação do transportador de glicose GLUT-4 para membrana, com consequente diminuição da captação de glicose nos músculos e tecido adiposo (RUAN; LODISH, 2003).

Experimentos com diferentes tipos de células em cultura, incluindo hepatócitos, adipócitos e fibroblastos, demonstraram que o TNF- α aumenta a fosforilação inibitória do IRS-1 e do IRS-2 em resíduos de serina. Estas modificações são suficientes para reduzir a capacidade do IRS-1 e 2 de interagir com o IR, bem como bloquear os eventos subsequentes da sinalização de insulina, incluindo a associação destes substratos com a PI3-quinase, resultando em estados de resistência à insulina (VOLPE *et al.*, 2008).

Recentemente, estudos genéticos e bioquímicos apontaram para a via da c-Jun-terminal quinase (JNK) como uma das responsáveis por esta fosforilação inibitória do IRS-1, bem como documentaram a ativação da via da JNK pelo TNF- α (HIROSUMI *et al.*, 2002).

Vários estudos com diferentes metodologias, realizados em diversos modelos experimentais, demonstraram que a ativação da JNK resulta em fosforilação do IRS-

1 no resíduo 307 da serina, o que foi suficiente para determinar resistência à insulina induzida pelo TNF- α em alguns modelos. Camundongos obesos que não expressam a isoforma JNK1 apresentam proteção contra a resistência à insulina associada à obesidade. Portanto, a via da JNK exerce papel importante na resposta inflamatória, e assim pode estabelecer uma conexão entre estresse/inflamação e regulação metabólica (Figura 2) (HIROSUMI *et al.*, 2002).

Além da via da JNK, outra via inflamatória ativada pelo TNF- α tem recebido muita atenção nos últimos anos, principalmente devido ao seu potencial em estabelecer conexões entre resposta inflamatória e resistência insulínica: a via I κ B e NF κ B. Estudos recentes em sistemas artificiais demonstraram que a I κ B pode se ligar ao IRS-1 e promover sua fosforilação inibitória em serina. Em células de cultura, o bloqueio da atividade desta via pode evitar o surgimento de resistência à insulina induzida pelo TNF- α (GAO *et al.*, 2007).

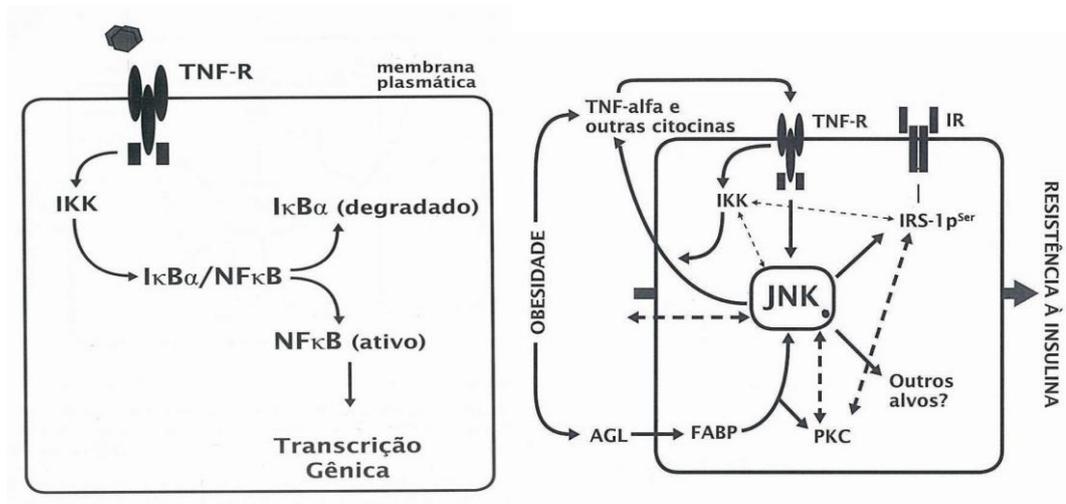


Figura 2- Modelo para inter-relações entre resistência à insulina e diabetes através das vias inflamatórias

Fonte- Lyra; Cavalcante, 2009

O supressor de citocina 3 (SOCS-3), cujo gene é alvo das vias JNK e I κ B, também desencadeia resistência à insulina quando estimulado pelo TNF- α . A expressão de várias isoformas de SOCS, especialmente a SOCS -3, altera a função da insulina, provavelmente através do aumento da degradação do IRS-1 mediado por proteossomos (RUI *et al.*, 2002).

2.11 Hepatopatia e resistência à insulina

O fígado é um dos maiores alvos de atuação do hormônio insulina, desta forma é notório que alterações de função hepática alteram o metabolismo da glicose (COMPEAN *et al.*, 2009).

A patofisiologia do diabetes precipitado por uma doença hepática é complexa e não está totalmente esclarecida. Estudos recentes têm proposto que uma redução da extração de insulina pelo dano hepático e *shunts* na circulação porto-sistêmica resultam em hiperinsulinemia que se torna potencializada pela liberação de fatores contra-reguladores à ação da insulina (glucagon, hormônio de crescimento, ácidos graxos e citocinas) (COMPEAN *et al.*, 2009).

2.12 Prevalência da associação diabetes mellitus e hepatite C

O primeiro trabalho publicado evidenciando a associação diabetes *mellitus* e hepatite C foi realizado por Allison *et al.*, em 1994. Estes autores, em seu estudo retrospectivo realizado com pacientes na lista de espera para transplante hepático, comprovaram que a prevalência de DM2 foi maior em pacientes com cirrose associada ao HCV.

Manson *et al.* (1999) realizaram uma análise retrospectiva com 1117 pacientes com hepatites virais crônicas e analisaram se idade, sexo, raça, infecção pelo HBV, infecção pelo HCV e cirrose estavam associados independentemente com diabetes *mellitus*. Após excluir as condições predisponentes à hiperglicemia, estes autores observaram que 21% dos pacientes com diagnóstico de hepatite C apresentaram diabetes contra 12% dos indivíduos com infecção pelo HBV. Em uma análise semelhante, Rouabhia *et al.*, em 2010, encontraram uma prevalência de 39.1% de DM2 em pacientes infectados pelo HCV contra 5 % em doentes com infecção pelo vírus B.

Knobler *et al.*, em 2000, realizaram uma avaliação em 45 pacientes com infecção pelo HCV, porém sem qualquer evidência de cirrose, comprovada pela biópsia hepática, e parearam estes doentes com 90 indivíduos saudáveis. Estes autores observaram que um terço dos pacientes com HCV eram diabéticos mesmo com a exclusão dos cirróticos da análise.

Metha *et al.* (2000) realizaram um grande estudo transversal com aproximadamente 9841 pacientes com idade superior a vinte anos e concluíram que pacientes com hepatite C, com mais de 40 anos, apresentavam um *odds ratio* de 3.77 (95% CI:1,8-7,87), após o ajuste para o sexo, índice de massa corporal (IMC) e raça, em desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2, quando comparados com pacientes HCV negativos. A associação entre hepatite B e diabetes *mellitus* não foi evidenciada.

Lecube *et al.* (2004) avaliaram a prevalência de anormalidades na glicemia em pacientes com hepatite C, em estágios pré-cirróticos, e sugeriram que o HCV interfere diretamente no metabolismo da glicose, independentemente do estágio da fibrose hepática.

Elhawary *et al.* (2011), em um estudo egípcio, observaram que 12.5 % dos pacientes portadores do HCV eram diabéticos, o que corresponde a quatro vezes a chance habitual da população em geral apresentar esta doença. Contudo, neste estudo, os pacientes diabéticos eram mais idosos e ingeriam uma carga maior de bebidas alcoólicas, o que potencialmente contribui para o desenvolvimento desta doença.

Com objetivo de estabelecer a prevalência e as principais características fenotípicas de diabetes em pacientes portadores do HCV, Antonelli *et al.*, em 2005, avaliaram 564 pessoas com diagnóstico de hepatite C e observaram uma prevalência aumentada de hiperglicemia entre estes pacientes (12.6%). Um ponto interessante nesta análise foi que os doentes diabéticos portadores do HCV eram mais magros e possuíam índice de colesterol mais baixo que os pacientes diabéticos sem infecção viral.

Apesar da forte evidência desta associação, alguns estudos falharam em demonstrá-la. Balogun *et al.* (2006) avaliaram 90 diabéticos e 90 indivíduos controle e compararam a idade, sexo e fatores de risco para exposição ao HCV, nenhum dos pacientes com diagnóstico de diabetes apresentou sorologia positiva para hepatite C, contra 1,1 % do grupo controle.

Costa *et al.* (2008) avaliaram 206 pacientes diabéticos e parearam com 206 indivíduos saudáveis em um Hospital Universitário em Cuiabá, Mato Grosso. Estes pesquisadores observaram uma prevalência de 1,4% de infecção pelo vírus da hepatite C entre os diabéticos contra 1% na população controle, de modo que não

recomendam que testes sorológicos para hepatite C sejam realizados rotineiramente em pacientes com DM2 sem fatores de risco para esta infecção.

A relação temporal entre o início da hepatite C e o diabetes *mellitus* 2 foi avaliada por alguns estudos prospectivos. O primeiro realizado por Metha *et al.* (2003) incluiu 1084 pessoas com idade entre 44-65 anos. A prevalência de hepatite C nesta população foi de 0,8%. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os que possuíam baixo e os que agregavam alto risco para diabetes, baseados na idade e índice de massa corporal. Um total de 548 pessoas desenvolveu diabetes tipo 2 ao longo de nove anos de seguimento. Entre os pacientes com maior risco para anormalidades no metabolismo da glicose, aqueles que possuíam sorologia positiva para o HCV apresentaram onze vezes mais chances de desenvolver diabetes tipo 2. Já entre as pessoas categorizadas como baixo risco, não ficou evidenciada esta associação. A conclusão deste importante estudo foi a de que a infecção pré-existente pelo HCV pode aumentar a incidência de casos novos de diabetes, porém em pessoas com outros fatores de risco para esta doença.

Um segundo estudo, realizado no sudeste da Tailândia, agrupou 4958 pessoas, com mais de 40 anos, sem história pregressa de diabetes. Um total de 3486 pacientes eram soronegativos, 812 apresentavam anticorpo anti-HCV, 544 tinham diagnóstico de hepatite B e 116 apresentavam co-infecção pelo vírus C e B. Ao longo de sete anos de seguimento, ocorreram 474 casos de diabetes, 14,3% em pacientes com hepatite C, 7,5% em pacientes portadores do vírus B, e 8% em pacientes soronegativos. Através de análises multivariadas, estes autores concluíram que a presença do vírus da hepatite C, sobrepeso, obesidade e idade avançada estiveram significativamente associados com o surgimento do diabetes (WANG *et al.*, 2007).

