



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE**

**RAYSA MANUELLE SANTOS ROCHA**

**EVOLUÇÃO DO PERFIL ANTROPOMÉTRICO E  
METABÓLICO DE PACIENTES COM HEPATITE C EM  
TERAPIA MEDICAMENTOSA TRIPLA**

**ARACAJU  
2017**

**RAYSA MANUELLE SANTOS ROCHA**

**EVOLUÇÃO DO PERFIL ANTROPOMÉTRICO E  
METABÓLICO DE PACIENTES COM HEPATITE C  
EM TERAPIA MEDICAMENTOSA TRIPLA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof Dr Lucindo José Quintans Júnior

**Coorientadora:** Prof<sup>ª</sup> Dra. Márcia Ferreira Cândido de Souza

**ARACAJU**

**2017**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

R672e Rocha, Raysa Manuelle Santos  
Evolução do perfil antropométrico e metabólico de pacientes com hepatite c em terapia medicamentosa tripla / Raysa Manuelle Santos Rocha ; Lucindo José Quintans Júnior ; Coorientadora Márcia Ferreira Cândido de Souza. – Aracaju, 2017.  
81 f.: il. .

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2017.

1. Hepatite C Crônica. 2. Estado nutricional. 3. Tratamento farmacológico. I. Quintans Júnior, Lucindo José, orient. II. Souza, Márcia Ferreira Cândido de, coorient. III. Título.

CDU 616.36-002

## RESUMO

### **Evolução do perfil antropométrico e metabólico de pacientes com hepatite c em terapia medicamentosa tripla**

**Raysa Manuelle Santos Rocha, Aracaju-SE, 2017**

As implicações da hepatite C vão além de complicações hepáticas, refletindo em manifestações metabólicas sistêmicas com consequente efeito deletério no curso clínico da doença. Diante da associação patogênica entre hepatite C e disfunções metabólicas, justificase a execução desse estudo no centro de referência na assistência a pacientes com diagnóstico de hepatite C no Estado de Sergipe, com objetivo de avaliar a evolução perfil antropométrico e metabólico desses indivíduos em terapia medicamentosa tripla em acompanhamento nutricional. Trata-se de um estudo do tipo observacional e descritivo realizado com dados de prontuários clínicos e registros de nutrição de pacientes com hepatite C crônica, adultos ou idosos em terapia tripla assistidos no ambulatório do Hospital Universitário de Sergipe. O plano alimentar individual foi entregue após a primeira consulta nutricional e antes do início do tratamento farmacológico. Foram realizadas avaliações antropométricas, coletados dados do perfil bioquímico e analisado o alcance da resposta virológica sustentada após o término do tratamento medicamentoso. Observou-se redução do percentual de indivíduos com risco ( $p = 0,002$ ) e em risco substancialmente aumentado ( $p < 0,001$ ) para a Circunferência da Cintura (CC) e do percentual de indivíduos em risco ( $p < 0,001$ ) de acordo com a Relação Cintura Estatura (RCEst). Verificou-se redução nos valores de glicemia de jejum ( $p = 0,014$ ), colesterol total ( $p < 0,001$ ) e LDL colesterol ( $p < 0,001$ ). Além disso, tanto entre os pacientes que alcançaram a resposta virológica sustentada, quanto entre os que não obtiveram sucesso terapêutico, houve redução significativa na prevalência de indivíduos com alterações de glicemia de jejum. A partir destes resultados, sugere-se que acompanhamento nutricional aliado ao tratamento medicamentoso para pacientes com hepatite C, proporcionou uma evolução positiva dos parâmetros antropométricos e metabólicos da amostra, o que pode representar uma abordagem terapêutica eficaz no combate às manifestações sistêmicas associadas à hepatite C.

Descritores: Hepatite C Crônica. Estado Nutricional. Tratamento Farmacológico

## **ABSTRACT**

### **Anthropometric and metabolic profile evolution of hepatitis C patients in triple drug therapy.**

**Raysa Manuelle Santos Rocha, Aracaju-SE, 2017**

Hepatitis C implications go beyond liver complications, reflecting on systemic metabolic manifestations with consequent deleterious effect on the disease's clinical course. In view of the pathogenic association between hepatitis C and metabolic dysfunctions, it was justified to perform this study in the care reference center of patients with hepatitis C diagnosis in the State of Sergipe, Brazil, in order to evaluate the anthropometric and metabolic profile evolution of these individuals in triple therapy and nutritional monitoring. This is an observational and descriptive study conducted with data from clinical and nutrition records of patients with chronic hepatitis C, adults or elderly patients in triple therapy attended at the University Hospital of Sergipe's outpatient clinic. The individual diet plan was delivered after the first nutritional consultation and before the drug therapy start. Anthropometric evaluations were performed, data were collected from the biochemical profile and the extent of sustained virological response was analyzed after the end of drug treatment. It was observed a reduction at the percentage of subjects at risk ( $p = 0.002$ ) and at substantially increased risk ( $p < 0.001$ ) for waist circumference (WC), and reduction of the percentage of individuals at risk ( $p < 0.001$ ) according to waist-to-height ratio (WHtR). There was a significant reduction in fasting blood glucose ( $p = 0.014$ ), total cholesterol ( $p < 0.001$ ) and LDL cholesterol ( $p < 0.001$ ). In addition, there was a significant reduction in the prevalence of subjects with altered fasting plasma glucose among patients who achieved sustained virological response and those who did not achieve therapeutic success. Based on these results, it is suggested that nutritional monitoring combined with drug therapy for patients with hepatitis C, provided a positive evolution of the anthropometric and metabolic parameters of the sample, which may represent an effective therapeutic approach in the fight against the systemic manifestations associated with hepatitis C.

Key-words: Chronic Hepatitis C. Nutritional Status. Drug Therapy

## LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

- Figura 1** Classificação do Índice de Massa Corporal para adultos e idosos
- Figura 2** Classificação e Pontos de Corte de Exames Bioquímicos
- Figura 3** Estadiamento Histológico das Hepatites Crônicas METAVIR
- Figura 4** Prevalência de indivíduos com glicemia de jejum indicativa de diabetes antes (Momento 1) e após (Momento 2) o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional nos pacientes RVS e não RVS. Ambos os grupos com  $p=0,002$ . Teste Qui quadrado de Pearson.
- Tabela 1** Caracterização clínica da população do estudo
- Tabela 2** Evolução antropométrica de pacientes portadores de hepatite C, antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.
- Tabela 3** Evolução dos parâmetros bioquímicos antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.
- Tabela 4** Comparação dos indicadores metabólicos entre pacientes com RVS e pacientes sem RVS antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>VHC</b>	Vírus da Hepatite C
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus tipo 2
<b>RVS</b>	Resposta Viroológica Sustentada
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
<b>DHGNA</b>	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
<b>RI</b>	Resistência Insulínica
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucleico
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>CC</b>	Circunferência da Cintura
<b>RCest</b>	Relação Cintura/Estatura
<b>IP</b>	Inibidores de Protease
<b>TGO</b>	Transaminase Glutâmico-oxalacética
<b>TGP</b>	Transaminase Glutâmico-pirúvica
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>9</b>
2.1	Hepatite C	9
2.2	Tratamento da Hepatite C	11
2.3	Implicações Nutricionais e Metabólicas na Hepatite C	13
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>17</b>
3.1	Objetivo Geral	17
3.2	Objetivos Específicos	17
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>18</b>
4.1	Tipo de estudo e amostra	18
4.2	Critérios de Inclusão	18
4.3	Critérios de Exclusão	18
4.4	Coleta de Dados	18
4.5	Avaliação Antropométrica	19
4.6	Exames Bioquímicos	20
4.7	Dados Clínicos	21
4.8	Descrição do Acompanhamento Nutricional	22
4.9	Análise Estatística	23
4.10	Aspectos Éticos	23
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>36</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>37</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>38</b>
	ANEXO A- Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP/UFS)	43
	ANEXO B- Protocolo de Atendimento Nutricional	46
	ANEXO C- Artigo Científico	53
	ANEXO D- Normas da Revista	74



## 1 INTRODUÇÃO

Com prevalência mundial estimada em aproximadamente 80 milhões de indivíduos infectados cronicamente, e por ser a principal causa de cirrose e mortalidade por causas relacionadas à hepatite viral crônica, a hepatite C é considerada um sério problema de saúde pública<sup>1,2,3</sup>.