Desse modo, estudos transversais e longitudinais convergem para as mesmas conclusões, ou seja, que existe um risco aumentado de diabetes *mellitus* em pacientes infectados pelo HCV, o que sugere um papel direto desse vírus em determinar prejuízos no metabolismo da glicose ou indireto através de mecanismos que envolvam a produção de citocinas inflamatórias. Estas hipóteses tornam-se mais claras quando condições pré-diabéticas, como resistência insulínica, são avaliadas assim que a infecção pelo HCV seja diagnosticada (NEGRO; ALAEI, 2009).

2.13 Vírus da hepatite C e resistência à insulina

Em um clássico estudo, Hui *et al.* (2003) compararam níveis de insulina em jejum, peptídeo C e resistência à insulina, mensurada pelo método HOMA, em 121 pacientes com hepatite C, em estágios 0 e 1 de fibrose hepática, com 137 voluntários saudáveis pareados por sexo, IMC e relação cintura-quadril. Os resultados mostraram que a infecção pelo HCV, independentemente da fibrose no fígado, determina maiores níveis de insulina, peptídeo C e *score* HOMA, ou seja, uma tendência elevada para resistência à insulina.

Moucari *et al.* (2008) analisaram 600 pacientes, quinhentos com hepatite C e cem controles com hepatite B. A resistência à insulina foi bem menos frequente em pacientes com infecção pelo vírus B quando comparados com o vírus C (5% versus 35%, respectivamente), independentemente do grau de fibrose hepática. Este estudo também concluiu que a ação deficiente da insulina está mais associada aos genótipos 1 e 4 e a níveis mais elevados de carga viral.

A associação entre a carga viral do HCV e o *score* HOMA tem sido relatada por outros pesquisadores, especialmente para o genótipo 1. Kawaguchi *et al.* (2007), em seu estudo que incluiu 89 pacientes, demonstraram que a erradicação do HCV melhorou o *score* HOMA e diminuiu a incidência de diabetes *mellitus*.

Romero-Gómez *et al.* (2008) estudaram o efeito que a RVS determinou na incidência de intolerância à glicose e diabetes *mellitus* tipo 2, em 1059 pacientes com hepatite C crônica tratados com interferon peguilado e ribavirina, durante e após 7 anos do término do tratamento. Seus resultados demonstraram que a RVS reduziu pela metade a incidência de anormalidades no metabolismo da glicose.

Um estudo semelhante, desenhado por Simó *et al.* (2006), incluiu 234 pacientes portadores de hepatite C, porém sem evidência de cirrose à biópsia hepática, e os acompanharam por 3 anos após o término da terapia anti-viral. Concluiu que a erradicação do HCV reduz a incidência de diabetes tipo 2.

Embora os mecanismos envolvidos na homeostase alterada da glicose em pacientes com hepatite C sejam complexos, parecem depender de fatores diretos advindos do vírus, ou indiretos consequentes do processo inflamatório induzido pelo vírus nestes doentes (DOUGLAS; GEORGE, 2009).

Recentemente, houve a descoberta de que a infecção pelo HCV determina a expressão de genes que codificam proteínas prejudiciais à via de sinalização da insulina (DOUGLAS; GEORGE, 2009).

Aytug *et al.* (2003) avaliaram os defeitos na cascata de sinalização de insulina em biópsias hepáticas obtidas de pacientes sem critérios para síndrome metabólica, mas com diagnóstico de hepatite C. Os autores observaram um aumento de 2 a 3 vezes no número de receptores de insulina nas amostras de tecido hepático avaliadas. Todavia, houve uma diminuição de sua fosforilação de 3 a 4 vezes quando comparado aos controles e, conseqüentemente, um prejuízo de 60 % na ativação da fosfatidilinositol -3-quinase hepática (PI3-quinase), proteína essencial na cascata de ativação do receptor de insulina.

Níveis aumentados de TNF- α e de receptores solúveis para o TNF (sTNFR 1 e 2) e as citocinas IL-6 e TGF- β estão mais elevados na hepatite C crônica que em outras doenças hepáticas e os valores séricos de TNFR e TGF- β correlacionam-se com o índice de resistência insulínica. Um aumento na resposta intra-hepática ao TNF- α , em pacientes portadores do HCV, tem sido relatado como um dos principais mecanismos para indução de resistência à insulina e, conseqüentemente, de diabetes *mellitus* nestes doentes (KNOBLER *et al.*, 2003).

Banerjee *et al.* (2006) evidenciaram que o HCV determina uma disfunção na via de sinalização da insulina por hiperregular a expressão de supressores da citocina 3 (SOCS3) e aumentar a secreção de TNF- α .

Em modelos de ratos transgênicos, a região viral codificadora das proteínas do core foi suficiente em determinar resistência insulínica através de estímulo indireto, pela secreção de fator de necrose tumoral alfa, ou diretamente por determinar maior degradação dos IRS1 e IRS2 do receptor de insulina pela ativação dos supressores de citocina3 (BANERJEE *et al.*, 2008).

Outra molécula que pode exercer papel importante na RI induzida pelo HCV é a proteína fosfatase 2A (PP2A). Esta substância altera várias vias celulares e aumenta a infecção determinada pelo vírus C por promover um aumento do stress no retículo endoplasmático. Sua produção é modulada pela proteína NS5A do vírus e parece determinar resistência à insulina por inativar a AKT do receptor deste hormônio (BERNSMEIER *et al.*, 2008).

Em resumo, os mecanismos estudados para justificar a relação hepatite C e diabetes *mellitus* envolvem proteínas do HCV e a maior expressão de citocinas

inflamatórias, induzindo a um quadro de resistência à insulina (Figura 3) (NEGRO; CLEMENT, 2010).

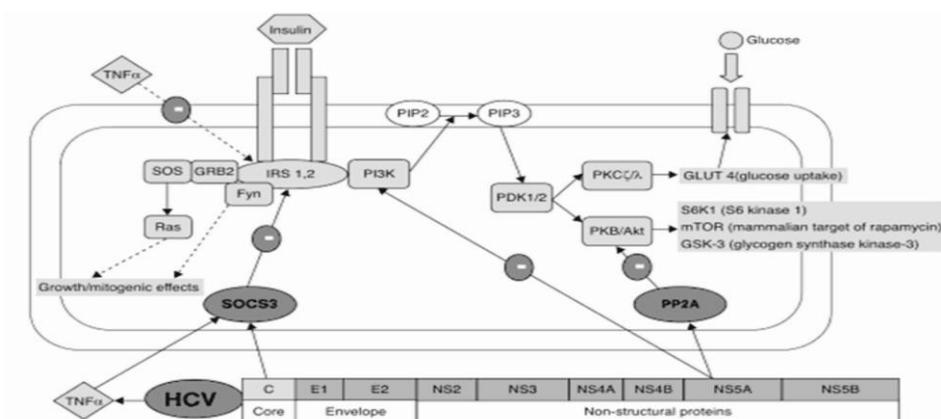


Figura 3 - Cascata de sinalização da insulina e potenciais sítios de RI mediados pelo HCV em pacientes com hepatite C

Fonte - Negro;Clement,2010

2.14 Consequências da associação hepatite C e diabetes mellitus

As consequências clínicas da alteração no metabolismo da glicose em pacientes com hepatite C são: fibrogênese acelerada e resposta reduzida ao tratamento com interferon (NEGRO; ALAEI, 2009).

Uma vez que a consequência mais frequente da RI e DM2 no fígado é a esteatose, muitos estudos avaliam qual é a verdadeira contribuição dessa alteração no aumento da fibrose hepática, independentemente da infecção pelo vírus C (NEGRO; ALAEI, 2009).

Na esteato-hepatite não alcoólica, a relação hiperglicemia/hiperinsulinemia estimula diretamente as células estreladas hepáticas a produzir fatores de crescimento para o tecido conjuntivo, o que aumenta o depósito de fibras de colágeno e consequentemente a fibrose no fígado (PARADIS *et al.*, 2001).

Esteatose hepática é uma característica histopatológica frequente e presente em aproximadamente 40% dos pacientes com infecção crônica pelo HCV, sendo bem mais prevalente do que a encontrada nas hepatites autoimunes e induzidas pelo vírus B. A infecção determinada pelo genótipo 3 geralmente cursa com esteatose de moderada a severa intensidade, que se correlaciona com o nível de replicação viral intra-hepática e normalmente cursa com resolução completa após terapia anti-viral (BUGIANESI *et al.*, 2006).

A proteína do core do genótipo 3 do vírus parece regular a secreção de lipoproteínas de muita baixa densidade, triglicérides e apolipoproteína B através do estímulo da ácido graxo sintetase, da proteína transportadora de triglicérides, do receptor do peroxossomo proliferador ativado gama (PPAR) e do elemento regulatório da esteroidogênese ligado a proteína 1c, portanto está diretamente relacionada com o achado de esteatose hepática (KAWAGUCHI *et al.*,2010).

Camma *et al.* (2006) demonstraram que o resultado do HOMA-IR esteve significativamente associado com esteatose em 201 pacientes não diabéticos infectados pelo HCV genótipo 1, sugerindo que o acúmulo de gordura hepática mais do que a RI foi fator de risco independente para fibrose avançada.

No entanto, muitos estudos indicam que a fibrose e a progressão da doença hepática determinada pelo vírus C são independentes do genótipo viral e de sua propensão em determinar esteatose. Muitas destas dúvidas devem-se à falha em reconhecer a real influência da resistência à insulina na esteatose e fibrogênese no fígado. Acredita-se que o aumento da gordura hepática seja consequência de um maior estresse oxidativo, ativação de células estreladas subsinuoidais, aumento da susceptibilidade celular à apoptose e resposta celular anormal à injúria (LEANDRO *et al.*, 2006).

Cua *et al.* (2008) determinaram, após análise de 346 pacientes não diabéticos, infectados pelos genótipos 1 ou 3 do vírus C, que a resistência insulínica é um determinante fator para progressão de fibrose no fígado, independentemente do genótipo e da severidade do dano hepático.

Em um estudo prospectivo com 600 pacientes, Moucari *et. al* (2008), concluíram que anormalidades no metabolismo da glicose representam uma característica da hepatite C, sendo que apresentam maior prevalência nos genótipos 1 e 4 com cargas virais mais elevadas e determinam importante fibrose hepática, independentemente do grau de gordura no fígado.

Desse modo, as interações entre HCV, resistência à insulina, esteatose e fibrose hepática são complexas e genótipo específicas. Na hepatite determinada pelo genótipo1 e 4, as anormalidades no metabolismo da glicose estão associadas a presença de esteatose. Por outro lado, subtipo 3 do HCV determina diretamente um acúmulo de gordura no fígado, independente de fatores de risco metabólicos. Em resumo, em pacientes com hepatite C, esteatose e resistência à insulina são fatores de progressão para fibrose (NEGRO; CLEMENT, 2010).