Com os avanços científicos para aprimoramento das estratégias que visem à cura da infecção, os esquemas terapêuticos têm passado por intensas transformações desde a descoberta da doença<sup>4,5,6,7</sup>. O regime terapêutico padrão que era realizado com a alfapeginterferona (PEG-IFN) associado a ribavirina (RBV) passou a incluir os inibidores de protease, telaprevir ou boceprevir, compondo a chamada terapia tripla<sup>5,8,9,10</sup>.

Não obstante os progressos realizados no âmbito da terapia medicamentosa, essa não deve ser a única estratégia no cuidado ao paciente infectado cronicamente. A infecção pelo vírus da hepatite C repercute em manifestações sistêmicas que podem contribuir para o aumento da morbimortalidade e progressão da gravidade doença, sendo diabetes mellitus tipo 2 e esteatose hepática os distúrbios metabólicos mais prevalentes<sup>11,12</sup>.

Nesse contexto, o manejo clínico nutricional é recomendado não só pela indicação de ingestão qualitativa e quantitativa de nutrientes concomitante à administração dos inibidores de protease, mas também por seu papel imprescindível no auxílio ao tratamento dessas comorbidades, reduzindo potenciais fatores de risco à piora da gravidade da doença, como obesidade visceral, resistência insulínica (RI), elevada circunferência da cintura e esteatose hepática<sup>13,14,15,16</sup>.

Diante da associação patogênica entre hepatite C e disfunções metabólicas, justifica-se a execução desse estudo no centro de referência na assistência a pacientes com diagnóstico de hepatite C no Estado de Sergipe, pela necessidade de acompanhar a evolução metabólica e nutricional desses pacientes durante o tratamento medicamentoso com a terapia tripla.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Hepatite C

Com característica infecciosa, a hepatite C consiste em uma doença de dimensões mundiais com 80 milhões de pessoas infectadas cronicamente, sendo a segunda principal causa de doença hepática crônica em hospitais públicos, a qual demanda planejamento de ações de saúde para prevenção, controle e tratamento da enfermidade<sup>2,3</sup>.

Primeiramente descrita como hepatite não-A e não-B, foi responsável pela infecção de diversas pessoas nos anos anteriores à descoberta do marcador da doença, via transfusão sanguínea. Porém, em 1989 após identificação do anticorpo anti VHC, foi possível uma redução na transmissão mundial do agravo pós-transfusão<sup>17</sup>.

Atualmente, devido ao rastreio do vírus em produtos sanguíneos, a via de infecção mais frequente consiste na transmissão parenteral, por meio do uso de drogas com compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas, podendo também ser transmitida sexualmente ou verticalmente<sup>10</sup>. No Brasil, dentre os casos confirmados em 2015, 26,7% dos indivíduos infectados corresponderam ao grupo de usuários de drogas intravenosas, 25,0% das infecções ocorreram por via sexual e 19,5% via transfusão<sup>18</sup>.

Membro da família Flaviviridae, o vírus da hepatite C atua alcançando os hepatócitos promovendo danos hepáticos. A partir da avaliação filogenética do vírus foi possível detectar um genoma altamente variável com seis genótipos distintos e vários subgenótipos. A caracterização do genótipo viral torna-se importante para a escolha da terapia medicamentosa, uma vez que alguns tipos apresentam mecanismo de mais fácil tratamento, e alguns agentes de ação direta mostram-se mais eficazes de acordo com o grupo genotípico da infecção<sup>19</sup>.

A prevalência dos diversos genótipos e subgenótipos apresenta distribuição variada no mundo, sendo o tipo 1 mais comum com cerca de 46,2% das infecções, e o genótipo 3 com 30,1%<sup>2</sup>. No Brasil, a maior prevalência igualmente consiste em pacientes classificados com o genótipo 1, seguido pelo tipo 3 e posteriormente o tipo 2<sup>19,20</sup>.

A infecção ocasionada pelo vírus da hepatite C pode desenvolver-se de maneira aguda ou crônica. A manifestação aguda da doença é caracterizada pela presença do vírus com erradicação viral dentro de seis meses de infecção na ausência de tratamento<sup>3,4</sup>. Entretanto, a

maioria dos indivíduos infectados não consegue eliminar o vírus espontaneamente, levando ao surgimento da infecção crônica<sup>3,10</sup>.

A progressão para a forma crônica da doença ocorre em torno de 85% dos casos de infecção, dos quais cerca de 20% desenvolvem cirrose em período médio de 20 anos com consequente, aumento do risco de surgimento de hepatocarcinoma e outras complicações hepáticas<sup>3</sup>. No Brasil, a hepatite C consiste na principal causa de transplante hepático, é responsável por aproximadamente metade dos casos de cirrose e, cerca de 40% dos casos de hepatocarcinoma diagnosticados tem origem na hepatite C<sup>17</sup>.

O desenvolvimento da cronicidade da doença ocorre de maneira assintomática ou oligossintomática com tempo de evolução por décadas, o que impede que o indivíduo infectado atue consciente da necessidade de tratamento e prevenção da contaminação. Dessa forma, à medida que o diagnóstico torna-se tardio, há evolução do curso da doença para estágios mais avançados de lesão hepática<sup>17</sup>.

De acordo com o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais foram identificados no Brasil, de 1999 a 2015, mais de 150.000 casos confirmados de hepatite C<sup>18</sup>. Entretanto, por meio de cálculos matemáticos, foi concluído que aproximadamente 1.450.000 brasileiros estão infectados pelo vírus da hepatite C, alcançando uma prevalência em torno de 1,54% da população adulta do país<sup>21</sup>.

Esses dados apontam a divergência entre o número de indivíduos acometidos pela doença e aqueles já diagnosticados, evidenciando a importância de investimento em adequados métodos de rastreamento desses pacientes<sup>21</sup>.

Devido à característica silenciosa de cronicidade da hepatite C somada à elevada incidência de pessoas que foram infectadas entre 30 e 60 anos atrás, previamente ao controle de materiais sanguíneos transfundidos, há um crescente aumento na taxa de mortalidade relacionada à doença. Estima-se que o número de mortes associadas ao agravo evoluiu de 333.000 em 1990, para 704.000 em 2013, com expectativa de contínuo aumento caso não ocorra ampliação significativa do tratamento<sup>3</sup>.

Diante de um cenário caracterizado por graves repercussões para a saúde dos indivíduos infectados e com impacto econômico para os sistemas de saúde, torna-se necessária a adoção de estratégias que visem à eliminação viral. Nesse sentido, a implementação de medidas adequadas de rastreamento aliadas ao tratamento eficaz da doença

e prevenção de novas infecções podem auxiliar ao alcance da erradicação do vírus da hepatite C nos próximos 15 a 20 anos<sup>2</sup>.

## **2.2 Tratamento da Hepatite C**

Com a finalidade de evitar o surgimento dos resultados clínicos característicos da gravidade da evolução da hepatite C, como cirrose, hepatocarcinoma e alta taxa de mortalidade, o cuidado ao paciente envolve a redução de complicações hepáticas e sistêmicas, controle da transmissão e melhora da qualidade de vida do indivíduo. O objetivo central do tratamento da hepatite C consiste no alcance da Resposta Viroológica Sustentada (RVS), ou seja, HCV-RNA indetectável na 24<sup>a</sup> ou 12<sup>a</sup> semana de seguimento pós-tratamento, de acordo a estratégia terapêutica escolhida<sup>4,8</sup>.