Segundo Huang *et al.* (2007), o aumento do nível de insulina (RI) esteve indiretamente associado às taxas de resposta ao tratamento com interferon alfa-peguilado (IFN- α) e ribavirina em pacientes com hepatite C crônica, de forma independente do genótipo viral avaliado.

Romero-Gomez *et al.* (2005), após analisarem os efeitos da resistência à insulina e fatores relacionados ao vírus em 159 pacientes, concluíram que as anormalidades na ação desse hormônio, fibrose e genótipo viral são preditores independentes para a resposta à terapia anti-viral em doentes com hepatite C tratados com interferon e ribavirina.

A relação molecular entre RI e ausência de resposta à terapia com interferon parece associar-se aos níveis aumentados de SOCS-3 no fígado, que atua como regulador negativo na transdução da sinalização do IFN- α (Figura 4) (PÉRSICO *et al.*, 2007).

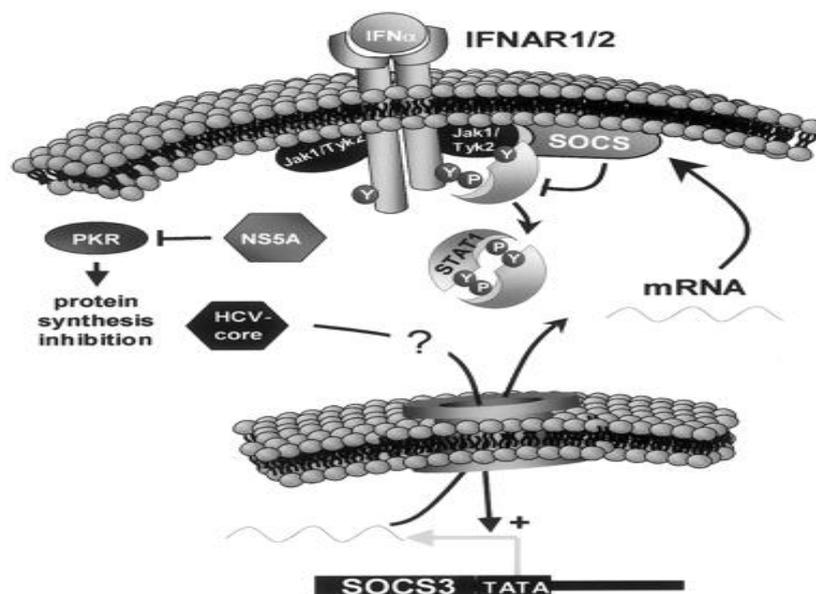


Figura 4 - Alterações na sinalização celular induzida pelo IFN α mediadas pelas proteínas do core e NS5 do HCV

Fonte - Bode *et al.*, 2003

O tratamento da síndrome metabólica ou diabetes mellitus em pacientes portadores de hepatite C tem como objetivo principal reduzir a fibrogênese e aumentar as chances de resposta viral sustentada, após terapia com interferon e

ribavirina. Assim, agentes sensibilizadores da insulina, como metformina e pioglitazona, têm sido testados para este fim (NEGRO; ALAEI, 2009).

Em um estudo randomizado, placebo-controlado conduzido por Conjeevaram *et al.* (2008), 30 mg de pioglitazona foram administrados na terapia padrão para hepatite C. Os autores descreveram um aumento na taxa de resposta precoce e ao final do tratamento, porém houve falha na manutenção e uma resposta viral sustentada.

As mesmas conclusões foram observadas por Romero-Gomez *et al.* (2008), quanto à adição de metformina ao tratamento com interferon e ribavirina.

Ainda não está claro se a adição de sensibilizadores da ação da insulina deve ser administrada concomitantemente ou antes do início do tratamento convencional para hepatite C, de forma que novos estudos são necessários para esclarecer esta questão (NEGRO; ALAEI, 2009).

Várias evidências sugerem que a hepatite C é uma doença metabólica associada a alterações no metabolismo da glicose. A resistência à insulina está fortemente ligada ao genótipo 1 do HCV, diferentemente do que ocorre com a esteatose hepática que está relacionada com o subtipo 3 do vírus. Embora os precisos mecanismos responsáveis por esta associação permaneçam ainda incertos, várias análises sugerem que sejam multifatoriais, incluindo fatores ligados ao vírus e ao hospedeiro (NEGRO; CLEMENT, 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Conhecer a prevalência de Diabetes *Mellitus* em pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica, atendidos no Hospital universitário da UFMS, no período de janeiro a dezembro de 2011.

3.2 Objetivos específicos:

- A) Comparar com a prevalência de diabetes *mellitus* em pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica, no mesmo local e período.
- B) Analisar fatores associados ao risco de DM em pacientes com hepatite C.
- C) Identificar o tipo de genótipo viral mais envolvido nesta associação.
- D) Conhecer o estágio de lesão no fígado mais prevalente, através de exame histopatológico, nos pacientes diabéticos.
- E) Avaliar o tipo de resposta ao tratamento para hepatite C mais comum no grupo dos pacientes diabéticos.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo epidemiológico, analítico, de corte transversal realizado no Hospital Dia Professora Esterina Corsini-NHU-UFMS, em pacientes portadores de hepatite C e B, atendidos no período de janeiro a dezembro de 2011.

4.2 Caracterização do local do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Infectologia do Hospital Dia Professora Esterina Corsini-NHU-UFMS, na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul.

A escolha deste hospital deveu-se ao fato de ser a referência estadual para o tratamento de hepatites virais.

4.3 População e amostra

Seleção da amostra - foram avaliados 432 prontuários de todos pacientes com diagnóstico de hepatite C e B, confirmados por sorologia, que compareceram à consulta médica, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2011, no ambulatório de infectologia do Hospital Universitário da UFMS.

Critérios de inclusão –

- ✓ Pacientes com diagnóstico de hepatite C, comprovado por sorologia, independentemente do estágio do tratamento, que tenham sido submetidos à biópsia hepática, adequada para avaliação histopatológica, e a exames laboratoriais como: glicemia, carga e genotipagem viral.

- ✓ Pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica, confirmados por sorologia, com mais de 6 meses de diagnóstico, com glicemia avaliada.

Critérios de exclusão –

- ✓ Pacientes portadores de cirrose hepática;
- ✓ Co-infecções: hepatite C e B, hepatite C e HIV, hepatite B e HIV;
- ✓ Etilistas crônicos (ingestão alcoólica superior a 50g de etanol/dia/durante o último ano).

4.4 Coleta de dados

Foi realizada revisão de 264 prontuários de pacientes com diagnóstico de hepatite C, com avaliação das seguintes variáveis: idade, sexo, peso e altura, para cálculo de índice de massa corpórea (IMC: peso/altura²). A avaliação laboratorial constou de análise da sorologia para o HCV, da carga e genotipagem viral e dos níveis de glicemia em jejum.

O exame histopatológico, obtido por biópsia hepática, foi analisado e considerado conforme a classificação de Metavir (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

Foi realizada revisão de 122 prontuários de pacientes com diagnóstico de hepatite B, com avaliação das seguintes variáveis: idade, sexo, sorologia para o vírus da hepatite B e glicemia de jejum.

4.5 Critérios diagnósticos

O diagnóstico de DM foi baseado nos critérios da Associação Americana de Diabetes *Mellitus*, sendo confirmado por duas glicemias de jejum iguais ou superiores a 126 mg/dl, ou glicemia igual ou superior a 200 mg/dl duas horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ou hemoglobina glicosilada superior a 7%.

O diagnóstico de hepatite C foi confirmado pela pesquisa de anticorpos contra o HCV (anti-HCV) por método de ELISA de quarta geração (ABBOTT Murexanti-HCV 4.0) e carga viral qualitativa e quantitativa avaliada por PCR em tempo real.

O diagnóstico de hepatite B crônica foi determinado pela pesquisa do antígeno HBsAg com mais de 6 meses de positividade.

A genotipagem viral, realizada pelo método de PCR-HCV em tempo real, discriminou o tipo viral das amostras para os genótipos 1, 2 e 3.

A biópsia hepática foi realizada por método de punção percutânea orientada por ultrassonografia. Por este método, o paciente é colocado em posição de decúbito dorsal horizontal, com o braço direito estendido cranialmente e fletido sob a nuca. Através da ultrassonografia, é feita uma exploração sumária do ponto de punção, cuja projeção é marcada na pele na parede lateral do tórax. Neste local, é feita anestesia infiltrativa de todos os planos, com solução injetável de lidocaína a 2% , e realizada uma incisão de 2 mm, por meio da qual é introduzida a agulha de *trucut* calibre 16 na profundidade de aproximadamente 5 cm, e então, são retirados os fragmentos hepáticos de 1 a 2 cm.

O exame histopatológico, realizado por um único patologista, avaliou as alterações histológicas portais e periportais, parenquimatosas e o estadiamento de fibrose hepática. O sistema de graduação avaliado por este estudo foi de Metavir que discrimina a medida do estadiamento (fibrose e distorção arquitetural) e da graduação (atividade inflamatória) da doença (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

Conforme o grau de fibrose esta classificação pode ser dividida em quatro etapas: F0 - significa que não existe nenhuma fibrose; F1- indica a existência de um número pequeno de fibras anormais, chamada fibrose em expansão dos espaços porta; F2 - indica poucas pontes de fibrose entre os espaços porta, que podem ser porto-portal ou centro portal; F3 - indica numerosos septos ou fibras que invadem os espaços porta-porta; preservação apenas parcial da estrutura lobular; pode ser observado o início da formação de nódulos; F4 - indica uma fibrose severa, estendendo-se desde os espaços portas para a veia central do fígado com predomínio de áreas nodulares em relação a lóbulos remanescentes, considerada como cirrose plenamente identificada (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

Os pacientes do presente estudo, segundo a biópsia hepática, foram divididos em 2 grupos: < F2 OU >=F2 denotando fibrose moderada a acentuada, aqueles com graduação F4 foram excluídos da análise.

4.6 Variáveis do estudo

Após análise baseada nos critérios de inclusão e exclusão, um total de 259 pacientes foram selecionados para o estudo, 165 com diagnóstico de hepatite C e 94 com hepatite B crônica.

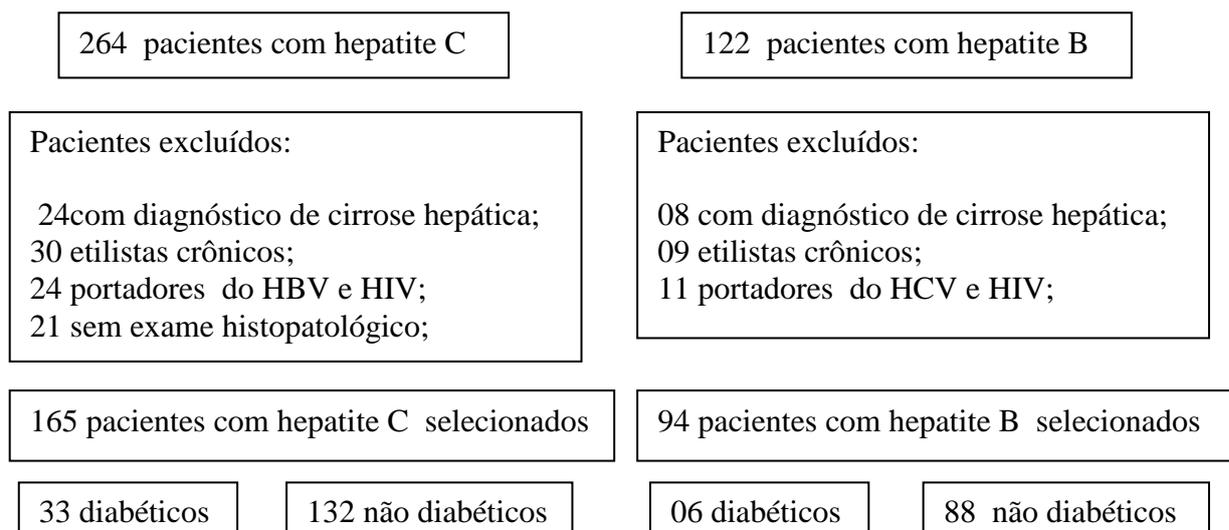


Figura 5 - Seleção das variáveis

As variáveis avaliadas foram: a presença de diabetes *mellitus* para os portadores do vírus C e B. Ficha em anexo A e B.

Os pacientes com hepatite C foram divididos em dois grupos conforme o diagnóstico de DM e comparados conforme as seguintes variáveis: intervalos de idade e de índice de massa corporal, genótipo viral (1, 2 ou 3), exame histopatológico e resposta ao tratamento. Ficha em anexo A.

4.7 Tratamento dos dados

As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e as quantitativas em média e desvio padrão. Os resultados foram submetidos à análise estatística com a aplicação do teste do χ^2 . Os softwares utilizados foram os *GraftPad Prism* versão 5.0, *excel* 2010 e *SPSS* versão 20.0. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

4.8 Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul e aprovado em maio de 2010, protocolo nº 1767 (Anexo C).

5 RESULTADOS

5.1 Prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 em pacientes com hepatites C

Um total de 165 pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica foram avaliados neste estudo. Destes, trinta e três apresentaram diagnóstico de diabetes *mellitus*, o que confere uma prevalência de 20 % [95%CI,19.3 a 26.1%] (Figura 5).

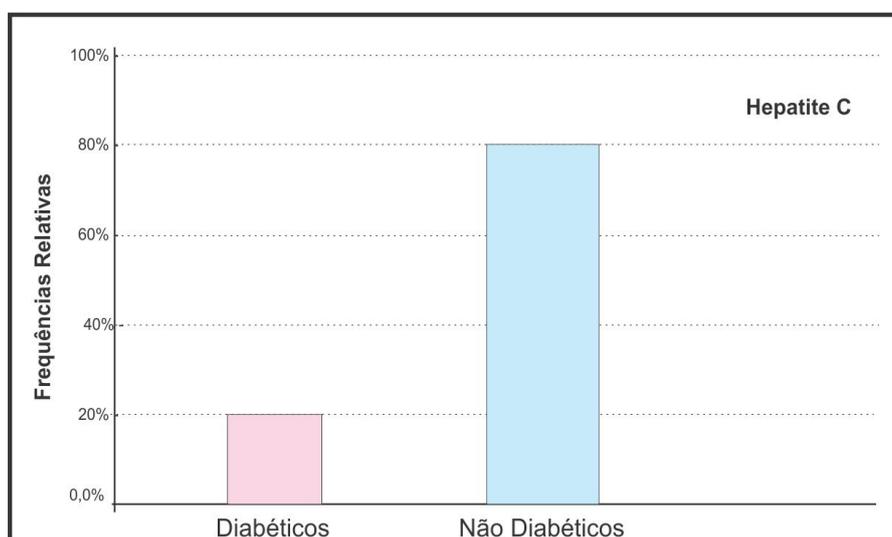


Figura 6 - Prevalência de diabetes em pacientes com hepatite C avaliados no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011 (n=165)

5.2 Prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 em pacientes com hepatites B

Diabetes *mellitus* foi observado em seis dos 94 pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica estudados, o que indicou uma frequência relativa de 6.4% [95% CI, 1,5 a 11.3%], semelhante a taxa de prevalência de diabetes *mellitus* estimada para a população brasileira (Figura 6).

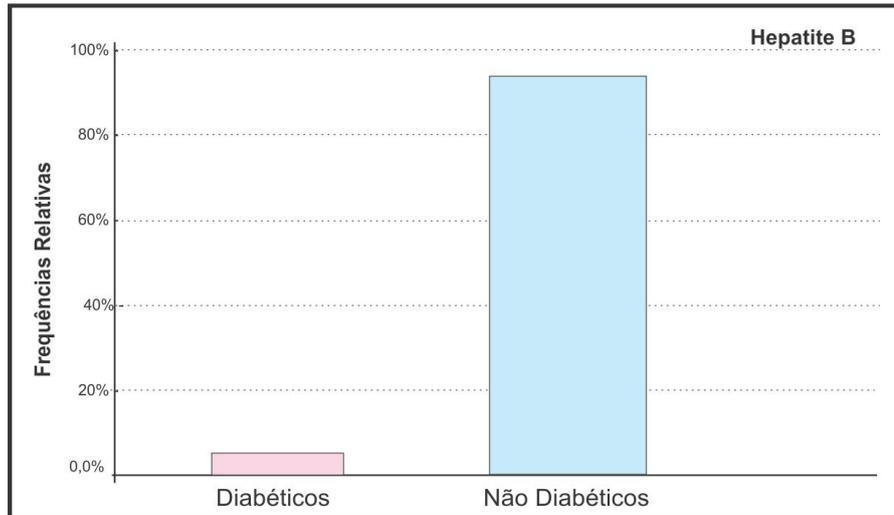


Figura 7 - Prevalência de diabetes em pacientes com hepatite B avaliados no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011 (n=94)

A análise estatística pelo teste exato de Fisher indicou haver maior prevalência de diabetes nos pacientes com diagnóstico de hepatite C quando comparados com os portadores de hepatite B, $p = 0,0034$ (Figura 7).

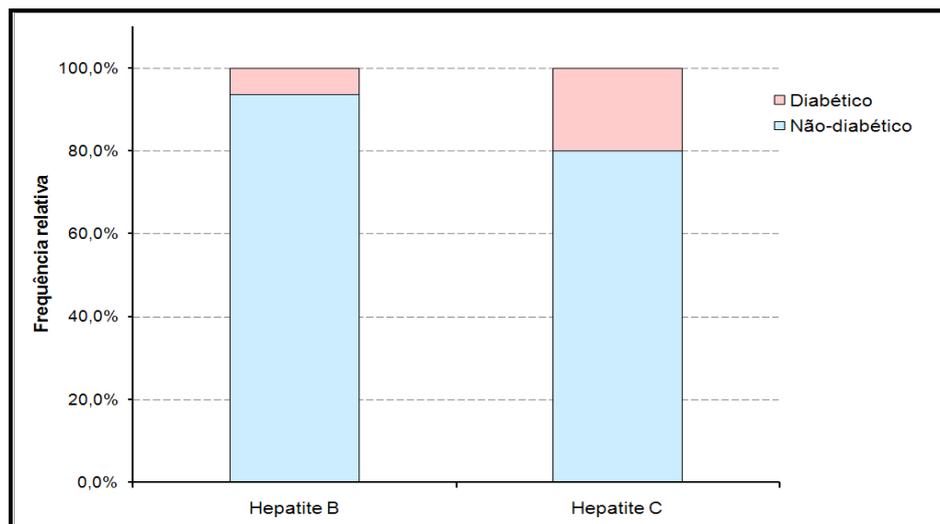


Figura 8 - Prevalência de diabetes em pacientes com hepatite C e B avaliados no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011 (n=165)

5.3 Análise da faixa etária dos pacientes com hepatite C

A média de idade dos pacientes com diagnóstico de hepatite C (n=165) foi de 50 anos. Os diabéticos (n=33) apresentaram idade média de 52 anos, e os não diabéticos (n=132) de 49 anos.

Segundo ainda a variável idade, os pacientes foram divididos em cinco grupos conforme as seguintes faixas etárias: 25-35, 36-45, 46-55, 56-65, 65-75.

As taxas de prevalências de diabéticos e portadores do HCV, de acordo com as faixas etárias, podem ser observadas na Tabela 1. O intervalo de idade 56 a 65 anos de idade apresentou maior número de diabéticos.

Tabela 1 – Prevalência de diabetes em portadores do vírus da hepatite C de acordo com as faixas etárias, Campo Grande - janeiro a dezembro de 2011 (n=165).

Faixa etária	N	Prevalência	Intervalo de confiança (95%)
26 a 35 anos	23	8,7%	-2,8% a 20,2%
36 a 45 anos	35	17,1%	4,7% a 29,6%
46 a 55 anos	53	22,6%	11,4% a 33,9%
56 a 65 anos	42	26,2%	12,9% a 39,5%
66 a 75 anos	12	16,7%	-4,4% a 37,8%

O teste qui-quadrado de Pearson não detectou diferenças significantes entre a prevalência de portadores do vírus da hepatite C com e sem diabetes, de acordo com as faixas etárias, $p = 0,5033$ (Figura 8).

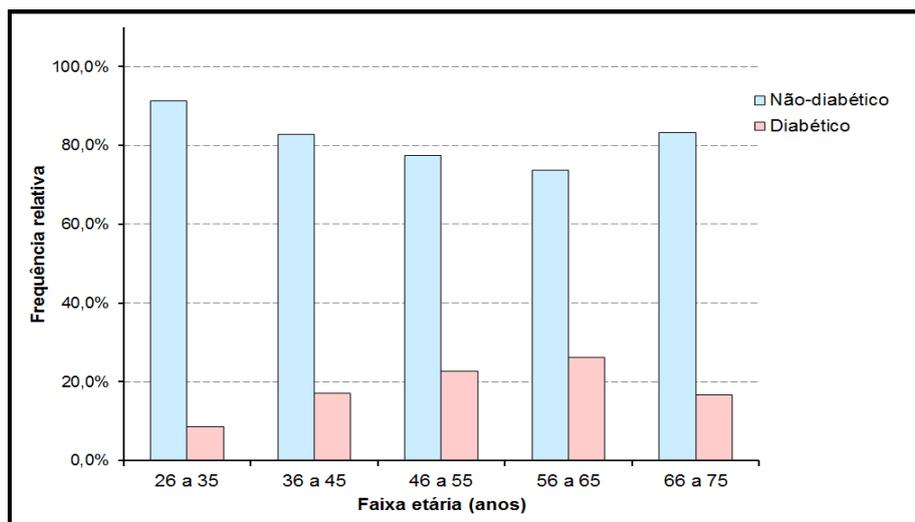


Figura 9 - Distribuição conforme a faixa etária de pacientes diabéticos e não diabéticos com hepatite C, no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011 (n=165)

5.4 Análise do índice de massa corporal dos pacientes com hepatite C

Conforme os intervalos de Índice de Massa Corporal, os pacientes foram alocados em quatro grupos: 18 a 24, 25 a 29, 30 a 34 e maior igual a 35. Os pacientes diabéticos com hepatite C apresentaram maiores níveis de IMC, o intervalo de 30 a 34 concentrou a maior parte destes doentes (Tabela 2). Já os pacientes com diagnóstico de hepatite C, porém não diabéticos distribuíram-se, na maioria, entre as faixas de IMC de 18 a 25 e 25-29.