Não obstante os pacientes cirróticos permanecerem com elevada probabilidade de surgimento de complicações clínicas mesmo com o alcance da erradicação viral, o risco de hepatocarcinoma e mortalidade por todas as causas é reduzido, mas não eliminado, em comparação aos indivíduos não tratados ou que não responderam ao tratamento. Além disso, algumas disfunções podem apresentar significativa redução, como a hipertensão portal, fibrose e insuficiência hepática<sup>22</sup>.

Desde a descoberta do vírus da hepatite C, os regimes terapêuticos antivirais têm sido rapidamente modificados ao longo dos anos. O primeiro tratamento utilizado unicamente durante anos consistiu na associação de alfapecinterferona a ribavirina, apresentando variação entre 40 e 65% nas taxas de cura<sup>3</sup>.

Entretanto, devido aos graves efeitos adversos e à reduzida aceitação do tratamento, foram incorporados medicamentos de administração via oral capazes de inibir diretamente a replicação viral, chamados de agentes de ação direta, induzindo a uma melhora significativa na RVS<sup>1,23</sup>. Os de primeira geração dessa categoria a serem utilizados foram os inibidores de protease (IP) boceprevir ou telaprevir alcançando importante região no genoma do vírus, a NS3/4A protease<sup>5</sup>.

A estratégia foi estruturada com a utilização de um dos inibidores de protease associado à alfapecinterferona e ribavirina, compondo uma terapia tripla (PR + IP) para pacientes monoinfectados pelo genótipo 1 do HCV com fibrose avançada ou cirrose hepática compensada<sup>9,5</sup>. Em 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –

CONITEC incorporou o esquema terapêutico triplo no Brasil e, em 2013, o tratamento foi iniciado<sup>24</sup>.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções, 2013,<sup>5</sup> os inibidores de protease devem ser ingeridos a cada oito horas juntamente com alimentos, sendo para o telaprevir exigida uma refeição composta por 533 calorias e 21 gramas de gorduras para que haja adequada concentração plasmática do medicamento e eficácia no efeito terapêutico. Além de funcionar como mecanismo de atenuação de alguns efeitos adversos da terapia<sup>5</sup>.

Apesar de apresentar alcance de sucesso terapêutico mais efetivo em comparação à terapia dupla, com taxa de resposta virológica sustentada em aproximadamente 65-75%, esse esquema terapêutico foi responsável por uma alta frequência de graves efeitos adversos, especialmente com relação aos indivíduos em estágios mais avançados de dano hepático, além da demanda de alto custo para a realização do tratamento<sup>10,25,26</sup>.

A utilização de telaprevir ou boceprevir na composição da terapia tripla acarretou em aumento do risco de surgimento de infecções, anemia grave, foi relacionada à alta taxa de descontinuação precoce do tratamento em cerca de 30% dos pacientes tratados<sup>27</sup>, prolongado tempo de administração da terapia medicamentosa, utilização simultânea de medicamento injetável e posologia com necessidade de consumo de vários comprimidos por dia<sup>4</sup>.

Entretanto, apesar dos recentes avanços para o alcance do sucesso da terapia antiviral, com estimativa de redução das infecções pelo VHC, avalia-se que a projeção para os próximos anos consiste em elevação das taxas de complicações decorrentes de lesão hepática dos pacientes que continuam infectados, com consequente aumento dos custos para os setores públicos e privados<sup>28</sup>.

Nesse sentido, é necessário abranger tanto a capacidade de rastreamento diagnóstico quanto a assistência antiviral para uma maior escala de indivíduos, uma vez que se a extensão de tratamento permanecer a mesma, haverá uma intensa progressão para os estágios mais avançados da doença hepática, com aumento do desenvolvimento de hepatocarcinoma, cirrose e índices de mortalidade por causas hepáticas<sup>28</sup>.

### 2.3 Implicações Metabólicas e Nutricionais na Hepatite C

As repercussões da hepatite C vão além de complicações hepáticas, refletindo em manifestações metabólicas sistêmicas com conseqüente probabilidade para elevação do risco de piora do quadro clínico da doença. Uma das manifestações extra-hepáticas mais comuns consiste no diabetes mellitus tipo 2, sendo essa doença mais prevalente em pacientes com hepatite C crônica em comparação à população geral. Estima-se que a probabilidade de um adulto com faixa etária igual ou superior a 40 anos desenvolver diabetes é quatro vezes maior naqueles infectados pelo vírus HCV<sup>29,30,31</sup>.

Mesmo após ajuste estatístico para outros potenciais fatores de risco como obesidade, idade e tabagismo, a hepatite C crônica é associada ao aumento da incidência de resistência à insulina e diabetes, o que direciona a infecção hepática como preditor independente de distúrbios no metabolismo da glicose<sup>32</sup>.

As pesquisas relacionadas ao tema demonstram que a prevalência de diabetes tipo 2 em pacientes com hepatite C varia entre 28 – 33%, e que as biópsias hepáticas dos pacientes acometidos por essa comorbidade revelam maiores atividade inflamatória, grau de fibrose e nível de esteatose hepática em comparação aos pacientes infectados pelo vírus e não-diabéticos<sup>12,30</sup>.

Nos estágios iniciais da doença, independente do estágio de fibrose, a resistência à insulina representa a via que estabelece associação entre HCV e diabetes por mecanismos parcialmente compreendidos, que envolvem um efeito inibidor do vírus nas estruturas de sinalização da insulina. O desenvolvimento dessa comorbidade nos indivíduos infectados pelo vírus pode implicar em elevação das taxas de progressão de fibrose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular<sup>13,30</sup>.

Observou-se que o modelo característico de resistência à insulina na hepatite C desenvolve-se predominantemente nos músculos e não no fígado, e relaciona-se com a carga viral, adiposidade subcutânea independente da gordura hepática. Esses dados apontam as prováveis implicações extra-hepáticas dos hepatócitos infectados ao produzirem mediadores com efeitos endócrinos, promovendo disfunções metabólicas em outros órgãos<sup>33</sup>.

Sabe-se que a ocorrência de diabetes tipo 2 possui etiologia multifatorial e é influenciada por fatores ambientais como hábitos alimentares e de exercícios físicos, além de

predisposição genética. O estímulo ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alpha (TNF- $\alpha$ ) também pode explicar a ocorrência dessa disfunção<sup>30,34</sup>.

Outros fatores que podem contribuir para as anormalidades do metabolismo glicídico consistem na deficiência da via de sinalização da quinase IRS-1/PI3, a qual possui função nos efeitos metabólicos da insulina, e por inibição direta da sinalização da insulina pelo vírus por estimular a citocina de supressão (SOCS)-3 e por desfosforilação de AKT<sup>30,34</sup>.

Com relação ao tratamento da comorbidade, permanece pouco esclarecido o impacto clínico do alcance da negatização viral com tratamento medicamentoso no desfecho em longo prazo de pacientes diabéticos com hepatite C crônica. Várias pesquisas reportam a repercussão da terapia medicamentosa antiviral com possível potencial na reversão da resistência à insulina auxiliando na prevenção de diabetes melitus tipo 2<sup>35,36</sup>.

Entretanto esse resultado na melhora no controle glicêmico e sensibilidade à insulina apenas é observado nos pacientes que atingiram a RVS, não havendo alteração para aqueles com carga viral acima do limite de detecção<sup>35,36</sup>.

Grande número de evidências científicas tem demonstrado a forte associação entre o vírus da hepatite C e distúrbios metabólicos como a esteatose hepática. Especula-se que o vírus possui estratégias efetivas com a finalidade de garantir sua sobrevivência, na qual ocorre o aproveitamento de vias metabólicas do organismo infectado para a replicação viral, surgimento de mudanças específicas no hospedeiro e indução de cronicidade da doença<sup>37</sup>.