Tabela 2 - Prevalência de diabetes em portadores do vírus da hepatite C de acordo com os índices de massa corporal (IMC). Campo Grande - janeiro a dezembro de 2011 (n=165).

IMC	N	Prevalência	Intervalo de confiança (95%)
18 a 24	65	9,2%	2,2% a 16,3%
25 a 29	67	20,9%	11,2% a 30,6%
30 a 34	22	45,5%	24,6% a 66,3%
≥ 35	11	27,3%	1,0% a 53,6%

O teste qui-quadrado de Pearson detectou diferenças significantes entre a prevalência de pacientes diabéticos e não diabéticos portadores do vírus da hepatite C, de acordo com índice de massa corporal, $p = 0,0029$ (Figura 9).

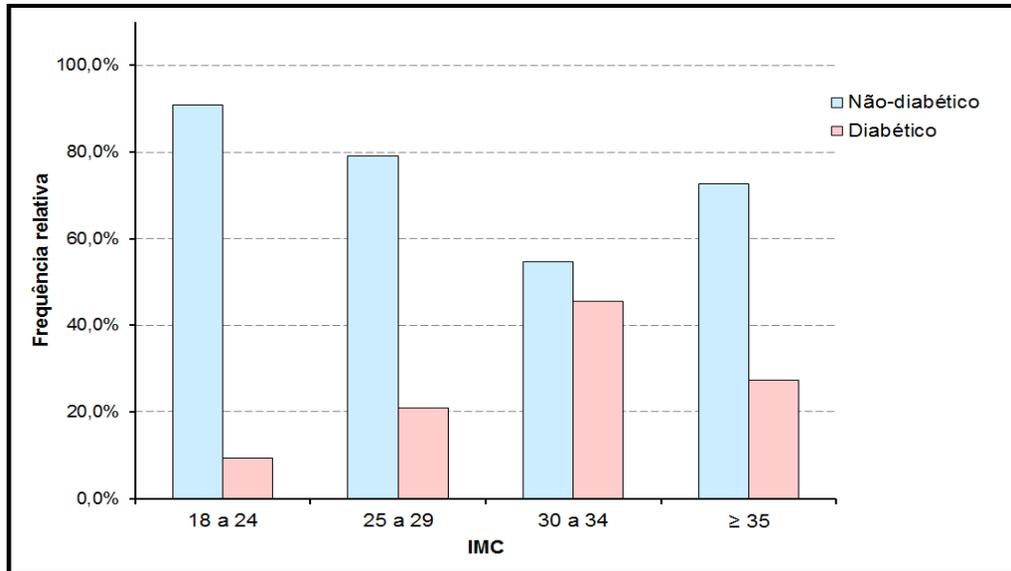


Figura 10 - Distribuição conforme o IMC de pacientes diabéticos e não diabéticos com hepatite C, no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011 (n=165)

5.5 Análise dos genótipos virais dos pacientes com hepatite C

De acordo com o genótipo viral, a população do estudo foi separada em três grupos: portadores do genótipo 1, 2 ou 3. O genótipo tipo 2 apresentou maior prevalência de diabéticos, conforme exposto na Tabela 3.

Tabela 3 - Prevalência de diabetes em portadores do vírus da hepatite C de acordo com o genótipo viral. Campo Grande - janeiro a dezembro de 2011 (n=165).

Genótipo	N	Prevalência	Intervalo de confiança (95%)
1	112	17,9%	10,8% a 25,0%
2	11	45,5%	16,0% a 74,9%
3	42	19,0%	7,2% a 30,9%

O teste qui-quadrado de Pearson não acusou diferenças significantes entre a prevalência de pacientes com ou sem diabetes portadores do vírus da hepatite C para os diferentes genótipos estudados, $p = 0,0907$ (Figura 10).

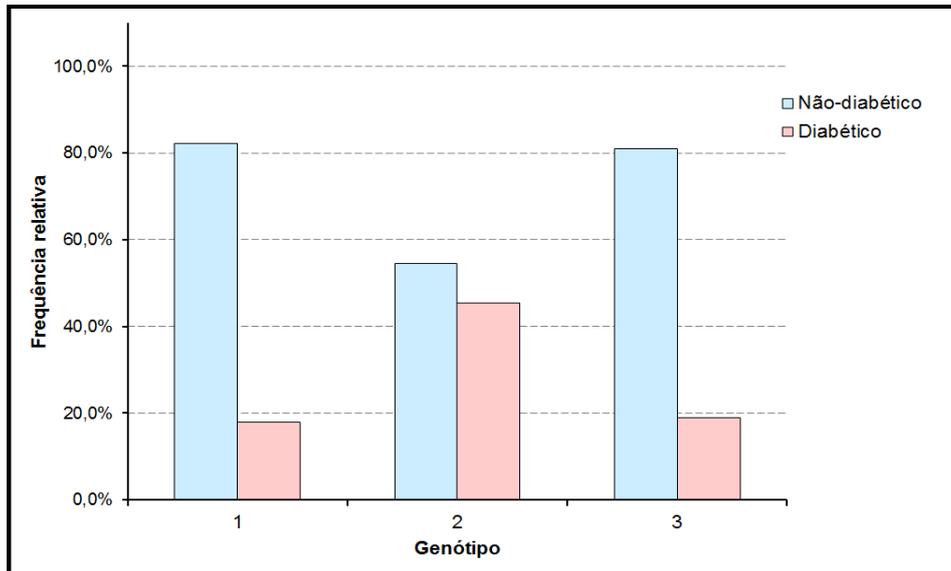


Figura 11 - Distribuição conforme o genótipo viral de pacientes diabéticos e não diabéticos com hepatite C, no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011 (n=165)

5.6 Análise do exame histopatológico dos pacientes com hepatite C

Conforme o item fibrose (F) da classificação de Metavir observada na biópsia dos pacientes do estudo, estes foram divididos entre aqueles que apresentaram níveis de fibrose leve, com classificação menor que F2, ou com níveis moderados a acentuados, com classificação maior ou igual a F2. A prevalência do grau de fibrose, obtida pela análise do exame histopatológico, de diabéticos com diagnóstico de hepatite C, pode ser observada na Tabela 4.

Tabela 4 - Prevalência de diabetes em portadores do vírus da hepatite C de acordo como exame histopatológico. Campo Grande - janeiro a dezembro de 2011 (n=165).

BIÓPSIA	N	Prevalência	Intervalo de confiança (95%)
< F2	91	24,2%	-3,9% a 30,55%
>=F2	74	75,8%	23,5% a 88,2%

O teste qui-quadrado de Pearson acusou diferenças significantes entre a prevalência de pacientes diabéticos e não diabéticos, com diagnóstico de hepatite C, para os diferentes resultados das biópsias hepáticas, $p = 0,0066$ (Figura 11).

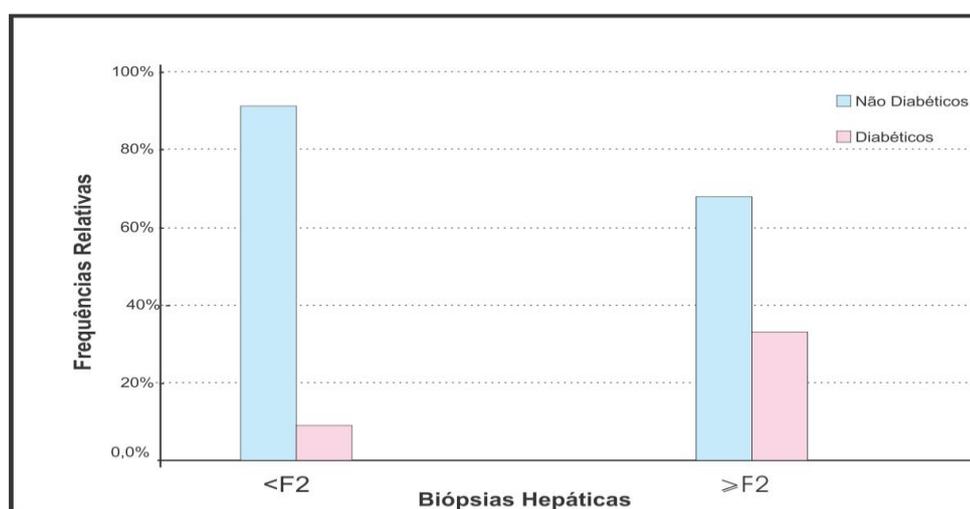


Figura 12 - Distribuição conforme o nível de fibrose de pacientes diabéticos e não diabéticos com hepatite C, no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011 (n=165)

5.7 Análise da resposta ao tratamento para hepatite C

A maioria dos pacientes da população avaliada foi submetida ao tratamento convencional para hepatite C, com interferon e ribavirina. De acordo com desfecho da terapia, estes doentes foram caracterizados como respondedores, com a denominada resposta viral sustentada, ou não respondedores, ou seja, sem resposta ao tratamento.

Alguns pacientes, no momento da análise, encontravam-se em tratamento, enquanto outros não apresentavam critérios para a instituição da terapia ou contra-indicações à mesma. A prevalência de portadores do vírus da hepatite C diabéticos, de acordo com o tipo de resposta ao tratamento, pode ser observada na tabela 5.

Tabela 5 - Prevalência de portadores do vírus da hepatite C diabéticos de acordo com o tipo de resposta ao tratamento. Campo Grande - janeiro a dezembro 2011 (n=165).

Tratamento	N	Prevalência	Intervalo de confiança (95%)
RVS	59	11,9%	3,6% a 20,1%
sem resposta	47	44,7%	30,5% a 58,9%
em tratamento	20	25,0%	6,0% a 44,0%
sem tratamento		0,0%	0,0% a 0,0%

O teste exato de Fischer, aplicado às variáveis RVS e sem resposta, detectou diferenças significantes entre as prevalências de diabéticos e não diabéticos com diagnóstico de hepatite C, $p = 0,0003$ (Figura 12).

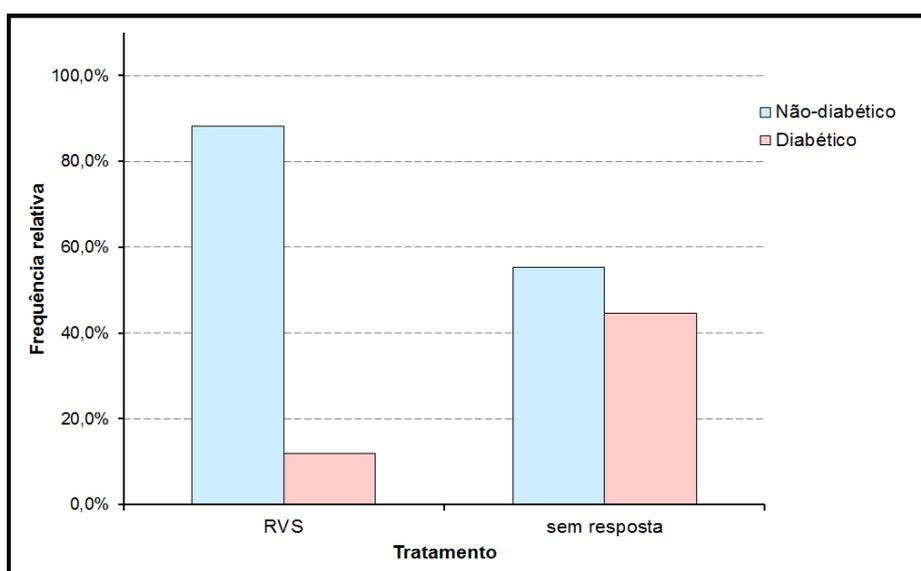


Figura 13 - Distribuição conforme a resposta ao tratamento de pacientes diabéticos e não diabéticos com hepatite C, no Hospital Universitário, no período de janeiro a dezembro de 2011 (n=165)

Tabela 6 - Prevalência de diabetes *mellitus* em pacientes com diagnóstico de hepatite C segundo variáveis clínico-demográficas como: faixa etária, índice de massa corporal, genótipo viral, estágio de fibrose hepática e tipo de resposta ao tratamento. Campo Grande, janeiro a 2011 dezembro 2011 (n=165)

Variáveis	N	Prevalência de DM	IC (95%)	p
Faixa etária				0,5
26 a 35 anos	23	8,7 %	-2,8 a 20,2%	
36 a 45 anos	35	17,1%	4,7% a 29,6%	
46 a 55 anos	53	22,6%	11,4% a 33,9%	
56 a 65 anos	42	26,2%	12,9% a 39,5%	
66 a 75 anos	12	16,7%	-4,4% a 37,8%	
IMC				0,003
18 a 24	65	9,2%	2,2% a 16,3%	
25 a 29	67	20,9%	11,2% a 30,6%	
30 a 34	22	45,5%	24,6% a 66,3%	
>=35	11	27,3%	1,0% a 53,6%	
Genótipo				0,09
1	112	17,9%	10,8% a 25,0%	
2	11	45,5%	16,0% a 74,9%	
3	42	19,0%	7,2% a 30,9%	
Fibrose hepática				0,006
< F2	91	8,8%	-3,9% a 30,55%	
>= F2	74	33,8%	23,5% a 88,2%	
Resposta ao tratamento				0.0003
RVS	59	11,9%	3,6% a 20,1%	
Sem resposta	47	44,7%	30,5% a 58,9%	
Em tratamento	20	25,0%	6,0% a 44,0%	
Sem tratamento	39	0,0%	0.0% a 0,0%	

6 DISCUSSÃO

Diabetes *mellitus* é uma complicação comum de todas doenças hepáticas, independentemente da etiologia, sobretudo nos estágios mais avançados. Após a exclusão dos pacientes com cirrose hepática ou consumidores de álcool, este estudo encontrou uma prevalência significativamente alta de diabéticos em pacientes diagnosticados com hepatite C.

Diabetes foi observado em 20 % dos pacientes com hepatite C, comparados com 6,4% nos portadores crônicos do HBV. Apesar de este estudo ter algumas limitações, principalmente no que se refere ao pequeno grupo de pacientes com hepatite crônica pelo vírus B, visto que esta enfermidade é bem menos frequente em nosso meio, esses resultados estão de acordo com análises epidemiológicas similares de outras partes do mundo.

Allison *et al.* publicaram, em 1994, o primeiro artigo sobre a associação entre hepatite C e diabetes *mellitus* tipo 2. Em seu estudo retrospectivo de 100 pacientes cirróticos listados para o transplante hepático, estes autores relataram que a prevalência de diabetes tipo 2 era muito maior em pacientes com hepatite C quando comparada com outras etiologias de doença hepática terminal.

De fato, o diagnóstico de diabetes torna-se mais frequente em estágios de fibrose hepática avançada, uma vez que o fígado é um dos principais alvos da insulina e, portanto, órgão essencial para o adequado metabolismo da glicose. Knobler *et al.* (2000) estudaram um grupo composto por 45 pacientes com infecção crônica pelo HCV, nos quais o diagnóstico de cirrose foi cuidadosamente excluído. Estes autores observaram que aproximadamente um terço dos pacientes apresentavam diabetes *mellitus*.

Em uma análise retrospectiva de 1117 indivíduos portadores crônicos do HCV, Mason *et al.*, em 2000, observaram uma prevalência de 21% de diabéticos entre os pacientes com diagnóstico de hepatite C contra 12 % dos doentes com hepatite B crônica.

Lecube *et al.*, (2004) descreveram uma prevalência de 23% de diabetes entre os pacientes com hepatite C. Quando consideradas anormalidades no metabolismo da glicose, ou seja glicemia de jejum superior a 100mg/dl, houve um aumento nesta taxa de prevalência para 32%, apenas considerando pacientes em estágio pré-cirrótico.

Um estudo argeliano, realizado em 2010, incluiu 290 pacientes com hepatite C pareados com 126 portadores crônicos do HBV. Os autores descreveram uma prevalência de 39.1% de diabéticos infectados pelo vírus C contra 5% de pacientes com hepatite B (Rouabhia *et al.*, 2010).

Entretanto, alguns estudos falharam em demonstrar esta associação. Balogun *et al.*, em 2006, não encontraram marcadores para hepatite C em 90 pacientes diabéticos, sendo tal fato foi atribuído à baixa prevalência de hepatite C na Nigéria (1.1%). Costa *et al.*, em 2008, em um estudo no centro-oeste brasileiro, não observaram diferenças significativas na prevalência de hepatite C ao comparar pacientes diabéticos a controles (1,4 vs 1%).

Algumas controvérsias podem surgir em análises obtidas de estudos que têm como alvo determinados grupos de doentes, sendo que avaliações baseadas na população em geral podem agregar maior grau de confiança.

Metha *et al.*, (2000) em um grande estudo populacional, incluíram 9841 pessoas com idade superior a 20 anos, destes, 1242 eram diabéticos (8.37%) e 230 eram portadores do HCV (2.14%). A prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 foi maior em participantes mais idosos, negros, com maiores índices de IMC, com história familiar positiva para anormalidades no metabolismo da glicose e em portadores do vírus da hepatite C. A magnitude da diferença na prevalência de diabetes entre os HCV positivos e negativos, foi mais acentuada no grupo de faixa etária superior a 40 anos. Este importante estudo concluiu que pessoas portadoras do vírus HCV, com idade superior a 40 anos, têm um risco três vezes maior de desenvolver diabetes *mellitus*. Nenhuma diferença estatística foi observada entre os pacientes HBV positivos e a população em geral.

Um estudo caso-controle, prospectivo, com 1084 pessoas, com intervalo de idade de 44 a 65 anos, realizado nos Estados Unidos, avaliou, ao longo de nove anos, se os pacientes que desenvolveram DM2 tinham precedentes de infecção pelo HCV. Ao serem alocados para o estudo, os indivíduos foram divididos em dois grupos: com alto e baixo risco para diabetes, baseado na idade e IMC. Um total de 548 pacientes tornaram-se diabéticos ao longo dos nove anos avaliados. Entre as detentoras de alto risco para o DM2, pessoas com infecção pelo HCV, apresentaram 11 vezes mais chance de desenvolver esta doença (Metha *et al.*, 2003).

Wang *et al.*, (2007), em uma grande análise prospectiva, realizada no sudeste de Taiwan, incluíram 4958 pessoas, com idade superior a 40 anos e sem o

diagnóstico de diabetes. Ao longo de sete anos de avaliação, 476 casos de diabetes foram notificados, destes 14.3 % eram HCV positivos e 7,5% HBsAg positivos. Por análise multivariada, os autores concluíram que a infecção pelo HCV, co-infecção pelo HCV e HBV, sobrepeso, obesidade e idade avançada, estiveram significativamente associados com diabetes tipo 2.

Diabetes tipo 2 normalmente se associa a idade avançada, sobrepeso ou obesidade, dislipidemia e níveis pressóricos aumentados, o que faz parte do fenótipo da síndrome metabólica(LYRA; CAVALCANTI, 2006).

O atual estudo observou que a faixa etária dos 56 aos 65 anos apresentou uma maior prevalência de pacientes com diabetes *mellitus* e hepatite C. A média de idade dos pacientes com diagnóstico de hepatite C foi de aproximadamente 50 anos+/- 11DP. Os diabéticos apresentaram idade média de 52 anos +/- 10 DP, e os não diabéticos de 49 anos +/-12DP não ficou demonstrada diferença estatística entre os dois grupos.

Elhawary *et al.* (2011) avaliaram 289 pessoas HCV positivas e observaram diabetes *mellitus* em 40 pacientes (13,84%). A média de idade para os diabéticos foi maior quando comparada aos que não desenvolveram esta doença (40,7+/- 10,4 vs 48,1 +/- 9,2- p 0.001). Estes achados são interessantes uma vez que suportam a hipótese de que o desenvolvimento do diabetes é algo gradual e ocorre ao longo de vários anos.

Embora Antonelli *et al.* (2005) tenham confirmado, em seu estudo, uma maior associação entre hepatite C e DM2, não conseguiram observar as características fenotípicas clássicas da síndrome metabólica nos seus pacientes diabéticos, principalmente no que se refere a níveis mais elevados de IMC.

Segundo as categorias de índice de massa corporal, o presente estudo observou que a maioria dos pacientes diabéticos eram obesos, ou seja, apresentavam IMC superior a 30. No entanto, os portadores do HCV, sem o diagnóstico de DM, mostraram-se mais magros com maior prevalência dos níveis de IMC no intervalo de 18 a 24, considerado normal. Houve diferença significativa entre estes dois grupos (p 0.0029).

A identificação dos genótipos é clinicamente importante, pois a gravidade e a progressão da hepatite C parecem estar relacionadas com os tipos virais, o genótipo 1 tem se mostrado de pior prognóstico quando comparado com o 2 e 3 do HCV, uma

vez que apresenta maior resistência ao tratamento com interferon (SIMMONDS *et al.*, 2005).