Estima-se que a prevalência de esteatose hepática em pacientes com hepatite C crônica varia em torno de 40 a 55%, e é influenciada por fatores relacionados ao hospedeiro (Índice de Massa Corporal, Diabetes Melitus tipo 2, consumo de álcool) e ao vírus (genótipo, carga viral, mutações gênicas)<sup>11</sup>.

A manifestação da doença diverge quanto ao genótipo viral, nas infecções pelo genótipo 3, o vírus atua diretamente como agente promotor do desenvolvimento da esteatose mediante, entre outros fatores, à inibição da oxidação de ácidos graxos contribuindo para o acúmulo de triglicérides no fígado. Dessa forma, a gravidade da doença está relacionada à carga de replicação do vírus, sendo denominada “esteatose viral”, revertida por alcance da resposta virológica sustentada.<sup>11,29</sup>

Entretanto, em pacientes infectados pelos genótipos 1, 2 ou 4, o acúmulo hepático de lipídios é considerado “esteatose metabólica” por correlaciona-se às variáveis metabólicas como obesidade e resistência à insulina, persistindo após o alcance da erradicação viral<sup>29</sup>.

A esteatose hepática em indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C representa ainda um potencial fator de risco para a progressão tanto de fibrose hepática, associação mediada por inflamação hepática, quanto para o desenvolvimento de hepatocarcinoma, mediante desregulações na sensibilidade à insulina e no metabolismo lipídico<sup>38</sup>.

Apesar de reduzido esclarecimento a respeito dos mecanismos pelos quais a infecção pelo VHC promove inflamação hepática, sugere-se que o estresse oxidativo, indução de esteatose e desregulação de citocinas influenciem essa associação. Além disso, a inflamação pode ser relacionada ao desenvolvimento de cirrose, fibrose, hepatocarcinoma, doença cerebral e cardiovascular e arterosclerose<sup>39,40</sup>.

Além disso, tanto a carga viral quanto a esteatose hepática podem contribuir para o aumento do risco de aterosclerose carotídea e acidente vascular encefálico isquêmico em pacientes com hepatite C crônica, sendo a infecção pelo vírus da hepatite C relacionada à elevação de mortalidade cardiovascular. Os fatores que permeiam essa associação envolvem aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão<sup>13,37</sup>.

Dessa forma, principalmente na presença de doença hepática gordurosa não alcoólica, o risco cardiometabólico e de progressão da lesão hepática devem receber atenção assistencialista, mesmo com sucesso da terapia medicamentosa para erradicação viral<sup>13,37</sup>.

Outro componente do conjunto de distúrbios metabólicos relacionados à hepatite C que contribui para a piora do dano hepático consiste na obesidade. Essa condição de estado nutricional pode, de maneira independente, aumentar o risco de inflamação e fibrose hepática nesses pacientes, principalmente quando associada a diabetes e síndrome metabólica, sendo esses fatores relacionados ao aumento do risco de mortalidade geral em pacientes com doença hepática crônica<sup>38</sup>.

Nesse âmbito, já é bem documentado no meio científico o impacto da obesidade em aumentar o risco de surgimento de doença hepática gordurosa não alcoólica, a qual contribui para a progressão da gravidade da lesão hepática em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C<sup>41</sup>.

Dessa forma, diante da possibilidade de associação entre essas alterações metabólicas e aceleração do dano hepático, estratégias que visem ao manejo dessa condição metabólica antes ou durante a terapia antiviral, como mudanças de estilo de vida com adoção de práticas alimentares mais saudáveis, podem ser benéficas por reduzirem fatores de risco à progressão da lesão hepática<sup>13</sup>.

Resultados como redução da resistência insulínica, da obesidade visceral e esteatose hepática, direcionam a modificação alimentar para hábitos saudáveis como importante instrumento de assistência aos indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C. As pesquisas apontam a importância de essa prática ser incluída ao tratamento antiviral, já que indivíduos que conseguem perder peso mostram redução nos níveis de esteatose, enzimas hepáticas anormais e melhora na fibrose hepática, mesmo na persistência do vírus <sup>14,15,16</sup>.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a evolução do perfil antropométrico e metabólico em pacientes infectados com o vírus da hepatite C em terapia medicamentosa tripla em acompanhamento nutricional

#### **3.2 Objetivos Específicos**

São objetivos específicos do estudo:

- 3.2.1 Avaliar a prevalência de distúrbios metabólicos nos pacientes do estudo;
- 3.2.2 Comparar o perfil antropométrico e bioquímico dos pacientes antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional;
- 3.2.3 Comparar o perfil antropométrico e bioquímico dos pacientes com Resposta Viroológica Sustentada (RVS) e sem RVS, antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional;

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo e amostra**

Estudo do tipo observacional e descritivo com pacientes diagnosticados com hepatite C crônica atendidos no centro de referência em hepatite C, localizado no Hospital Universitário de Sergipe, na cidade de Aracaju/SE, no período entre março de 2014 a abril de 2016.

### **4.2 Critérios de Inclusão**

A amostra não aleatória, por conveniência, foi composta por todos os pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, portadores do VHC monoinfectados pelo genótipo 1, com fibrose avançada ou cirrose hepática compensada que iniciaram tratamento com alfapeginterferona e ribavirina associados a telaprevir ou boceprevir.

### **4.3 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos dados de pacientes que no decorrer da pesquisa apresentaram confirmação de alguma coinfeção anteriormente desconhecida; que por algum motivo interromperam o tratamento medicamentoso precocemente; que não compareceram às consultas de retorno; e que não tiverem os dados completos necessários à execução da pesquisa.

### **4.4 Coleta de Dados**

Foram obtidos a partir dos registros de nutrição (ANEXO B) e prontuários clínicos, dados de peso, estatura, circunferência da cintura, exames bioquímicos, resultados de histologia hepática e alcance da RVS pelos pacientes do estudo, antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.

## 4.5 Avaliação Antropométrica

As medidas antropométricas foram realizadas pela nutricionista responsável pelo ambulatório auxiliada por acadêmicos de nutrição previamente treinados, e coletadas no momento da avaliação inicial e em todas as consultas de retorno.

Para aferição do peso em balança da marca FILIZOLA, com capacidade de 150 kg e precisão de 100 gramas, os pacientes foram posicionados com pés afastados e com peso distribuído entre ambos, trajando roupas leves e seus calçados e adereços retirados, de acordo com as técnicas propostas pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional<sup>42</sup>.

A aferição da estatura ocorreu com o indivíduo mantendo os pés juntos e descalços, calcanhares, nuca e nádegas encostados na parede, em postura ereta, com olhar fixo no horizonte por meio de um estadiômetro (SECA®), com marcações em milímetros afixado a uma parede de superfície plana, sem rodapé e em ângulo de 90º com o chão. Aqueles que possuíram penteados ou adereços que poderiam interferir no resultado da aferição têm as peças retiradas<sup>42</sup>.

A partir desses dados foi possível classificar o estado nutricional utilizando-se o Índice de Massa Corporal (IMC), calculado por meio da relação entre peso (Kg) e altura ao quadrado ( $m^2$ ). Os pontos de corte adotados para adultos foram os propostos pela Organização Mundial de Saúde<sup>43</sup> e para idosos (maiores de 60 anos) utilizou-se a classificação conforme Lipschit<sup>44</sup>, conforme apresentados na figura 1.

**Figura 1.** Classificação do Índice de Massa Corporal para adultos e idosos

	<b>Índice de Massa Corporal</b>	<b>Classificação</b>
<b>Adulto</b>	Abaixo de 18,49 kg/m <sup>2</sup>	Baixo Peso
	18,5 a 24,99 kg/m <sup>2</sup>	Eutrofia
	Entre 25,0 e 29,99 kg/m <sup>2</sup>	Sobrepeso
	Acima de 30 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade
<b>Idoso</b>	Abaixo de 22 kg/m <sup>2</sup>	Baixo Peso
	Entre 22,0 e 27,0 kg/m <sup>2</sup>	Eutrofia
	Acima de 27,0 kg/m <sup>2</sup>	Excesso de Peso

Lipschitz Prim Care. 1994; Organização Mundial de Saúde, 2002

Com relação aos perímetros, foi utilizada uma fita métrica flexível, resistente, inelástica com precisão de um milímetro (SANNY®). Para aferição do perímetro da cintura, o indivíduo foi orientado a permanecer com o abdômen relaxado, ficar em pé, manter os braços estendidos paralelos ao corpo e pernas paralelas, ligeiramente separadas. Foi adotado como referencial anatômico o ponto médio entre a face externa da última costela e a crista ilíaca<sup>42</sup>.

Em seguida, a circunferência da cintura foi classificada especificamente por sexo e avaliada quanto ao risco para complicações metabólicas associadas com a obesidade, em risco aumentado, para homens 94 cm e mulheres 80 cm e risco substancialmente aumentado, 102 cm e 88 cm para o sexo masculino e feminino, respectivamente<sup>43</sup>.

O índice RCEst (Relação Cintura/Estatura) foi calculado por meio da razão entre circunferência da cintura (cm) pela estatura (cm) com a finalidade de definir risco cardiometabólico em homens, RCEst > 0,52 e em mulheres RCEst > 0,53<sup>45</sup>.

#### **4.6 Exames Bioquímicos**

Foram investigados resultados de exames bioquímicos referentes ao lipidograma (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos), às enzimas hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP) e glicemia de jejum dos pacientes com hepatite C crônica antes e após o tratamento medicamentoso com terapia tripla associado ao tratamento nutricional.

Os dados bioquímicos foram coletados dos exames laboratoriais dos pacientes nos prontuários clínicos e protocolos do ambulatório de nutrição. Os parâmetros do perfil lipídico foram analisados de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>46</sup> e os valores de glicemia foram analisados através da American Diabetes Association<sup>47</sup>, a qual reduziu o limite aceitável para glicemia de jejum de 110 mg/dL para 99 mg/dL. Parâmetros descritos na figura 2.

**Figura 2.** Classificação e Pontos de Corte de Exames Bioquímicos

<b>Parâmetros</b>	<b>Valores</b>	<b>Classificação</b>	<b>Método</b>
<b>Colesterol Total</b>	< 200 mg/dL	Normal	Enzimático
	200-239 mg/dL	Limítrofe Alto	
	≥ 240 mg/dL	Alto	
<b>LDL-c</b>	< 100 mg/dL	Ótimo	Seleção Direta
	100-129 mg/dL	Desejável	
	130-159 mg/dL	Limítrofe	
	160-189 mg/dL	Alto	
	≥ 190 mg/dL	Muito Alto	
<b>HDL-c</b>	< 40 mg/dL	Baixo	Inibição Seletiva
	> 60 mg/dL	Desejável	
<b>Triglicerídeos</b>	< 150 mg/dL	Desejável	Trwder
	150-200 mg/dL	Limítrofe	
	200-499 mg/dL	Alto	
<b>Glicemia de jejum</b>	≥ 500 mg/dL	Muito Alto	Glicose-Oxidase
	99 mg/dL	Limite aceitável	
	≥126 mg/dL	diabetes mellitus	

American Diabetes Association, 2016; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2013

#### **4.7 Dados Clínicos**

Com a finalidade de determinar o nível de fibrose hepática e atividade inflamatória, foi realizada a classificação do estadiamento histológico da hepatite por meio de biópsia no tecido hepático com posterior categorização de acordo com os critérios da escala METAVIR, como descrito na figura 3 <sup>48</sup>.

**Figura 3.** Estadiamento Histológico das Hepatites Crônicas METAVIR

<b>ESTADIAMENTO DAS HEPATITES CRÔNICAS – METAVIR</b>	
<b>Fibrose: F</b>	
<b>Estadio</b>	<b>Descrição</b>
F0	Ausência de fibrose
F1	Fibrose portal e peri portal sem septos
F2	Fibrose portal e periportal com raros septos
F3	Fibrose portal e periportal com numerosos septos
F4	Cirrose
<b>Atividade Necroinflamatória: A</b>	
<b>Estadio</b>	<b>Descrição</b>
A0	Ausente
A1	Mínima
A2	Moderada
A3	Acentuada

Fonte.: The French METAVIR Cooperative Study in Group, 1994

Com relação à negatização viral, o alcance da RVS, foi definido como o resultado de HCV-RNA quantitativo (carga viral) abaixo do limite inferior de detecção na 24ª semana de seguimento após o término do tratamento<sup>5</sup>.

#### **4.8 Descrição do Acompanhamento Nutricional**

Os pacientes eram encaminhados do centro de referência em hepatite C para o Ambulatório de Nutrição do Hospital Universitário de Sergipe. A primeira consulta nutricional foi realizada pela equipe de nutricionistas do referido ambulatório e consistia na avaliação nutricional e prescrição do plano alimentar individual necessário durante o tratamento medicamentoso de hepatite c crônica. O cálculo do planejamento foi realizado adotando os seguintes critérios: ingestão calórica diária em 25 a 40 kcal/ peso corporal; 0,8 a

1,0 g/kg de peso corporal por dia de proteína; 50 a 60% do valor energético total em carboidrato e 25% em lipídeos. Para os pacientes com estado nutricional referente a obesidade, utilizou-se ingestão calórica em 25 kcal/ peso corporal por dia<sup>49</sup>.

Os pacientes que utilizaram o inibidor de protease telaprevir, receberam dentro do cálculo do planejamento alimentar acima descrito, três refeições compostas por 533 kcal e 21 gramas de gordura para consumo no momento da ingestão do referido medicamento, visando à adequada absorção do mesmo, conforme o plano terapêutico.

Os pacientes foram acompanhados pelo Ambulatório de Nutrição durante o período do tratamento medicamentoso com duração média de 90 dias, sendo reavaliados a cada 30 dias.

#### **4.9 Análise Estatística**

Realizou-se a análise descritiva dos dados do estudo por meio de medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis contínuas e frequências para as variáveis categóricas. Para avaliar o pressuposto de normalidade foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre exames bioquímicos, antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional foi realizada utilizando o teste de Wilcoxon.

Para a comparação dos dados paramétricos independentes (peso, IMC, CC e RCEst, glicemia de jejum, colesterol total e LDLc) antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional foi utilizado o teste t de Student. O teste Qui quadrado de Pearson foi utilizado para comparação da classificação da circunferência da cintura e relação cintura/estatura, além do percentual de indivíduos com glicemia de jejum indicativa de diabetes antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.

Para todas as análises estatísticas foi adotado um nível de significância estatística de 5%, ou seja,  $p \leq 0,05$ .

#### **4.10 Aspectos Éticos**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Sergipe, respeitando as normas e preceitos

da lei 466/12 com o número 32347214.5.0000.5546 (ANEXO A). Todos os dados coletados foram utilizados exclusivamente para fins científicos.

## 5 RESULTADOS

A amostra constituiu-se de 46 pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica que iniciaram terapia medicamentosa com alfapeginterferona e ribaverina associados a telaprevir ou boceprevir, no período de março a outubro de 2014. Dos 46 indivíduos que compuseram a população do estudo, inicialmente, 2 foram excluídos por motivo de óbito e 14 por ausência de dados necessários à pesquisa. Desse modo, 30 indivíduos fizeram parte da amostra final da pesquisa.