O genótipo 1 é o mais frequente no mundo (60% das infecções). No Brasil, há uma maior prevalência do genótipo 1, subtipo 1a e 1b, seguido pelo 3 e pelo 2 (LAMPE, 2011).

Assim como ocorre com a prevalência global, o genótipo viral mais frequente na presente análise, considerando todos os pacientes com hepatite C, foi o tipo 1. Entretanto, o genótipo tipo 2 concentrou maior número de diabéticos, porém tal achado não apresentou significância estatística. Apesar de o pequeno número de pacientes desse estudo não permitir conclusões, esse achado pode ser biologicamente importante.

Manson *et al.*(1999) observaram resultados semelhantes, com uma prevalência de 29% de infecção pelo genótipo 2 em sua população diabética, e atribuíram esse fato a uma maior tendência a manifestações extra-hepáticas em pacientes com infecção pelo vírus 2.

Alguns estudos, como o de Moucari *et al.* (2008), associaram os genótipos 1 e 4 à resistência à insulina, condição pré-diabética, e sugeriram que esta desordem metabólica pode não apenas estar relacionada a fatores como obesidade e maior inflamação no tecido adiposo, como também ser induzida diretamente por determinadas características do vírus.

Hui *et al.* (2003) observaram que o efeito do vírus em induzir resistência à insulina depende do genótipo. Segundo estes autores, os pacientes portadores do genótipo 3 teriam menor predisposição à diabetes, quando comparados com os portadores dos genótipos 1 e 2. A maior frequência de esteatose hepática observada em pacientes com infecção pelo genótipo 3 foi independente da presença de resistência à insulina.

A proteína do core do genótipo 3 do vírus parece regular a secreção de lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL), triglicérides e apolipoproteína B, portanto está diretamente relacionado com o achado de esteatose hepática (KAWAGUCHI *et al.*,2010).

A maioria das pessoas que apresenta infecção pelo vírus da hepatite C progride para infecção crônica, que por sua vez evolui com fibrose hepática e, conseqüentemente, com risco de desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular. (FREEMAN *et al.*, 2001).

Haja vista que a consequência mais frequente da resistência à insulina e DM2 no fígado é a esteatose, muitos estudos avaliam qual é a verdadeira contribuição dessa alteração no aumento da fibrose hepática, independentemente da infecção pelo vírus C (NEGRO *et al.*, 2009).

Na esteato-hepatite não alcoólica, a relação hiperglicemia/hiperinsulinemia estimula diretamente as células estreladas hepáticas a produzir fatores de crescimento para o tecido conjuntivo, o que aumenta o depósito de fibras de colágeno e conseqüentemente a fibrose no fígado (PARADIS *et al.*, 2001).

Segundo Cua *et al.* (2008), a resistência à insulina é o principal determinante da fibrogênese na hepatite C crônica, independentemente de qualquer interação com esteatose hepática.

O atual estudo evidenciou uma maior prevalência de diabéticos com níveis moderados a acentuados de fibrose no fígado, segundo a classificação de Metavir. Portanto, este ensaio está de acordo com a maioria dos estudos que afirmam que a resistência à insulina e, em última análise, diabetes *mellitus* tipo 2 estão diretamente associados à maior tendência em determinar graus mais avançados de fibrose hepática.

Rouabhia *et al.* (2010) observaram em seu estudo que a prevalência de diabetes aumentou de forma significativa e progressiva de acordo com o estágio de fibrose, com maior frequência de diabéticos nos estágios F3 e F4.

Moucari *et al.* (2008), Hui *et al.* (2003) concluíram em seus estudos que a resistência à insulina e diabetes *mellitus* contribuem de maneira significativa para o desenvolvimento de fibrose em pacientes portadores do HCV.

Fatores relacionados ao vírus e ao hospedeiro influenciam na resposta virológica sustentada após o tratamento com interferon e ribavirina (NEGRO; ALAEI, 2009).

Romero-Gomez *et al.* (2005), após analisarem os efeitos da resistência à insulina e fatores relacionados ao vírus em 159 pacientes, concluíram que anormalidades na ação desse hormônio, fibrose e genótipo viral são preditores independentes para a resposta à terapia anti-viral em doentes com hepatite C tratados com interferon e ribavirina.

Segundo Huang *et al.* (2007), o aumento do nível de insulina esteve indiretamente associado às taxas de resposta ao tratamento com interferon alfa-

peguilado e ribavirina em pacientes com hepatite C crônica, de forma independente do genótipo viral avaliado.

Com objetivo de avaliar o principal tipo de resposta ao tratamento para hepatite C com interferon alfa-peguilado e ribavirina, este estudo comparou, de maneira isolada, no grupo dos pacientes com mais de seis meses de conclusão da terapia, as taxas de prevalência de resposta viral sustentada e ausência de resposta ao tratamento. Este último critério concentrou maior número de diabéticos quando comparados com os pacientes portadores do vírus C, porém sem diabetes ($p=0,003$).

O tratamento da síndrome metabólica ou diabetes *mellitus* em pacientes portadores de hepatite C tem como objetivo principal reduzir a fibrogênese e aumentar as chances de resposta viral sustentada, após terapia com interferon e ribavirina. Assim, agentes sensibilizadores da insulina, como metformina e pioglitazona, têm sido, atualmente, testados para esse fim (NEGRO; ALAEI, 2009).

Este estudo, por apresentar modelo transversal, avaliou eventos simultâneos, portanto apresenta a limitação de não poder estabelecer relação de causa e efeito entre as variáveis analisadas. Portanto estudos prospectivos de coorte que evidenciem esta associação, bem como que proponham mecanismos terapêuticos com o fim de determinar uma resposta viral sustentada ao tratamento e uma redução da taxa de fibrose hepática, são fundamentais para garantir menores taxas de morbidade e mortalidade para os pacientes com hepatite C crônica.

7 CONCLUSÃO

Há fortes evidências que sugerem que a hepatite C seja uma doença metabólica associada à resistência à insulina e ao diabetes *mellitus*. O presente estudo encontrou uma prevalência aumentada de DM entre os pacientes com infecção crônica pelo HCV, após exclusão dos cirróticos, alcoolistas e co-infectados pelo vírus da hepatite B e HIV.

Não houve maior prevalência de diabéticos entre os pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica, e quando esta foi comparada a dos portadores crônicos do vírus da hepatite C, houve diferença estatística.

As variáveis, analisadas nos doentes com diagnóstico de hepatite C, indicando maiores índices de massa corporal, genótipo tipo 2, níveis acentuados de fibrose hepática e ausência de resposta ao tratamento convencional com interferon e ribavirina, concentraram maiores prevalências de diabéticos.

Este estudo sinaliza para a necessidade de formulação de estratégias de prevenção e controle dos fatores de risco sabidamente conhecidos para o DM em portadores do HCV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*. 2001; 33(6):1358-64.

Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article; chronic hepatitis C-nature history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(suppl.2):74-8.

Al Knawy B, Schiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver international*. 2007; 27(9):1166-73.

Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ: Evidence for a link between hepatitis c virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol*. 1994; 21:1135-1139.

Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(7):2436-41.

Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Goglia F, Ferrannini E. Hepatitis C virus infection: Evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2548-2550.

Araújo ESA, Barone AA. *Hepatite C*. 1 ed. São Paulo: Manole; 2010.

Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS1/PI3-kinase signaling in patients with HCV; a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology*. 2003; 38(6): 1384-1392.

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, *et al*. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(13): 1207-21.

Balogun WO, Adeleye JO, Akinlade KS, Kuti M, Otegbayo JA. Low prevalence of hepatitis C viral seropositivity among patients with type 2 diabetes mellitus in a tertiary hospital. *J nat Med Assoc.* 2006; 98(11): 1805-08.

Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate -1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. *J Virol.* 2008; 82(6): 2606-2612.

Barthe H, Liang J, Baumert TF. Hepatitis C virus entry: molecular biology and clinical implications. *Hepatology.* 2006; 44(3): 527-535.

Batarelli P, Brunetto MR, Minutello MA, Caluo P, Untamaz D, Weiner AJ, *et al.* T-lymphocyte response to hepatitis C virus in different clinical courses of infection. *Gastroenterology.* 1993; 104: 580-7.

Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38 (6): 1449-57.

Bedossa P, Poynard T. An algorithm for grading of activity in chronic hepatitis C. The Metavir cooperative study group. *Hepatology.* 1996; 26 (2): 289-93.

Bernsmeier C, Duong FH, Christen V, Pugnale P, Negro F, Terraciano L, Heim MH. Virus-induced over-expression of protein phosphatase 2A inhibits insulin signalling in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2008; 49: 429-440.

Boccatto S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Alberti B. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hep.* 2006; 13: 297-302.

Bode GJ, Ludwing S, Ehrhardt C, Albrecht U, Erhardt A, Schaper F, Heinrich PC, Haussinger D. INF- α antagonist activity of HCV core protein involves induction of suppressor cytokine signaling-3. *FASEB.* 2003; 17: 488-490.

Brasil. Ministério da saúde. Portaria nº 1.461/GM/MS de 22 de dezembro de 1999. Lista Nacional de Doenças Notificação Compulsória. Diário Oficial da União de 23 de dezembro de 1999. [acesso em 12, maio, 2012]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos>.

Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Hepatites virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. [acesso em 12, maio, 2012] disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde-Departamento DST, Aids e Hepatites virais. Boletim epidemiológico-hepatites Virais. 2010;

Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Legislação em Saúde. Portaria MS/GM, nº 639 de 21 de junho de 2000. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas- Hepatite viral crônica tipo C-Interferon+Ribavirina. Diário Oficial da União de 26 de junho de 2000.

Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, Cua IRY, Vanni E, Rizzeto M, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease: role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology*. 2006; 44 (6): 1648-1655.

Camma C, Bruno S, Di Marco V, Di Bona, Mariagrazia R, Vinci M, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype-1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006; 43 (1): 64-71.

Chevaliez S, Pawlotsky JM. Review. Practical use of hepatitis C virus kinetics monitoring in the treatment of chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007; 14 (Suppl.1): 77-81.

Choo Q. Isolation of C-DNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244: 359-62.

Conjeevaram H, Burant CH, McKenna B, Harsh D, Kang H, Das AK, *et al.* A randomized, Double blind, placebo controlled study of PPAR-gamma agonist pioglitazone given in combination with peginterferon and ribavirin in patients with genotype-1 chronic hepatitis c. *Hepatology*. 2008; 48 (suppl 1): 384 A.

Costa LMFC, Mussi ADH, brianeze MR, Souto FJ. Hepatitis C as a risk factor for diabetes type 2: lack of evidence in a hospital in Central-west Brazil. *The Braz J of inf dias*. 2008; 12 (1): 24-26.

Craxi A, Laffi G, Zignego AL. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease. *Molecular aspects of Medicine*. 2008; 29 (1): 85-95.