A média de idade dos pacientes avaliados foi  $54,3 \pm 8,1$  anos (mínimo: 35 anos; máximo: 66 anos), sendo a maioria (73,3%) do sexo masculino. O inibidor de protease mais utilizado no tratamento foi o telaprevir, em 73,3% dos casos estudados, como observado na tabela 1.

**Tabela 1. Caracterização clínica da população do estudo.**

Variáveis	N	Frequência (%)
<b>Gênero</b>		
Masculino	22	73,3
Feminino	8	26,7
Idade	$54,3 \pm 8,1^*$	-
<b>Uso do Inibidor de Protease (IP)</b>		
Boceprevir	8	26,7
Telaprevir	22	73,3
<b>Comorbidades</b>		
Excesso de peso	16	53,3
Esteatose hepática	11	36,7
Diabetes mellitus tipo II (DM II)	7	23,3
Cardiopatía	5	16,7
Dislipidemia	2	6,7
<b>Grau de Fibrose</b>		
METAVIR F1	5	16,7
METAVIR F2	4	13,3
METAVIR F3	9	30,0
METAVIR F4	10	33,3
Não Reportado	2	6,7

Fonte: Hospital Universitário de Sergipe, 2017.

\*Valores reportados em média  $\pm$  desvio padrão

As comorbidades mais prevalentes encontradas na amostra foram: esteatose hepática (36,7%), diabetes mellitus tipo II (23,3%) e cardiopatias (16,7%). As informações relativas aos exames de biópsia hepática, com a finalidade de categorização do estadiamento histológico da hepatite, foram obtidas dos protocolos clínicos de 28 pacientes, com disposição dos dados de acordo com os critérios da escala METAVIR. Dados apresentados na tabela 1.

Todos os indivíduos apresentaram algum grau de atividade inflamatória, sendo 87,5% classificados em inflamação moderada A2/ acentuada A3. Com relação ao estágio de fibrose hepática, observaram-se níveis avançados (F3/F4) em 63,3% dos exames analisados, dos quais 33,3% encontravam-se com cirrose (F4), tabela 1.

**Tabela 2. Evolução antropométrica de pacientes portadores de hepatite C, antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.**

	Avaliação Inicial	Avaliação Final	
	Média ± DP	Média ± DP	p*
<b>Peso (kg)</b>	73,76 ± 13,69	70,73 ± 13,84	< 0,001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,2 ± 3,75	25,03 ± 3,55	< 0,001
<b>CC (cm)</b>	91,56 ± 11,79	88,94 ± 10,19	0,072
<b>RCEst</b>	0,55 ± 0,07	0,53 ± 0,06	0,086
			p**
<b>Classificação IMC</b>	% (n)	% (n)	
Baixo peso	10,0 (3)	10,0 (3)	-
Eutrofia	36,7 (11)	50,0 (15)	< 0,001
Sobrepeso	43,3 (13)	33,3 (10)	0,002
Obesidade grau I	10,0 (3)	6,7 (2)	0,109
<b>Classificação CC</b>			
Risco Substancialmente Aumentado	20,0 (6)	6,7 (2)	< 0,001
Risco Adequada	43,3 (13)	33,3 (10)	0,002
	36,7 (11)	60,0 (18)	< 0,001
<b>Classificação RCEst</b>			
Risco	66,7(20)	53,3 (16)	< 0,001
Adequada	33,3 (10)	46,7 (14)	< 0,001

\* Teste "t" de Student (p<0,05)

\*\* Teste do Qui=Quadrado (p<0,05)

Avaliação inicial: antes do tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; Avaliação final: após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; CC: Circunferência da Cintura; IMC: Índice de Massa Corporal; RCEst: Relação Cintura/Estatura.

Fonte: Hospital Universitário de Sergipe, 2017.

A comparação dos resultados nos dois momentos da avaliação mostrou que os pacientes apresentaram melhora significativa nos seguintes indicadores antropométricos: peso, IMC, redução dos percentuais de indivíduos com risco e risco substancialmente aumentado de acordo com a classificação da CC, e redução do percentual de indivíduos em risco segundo a RCEst, conforme descritos na tabela 2.

Além disso, foi verificada evolução dos índices de classificação do estado nutricional, com redução do percentual de indivíduos em sobrepeso e aumento daqueles categorizados como eutróficos, tabela 2.

No âmbito dos dados referentes à evolução dos parâmetros bioquímicos, observa-se média inicial superior ao limite aceitável para glicemia de jejum, com posterior redução significativa. Verifica-se ainda diminuição sérica de colesterol total e LDL colesterol, valores mostrados na tabela 3.

**Tabela 3. Evolução dos parâmetros bioquímicos antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.**

	Avaliação Inicial	Avaliação Final	P*
	Média ±DP	Média ±DP	
<b>Glic de jejum (mg/dL)</b>	107,87 ± 37,70	99,97 ± 25,13	0,014
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	137,23 ± 62,20	133,10 ± 57,09	0,364
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	200,27 ± 43,52	172,83 ± 26,91	< 0,001
<b>HDLc (mg/dL)</b>	46,30 ± 13,15	48,73 ± 10,02	0,070
<b>LDLc (mg/dL)</b>	118,76 ± 30,79	98,97 ± 24,24	< 0,001
<b>TGO (U/L)</b>	89,13 ± 69,71	75,07 ± 59,63	0,198
<b>TGP/ALT (U/L)</b>	86,10 ± 49,95	68,10 ± 39,71	0,058

\* Teste de Wilcoxon (p<0,05).

Avaliação inicial: antes do tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; Avaliação final: após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; Glic de Jejum: Glicemia de Jejum; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; TGO: Transaminase Glutâmico-oxalacética; TGP: Transaminase Glutâmico-pirúvica

Fonte: Hospital Universitário de Sergipe, 2017.

O acompanhamento dos exames para avaliação de HCV-RNA quantitativo dos pacientes do estudo mostrou que 56,7% desses indivíduos alcançaram a Resposta Viroológica Sustentada após o tratamento medicamentoso. Não foram encontradas diferenças

significativas nos indicadores antropométricos e metabólicos entre os pacientes com RVS e sem RVS nos dois momentos da avaliação (Tabela 4).

**Tabela 4. Comparação dos indicadores metabólicos entre pacientes com RVS e pacientes sem RVS antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.**

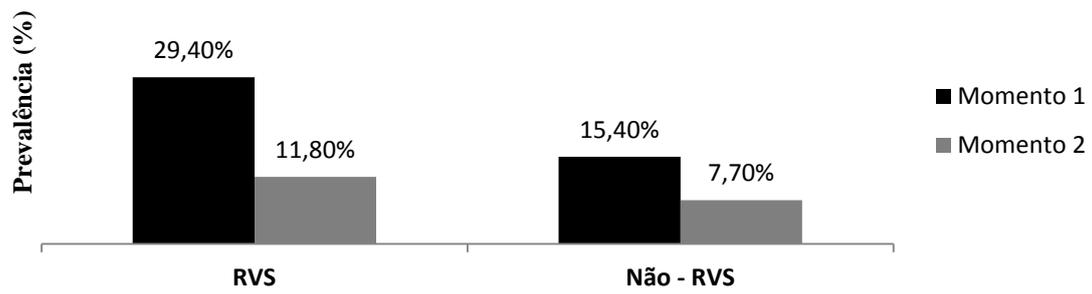
	Grupo RVS Média ± DP	Grupo Não RVS Média ± DP	p*
<b>Peso 1 (kg)</b>	73,18 ± 14,44	74,69 ± 13,06	0,769
<b>Peso 2 (kg)</b>	68,65 ± 12,89	73,62 ± 12,73	0,302
<b>IMC 1 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,5 ± 3,91	25,7 ± 3,73	0,586
<b>IMC 2 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,9 ± 3,65	25,3 ± 3,40	0,784
<b>CC 1 (cm)</b>	90,45 ± 13,13	92,92 ± 10,39	0,581
<b>CC 2 (cm)</b>	87,53 ± 9,44	90,69 ± 10,97	0,404
<b>RCEst 1</b>	0,55 ± 0,08	0,54 ± 0,05	0,917
<b>RCEst 2</b>	0,53 ± 0,06	0,53 ± 0,07	0,876
<b>Glicemia 1 (mg/dL)</b>	107,53 ± 20,67	108,31 ± 53,53	0,956
<b>Glicemia 2 (mg/dL)</b>	99,06 ± 18,01	101,15 ± 33,03	0,826
<b>Col total 1 (mg/dL)</b>	194,94 ± 33,09	207,23 ± 55,00	0,453
<b>Col total 2 (mg/dL)</b>	179,65 ± 23,63	172,08 ± 22,21	0,380
<b>LDLc 1 (mg/dL)</b>	119,35 ± 27,98	118,00 ± 35,28	0,907
<b>LDLc 2 (mg/dL)</b>	101,18 ± 27,30	96,38 ± 19,95	0,599

\* Teste Independente de Student (p<0,05)

1: antes do tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; 2: após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; Col= Colesterol; CC: Circunferência da Cintura; IMC: Índice de Massa Corporal; LDL: Low Density Lipoprotein; RCEst: Relação Cintura/Estatura; RVS: Resposta Viroológica Sustentada.

Fonte: Hospital Universitário de Sergipe, 2017.

Além disso, ambos os grupos apresentaram redução significativa da porcentagem de indivíduos com glicemia de jejum indicativa de diabetes mellitus (Figura 4).



**Figura 4.** Prevalência de indivíduos com glicemia de jejum indicativa de diabetes antes (Momento 1) e após (Momento 2) o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional nos pacientes RVS e não RVS. Ambos os grupos com  $p=0,002$ . Teste Qui quadrado de Pearson.

## 6 DISCUSSÃO

Com 80 milhões de pessoas infectadas cronicamente, a multifacetada gama de graves complicações relacionadas à hepatite C posiciona a doença no campo dos agravos com intensa repercussão na saúde pública com dimensões mundiais. As manifestações hepáticas e extra-hepáticas da infecção viral demandam concentração de esforços na área assistencial, afim de que as ações de cuidado a esses indivíduos sejam mais efetivas<sup>38</sup>.

No presente estudo a maior proporção encontrada de indivíduos infectados correspondeu ao sexo masculino, refletindo a condição brasileira. De acordo com o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, devido ao maior risco e à precocidade de contração da infecção, o número de casos de hepatite C confirmados no Brasil é superior entre os homens<sup>18,21</sup>.

À medida que ocorre uma desaceleração na incidência de infecção das mulheres a partir dos 25 anos, com uma elevação discreta nos anos posteriores, nos homens essa taxa cresce de forma intensa dos 25 aos 45 anos, repercutindo em maiores notificações da doença ao Sinan, o que explica os divergentes padrões de exposição à infecção entre os sexos<sup>18,21</sup>.

As comorbidades com maiores prevalências observadas no presente estudo foram excesso de peso, esteatose hepática, diabetes e cardiopatias. O excesso de peso representa um grave fator de risco para a aceleração dos danos ao fígado. Em um estudo sobre a evolução da lesão hepática e fatores associados foi observado que após análise multivariada, o sobrepeso e a obesidade foram relacionados ao aumento do risco de progressão de fibrose e taxa de mortalidade. A ocorrência de cirrose também foi influenciada pelo IMC com OR=1,125<sup>41</sup>.

Em vários transtornos hepáticos e extra-hepáticos a esteatose consiste em uma condição comum, sendo um componente importante no desencadeamento da síndrome metabólica. Em pacientes com hepatite C crônica, a ocorrência desse distúrbio é maior do que na população geral não infectada pelo vírus, sendo essa relação influenciada por aspectos associados ao vírus e ao hospedeiro<sup>37</sup>.

Os multifatoriais mecanismos que norteiam a indução da esteatose pela infecção viral envolvem vias sistêmicas ainda não completamente elucidadas. Em pacientes infectados pelo genótipo 3, o vírus atua inibindo a oxidação de ácidos graxos, promovendo acúmulo de triglicerídeos no fígado. Já naqueles com o genótipo 1, 2 ou 4, a relação é estabelecida por associação a fatores como obesidade e resistência insulínica<sup>11,29</sup>.

Avalia-se que a proporção geral para o acúmulo hepático de gordura nos indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C seja aproximadamente de 40 a 55%<sup>11,29</sup>. Pesquisa realizada em pacientes diagnosticados com hepatite C candidatos a tratamento medicamentoso verificou que 65% dos indivíduos avaliados apresentavam esteatose hepática, 54% encontravam-se com estado nutricional relativo a excesso de peso, dos quais 34% nos parâmetros para obesidade, além de 79% com circunferência da cintura classificada como em risco para doenças cardiovasculares<sup>50</sup>.

Com relação aos distúrbios do metabolismo da glicose, sabe-se que vírus da hepatite C é considerado um vírus diabetogênico por aumentar diretamente o risco de desenvolvimento de resistência à insulina em pacientes predispostos à doença, independente do nível de progressão da cronicidade da doença hepática. Os fatores que podem explicar essa relação baseiam-se no efeito inibidor das vias de sinalização da insulina, promovido pelo vírus<sup>30,13,33</sup>.

O desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 pode influenciar tanto a aceleração da progressão do dano hepático da hepatite C, com aumento significativo do risco de hepatocarcinoma mesmo em pacientes sem cirrose e após negatificação viral, quanto a resposta ao tratamento antiviral<sup>13,37</sup>.

Evidências científicas sugerem uma forte relação entre a hepatite e o processo aterogênico, com elevado risco para doença coronariana, aterosclerose carotídea e doença arterial periférica. Os mecanismos que podem explicar essa associação com o surgimento de doenças cardiovasculares procedem tanto da ocorrência de fatores de risco preditivos como resistência insulínica, diabetes e esteatose, os quais podem contribuir para o aumento de marcadores inflamatórios sistêmicos, quanto do estímulo viral à elevada produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-6 e fator de necrose tumoral alpha (TNF- $\alpha$ )<sup>51,52</sup>.

Na presente pesquisa, o acompanhamento nutricional e tratamento medicamentoso proporcionaram redução significativa na média de peso e IMC, com diminuição da proporção de pacientes com sobrepeso e aumento daqueles classificados em eutrofia. Observou-se ainda redução na porcentagem de indivíduos em risco e em risco substancialmente aumentado de acordo com a circunferência da cintura.

No âmbito das estratégias assistenciais com a finalidade de promover alterações benéficas na histologia hepática, as mudanças dietéticas levaram a terapia nutricional a tornar-se a estratégia padrão-ouro na assistência aos indivíduos com esteatose hepática<sup>53</sup>. Em

recente revisão sistemática na qual foram avaliados 23 estudos que realizaram modificações de estilo de vida em pacientes diagnosticados com DHGNA, observou-se que a intervenção dietética com redução de peso corporal resultou em diminuição da concentração hepática de gordura, da inflamação, dos níveis séricos de enzimas hepáticas, além de melhores controles glicêmicos<sup>53</sup>.

Em pacientes com hepatite C crônica esses resultados são semelhantes mediante adoção de modificações alimentares, verificando redução da prevalência e gravidade da esteatose, além de melhora nos índices de fibrose hepática e parâmetros antropométricos<sup>16</sup>.

Dentro do conjunto dos efeitos adversos relatados mediante utilização da terapia tripla, a perda de peso por redução de apetite representa um evento comum<sup>54,5</sup>. Dessa forma, as alterações antropométricas encontradas no presente estudo podem ter sido derivadas de uma possível consequência do tratamento medicamentoso, podendo levar a importantes carências nutricionais. Portanto, sugere-se a importância do acompanhamento nutricional como agente promotor da regulação desse efeito, norteador as escolhas alimentares dos pacientes assistidos para opções mais saudáveis.