Cua IHY, Hui JM, Kench JG, Geirge J. Genotype-specific interection of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008; 48 (3): 723-731.

Czech MP, Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem*. 1999; 274 (4): 1865-8.

Di Biceglie M, Hoofnagle H. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 (1): 121-127.

Di Bliceglie M, Martin P, Kassianides C, *et al.* Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The New England Journal of Medicine*. 1989; 321: 1506-1510.

Douglas M, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (35): 4356-4364.

Elhawary EI, Mahmoud GF, El- Daly MA, Mekky FA, Esmat GG, Abdel-hamid M. Association of HCV with diabetes mellitus: an Egyptian case-control study. *Virology Journal*. 2011; 8: 367-376.

Ercolani G. Histological recurrent hepatitis C after liver transplantation: outcome and role of retransplantation. *Liver Transpl*. 2006; 48 (3): 723-31.

Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcel RH, et al. Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J of med.* 1975; 292: 767-70.

Feld. J, Hoofnagle H. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature.* 2005; 436: 967-972.

Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck JV, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2001; 34 (4): 809-16.

Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, et al. Serine phosphorylation on insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem.* 2007; 277 (50): 48115-21.

Gayotto LCEA. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. Projeto das Sociedades Brasileiras de Patologia e Hepatologia. *GED.* 2007; 19 (3): 137-40.

Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seiff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009; 49:1335-74. 47-48

Harris JM, Chess RB. Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nature Rev Drug Discov.* 2003; 2(3):214-21.

Heathcote E. J. Antiviral therapy: chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis.* 2007; 14: 82.

Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002; 420 (6913): 333-6.

Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology.* 1997; 26 (3suppl 1): 15S-20S.

Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and Ribavirin for chronic hepatitis C. *New Engl J Med.* 2006; 355 (23): 2444-56.

Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int.* 2009; 29 (Suppl 1): 82-88.

Huang JF, Yu ML, Dai CY, Hsieh MY, Lee LP, Lin ZY, et al. Pretreatment insulin sensitivity contributes to the treatment response to peginterferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007; 46 (4 supl 1): 349A.

Hui JM, Sud A, Farrel GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis c and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology*. 2003; 125 (6): 1695-1704.

Kanto T, Hayashi N. Immunopathogenesis of hepatitis C vírus infeccion: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Intern Med*. 2006; 45 (4): 183-91.

Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 570-576.

Kawaguchi T, Sata M. Importance of hepatitis C virus-associated insulin resistance: Therapeutic strategies for insulin sensitization. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (16): 1943-1952.

Klein J, Perwitz T, Kraus D, Fasshuer M. Adipose tissue as source and target for novel therapies. *Trends Endocrinol Metab*. 2006; 17(1): 1-7.

Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increasead risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75: 355-359.

Knobler H, Zhornicky T, Sandler A, et al. A tumor necrosis factor-alpha induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2751-2756.

Laerte D. Prevalência de DM2 no Brasil. Portal da SBD [homepage na internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2012[atualizada em 19 de abril de 2012; acesso em 20 jun 2012]. Disponível em: www.diabetes.org.br

Lampe E, Espirito Santo MP, Martins RM, Bello G. Epidemic history of hepatitis C vírus in Brazil. *Infect Genet Evol*. 2011; 10 (7): 886-95.

Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Brandt-Rubbia L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006; 130 (6): 1636-1642.

Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban J, Jardi R, Simó R. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection. *Diabetes Care*. 2004; 27 (5): 1171-5.

Lindenbach BD, Rice CM. Untraveling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005; 436 (7053): 933-38.

Lyra R, Cavalcanti N. *Diabetes Mellitus*. 1 ed. Rio de Janeiro:ISBN; 2006.

Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 25 (6): 1527-31.

Manson AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2000; 29: 328-333.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-19.

Metha SH, Brancati F, Strathdee S, Pankow J, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology*. 2003; 38 (1): 50-56.

Metha 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): 592-599.

Molina EP. *Endocrine Physiology*. 2 ed. New Orleans: McGraw-Hill; 2004

Mourari R, Asselah T, Calals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, *et al.* Insulin resistance in chronic hepatitis c: association with genotypes 1 and 4, serum HCV level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008; 134 (2): 416-423.

Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol*. 2009; (13): 1537-1547.

Negro F, Clement Sophie. Hepatitis C virus and insulin signaling. In: Dufour JF, Clavin PA. *Signaling Pathways in Liver Diseases*. Zurich: Ed Springer; 2010. p.245-268.

Nguyen MH, Keefe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3 (10Suppl2): S97-S101.

Niemenen U, Arkkila PE, Karkkainen P, Farkkila A. Effect of steatosis and inflammation on liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver international*. 2009; 29 (2): 153-8.

Okan v, araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, Demirci F. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type2 diabetic patient in Turkey. *Int J Clin Pract*. 2002; 56:175-177.

Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potencial mechanism involved in progression to fibrose in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2001; 34 (4): 738-744.

Parise R, Oiveira C. Importância da resistência insulínica na hepatite C crônica. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2007; 44(2): 80-87.

Parolin B, Réa R, Vargas RM, Almeida ACR, Baldanzi GR, Lopes RW. Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes com diabetes melito tipo 2. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2006; 43 (2): 77-80.

Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor: a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *J basic Clin Physiol Pharmacol*. 1998; 9 (2): 89-109.

Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 (suppl.1): 65-73.

Persico M, Capasso M, Persico E, Svelto M, Russo R, Spano D, et al. Supressor of cytokine signaling 3(SOCS-3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy. *Hepatology*. 2007; 46 (4): 1009-1015.

Perumalswami P, Kleiner DE, Lutchman G, Heller T, Borg B, Park Y, et al. Steatosis and progression of fibrosis in untreated patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology*. 2006; 43 (4): 780-787.

Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106 (2): 165-9.

Poynard T, Ratziu V, Benhamou T, Opolon P, cacoub P, Bedossa P. Natural history of HCV infection. *Bailieres best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000; 14 (2): 211-28.

Rolfe KJ, Alexander GJM, Tim GW, Parmar F, Jalal H, Curran MD. A real-time TaqMan method for hepatitis C virus genotyping. *Journal of Clinical Virology*. 2005; 34: 115-21.

Romero-Gómez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, *et al.* Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis c. *J hepatol.* 2008; 48:721-727.

Romero –Gómez M, Vilorio MDM, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Rodriguez-Fernandez CM, *et al.* Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribaverin in chronic hepatitis c patients. *Gastroenterology.* 2005; 128 (3): 636-641.

Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmeron J, Fernandez-Rodriguez CM, *et al.* Metformin with peginterferon alfa-2^a and ribaverin in the treatment of naïve genotype 1 chronic hepatitis c patients with insulin resistance: final results of a randomized and double-blind trial. *Hepatology.* 2008; 48 (suppl1): 380A.

Rouabhia S, Malek R, Bounecer H, Dekaken A, Amor FB, Sadelaoud AB. Prevalence of type 2 diabetes in algerian patients with hepatitis c virus infection. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (27): 3427-3431.

Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alfa. *Cytokine Growth factor Rev.* 2003; 14: 447-55.

Rui L, Yuan M, Frantz D , Shoelson S, White MF. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS-1and IRS2. *J Biol Chem.* 2002; 277 (44): 42394-8.

Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB. *Endocrinologia.* 1 ed.São Paulo: Atheneu; 2007.

Scott JD, Gretch Dr. Molecular diagnostics of hepatitis C virus: a systematic review. *JAMA.* 2007; 297 (7): 724-32.

Sen G. Viruses and interferons. *Annual Review of Microbiology.* 2001; 55: 255-281.

Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology oh hepatitis C virus infection. *Lancet infect Dis.* 2005; 5: 558-67.

Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of de virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004; 126 (3): 840-848.

Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage S, Enomoto N, Feistone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005; 42 (4): 962-73.

Simó R, Lecube A, Genesca J, Esteban JI, Hernandez C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence on glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care*. 2006; 29 (11): 2462-2466.

Sobesky R, Lebray P, Nalpas B, Vallet-Pichard A, fontaine H, lagneau JL, et al. Pathological evolution of hepatitis C virus-Healthy carriers. *World J gastroenterol*. 2008; 14 (24): 3861-5.

Strauss E. Hepatite C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2001; 34 (1): 31-36.

Strauss M, Falkin. P, Vassilev Z.; Des Jarlais. C, et al A nation wide survey of hepatitis C services provided by drug treatment programs. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2002; 22 (2): 55-62.

Volpe AC, Alfenas RC, Costa MN, Mimin J, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52 (3): 537-549.

Tilg H. New insights into the mechanisms of interferon: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology*. 1997; 112 (3): 1017-1021.

Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis*. 2010; 14 (1): 1-21. 3

Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, et al. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of cytokine signaling 3(socs-3) in patients with chronic hepatitis c, viral genotype-1. *Gut*. 2006;55: 529-535.

Wang CS, Wang ST, Yao WJ, et al. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 2007; 166: 196-203.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27 (3): 1047-53.

World Health Organization. Hepatitis C. Fact Sheet. [acesso em 20 de dezembro de 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets>.

Zignego AL, Ferri C, Caiani P, *et al* . Extrahepatic manifestations of hepatic C vírus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and liver diseases*. 2007; 39: 2-17.

ANEXO-A

FORMULÁRIO PROTOCOLO- HEPATITE C E DM

FICHA N°:

Nome:

RG HU:

Data de nascimento:

Idade:

Hepatite C (diagnóstico, clínica, laboratório e tratamento):

Teste sorológico- anti - HCV () tipo ()

Carga viral

Genótipo viral

Data do diagnóstico

Biópsia hepática:

Tratamento instituído:

Diabetes

História familiar: S () N ()

Peso: Altura; IMC:

Glicemia de jejum : HBA1C:

ANEXO-B

FORMULÁRIO PROTOCOLO- HEPATITE B E DM

FICHA N°:

Nome:

RG HU:

Data de nascimento:

Idade:

Hepatite B

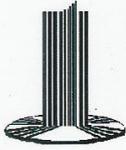
Teste sorológico- anti - HCV () tipo ()

Data do diagnóstico

Diabetes

História familiar: S () N ()

Glicemia de jejum :

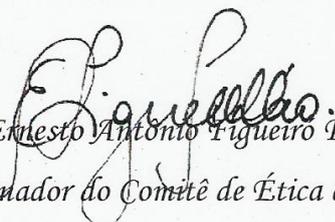


Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa / CEP/UFMS



Carta de Aprovação

O protocolo nº 1767 da Pesquisadora Ana Carolina Carli de Freitas intitulado "Prevalência de Diabetes tipo 2 em pacientes com hepatite C: estudo clínico e laboratorial", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 20 de maio de 2010, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.


Prof. Ernesto Antonio Figueiro Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 21 de maio de 2010.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
<http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/>
bioetica@propp.ufms.br
fone 0XX67 345-7187