Diferentemente do que foi encontrado no presente estudo, em pesquisa realizada com a finalidade de avaliar a perda ponderal de pacientes apenas em terapia tripla, sem acompanhamento nutricional, observou-se que a média de redução de peso (6,7 kg) apresentou-se maior em comparação ao presente estudo (3,03 kg), além de maior porcentagem de indivíduos com redução acima ou igual a 5 kg, 89% e 26,7%, respectivamente<sup>54</sup>.

A avaliação da composição corporal via antropometria, principalmente a circunferência da cintura, pode ser utilizada como indicativa da gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), por estar relacionada ao tecido adiposo central<sup>55</sup>.

Abenavoli e colaboradores realizaram um estudo com a finalidade de analisar a relação entre progressão da doença, massa adiposa central e concentração sanguínea de adiponectina em pacientes com excesso de peso. Foi possível observar que os indivíduos em estágios mais avançados de esteatose hepática apresentaram, significativamente, níveis mais elevados de insulina sérica, acúmulo abdominal de gordura acessada por DXA e parâmetros antropométricos, além de menores níveis circulatórios de adiponectina<sup>55</sup>.

O acompanhamento dos pacientes do presente estudo mostrou uma redução significativa dos indivíduos em risco e aumento dos classificados como adequados de acordo

com a razão cintura/estatura. A utilização desse instrumento de avaliação foi comprovada eficaz na prática clínica, por sua capacidade em identificar fatores de risco cardiometabólicos<sup>56</sup> e compatibilidade com o diagnóstico de síndrome metabólica<sup>57</sup>.

Com relação à evolução dos parâmetros bioquímicos dos pacientes do atual estudo em acompanhamento nutricional junto ao tratamento medicamentoso, foi encontrada redução significativa das médias de glicemia de jejum, colesterol total, LDL-c. Diante da possibilidade em melhorar não só a resposta ao tratamento medicamentoso, como também os desfechos hepáticos e metabólicos da hepatite C, diversas pesquisas tem apontado a necessidade de realizar mudanças no estilo de vida, com foco na atenuação da resistência insulínica e redução de IMC antes ou concomitante à terapia antiviral<sup>13,14,15,16</sup>.

Nesse sentido, Pattullo e colaboradores realizaram uma pesquisa com a finalidade de acessar a tolerabilidade e o efeito de uma intervenção dietética e prática de exercício físico em pacientes obesos com resistência insulínica e diagnóstico de hepatite C. Verificou-se que as mudanças de comportamento refletiram em diminuição de IMC, glicemia de jejum, circunferência da cintura e HOMA-IR, com reversão da condição de resistência à ação da insulina em 50% dos pacientes. Foi observado também benefícios nos níveis de fadiga e humor dos indivíduos estudados<sup>15</sup>.

Outro estudo recentemente publicado, ao investigar o impacto de intervenções de estilo de vida na melhora da resistência insulínica e sua influência no tratamento antiviral com interferon e ribaverina, verificaram uma redução nos valores de HOMA-IR em comparação ao grupo controle, e que esse resultado pode aumentar a resposta virológica rápida ao tratamento com terapia dupla. Todavia, não foram observados efeitos nas taxas de RVS<sup>14</sup>.

No presente estudo, os valores médios referentes aos indicadores antropométricos e aos parâmetros bioquímicos mostraram-se semelhantes entre os pacientes que alcançaram a RVS e os que não obtiveram sucesso terapêutico, tanto antes, quanto após o acompanhamento nutricional concomitante à terapia medicamentosa. Além disso, ambos os grupos apresentaram redução significativa da porcentagem de indivíduos com glicemia de jejum indicativa de diabetes mellitus.

Em outras pesquisas, em que foi realizado apenas tratamento medicamentoso, os resultados referentes à melhora dos índices de rastreamento da resistência insulínica após a erradicação do vírus são divergentes. Enquanto alguns estudos tem demonstrado uma repercussão positiva entre essa associação, por meio da redução na resistência após o

clareamento viral<sup>58,59</sup>, outros mostram apenas uma prevenção da evolução para níveis mais graves de resistência com o alcance da supressão do vírus, e não uma melhora dessa disfunção metabólica<sup>35</sup>.

Em pesquisa publicada com a finalidade de avaliar as alterações da RI após tratamento medicamentoso para hepatite C, foi verificada uma correlação entre esses dois fatores, na qual os pacientes que obtiveram sucesso terapêutico apresentaram uma redução da resistência, enquanto os indivíduos não respondedores um aumento, sendo essas diferenças significativas entre os grupos<sup>58</sup>. Outro estudo realizado com objetivo semelhante encontrou uma diminuição significativa dos indivíduos classificados em resistência insulínica, apenas no grupo que alcançou a erradicação viral<sup>59</sup>.

Entretanto, Younossi et al, 2013, em pesquisa realizada em pacientes com hepatite C em uso de telaprevir, não encontraram diferença entre a média de indicadores relativos à resistência insulínica nos pacientes que atingiram a negatificação viral. Além disso, observaram uma tendência, porém não significativa, de aumento nesses índices para aqueles não-RVS<sup>35</sup>.

Observa-se que, especialmente devido ao fato de que essa melhora ocorre via erradicação viral, e não a um possível efeito farmacológico da terapia, pacientes que não atingiram carga viral abaixo do limite de detecção, ou seja, não responderam ao tratamento medicamentoso, tendem a não apresentar resultados positivos no controle glicêmico<sup>13</sup>.

As pesquisas reportam ainda que o não alcance da erradicação viral pode representar um fator de risco para o reaparecimento do desenvolvimento de resistência à insulina. Aghemo e colaboradores, 2012, ao avaliarem o impacto da resistência insulínica no alcance da RVS, e a repercussão da erradicação viral no metabolismo da glicose, observaram que 24 meses após a finalização do tratamento medicamentoso, os pacientes que não atingiram sucesso terapêutico mais frequentemente apresentaram aumento na taxa de RI de novo em comparação aos indivíduos RVS, 17% e 7%, respectivamente<sup>36</sup>.

A pesquisa encontrou ainda que os pacientes que alcançaram a cura viral, não exibiram melhora nos índices de aferição da RI apresentando valores médios semelhantes antes e após o tratamento, e que os não respondedores mostraram aumento na prevalência de indivíduos com resistência insulínica<sup>36</sup>.

Não obstante a cura viral, as disfunções metabólicas desses pacientes não podem ser negligenciadas. Em pesquisa recentemente publicada, apesar da incidência de surgimento de hepatocarcinoma ter sido menor nos indivíduos com RVS, dos 3 indivíduos desse grupo que

desenvolveram a neoplasia, 2 apresentavam resistência insulínica grave e ausência de melhora após alcance da RVS<sup>60</sup>.

Apesar dos resultados do presente estudo demonstrarem uma evolução dos indicadores antropométricos e metabólicos, após o tratamento medicamentoso e acompanhamento nutricional para pacientes com hepatite C, a pesquisa apresenta uma limitação no desenho metodológico aplicado, pois não foi possível avaliar o impacto da intervenção nutricional nesses pacientes.

## **7 CONCLUSÃO**

Os resultados da presente pesquisa demonstraram que acompanhamento nutricional aliado ao tratamento medicamentoso para pacientes com hepatite C, proporcionou uma evolução positiva dos parâmetros antropométricos e metabólicos da amostra. A redução da prevalência de glicemia de jejum indicativa de diabetes, tanto nos pacientes que atingiram a supressão viral, quanto naqueles que não apresentaram sucesso terapêutico, reforçam os possíveis benefícios clínicos dessa prática.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em pesquisas futuras, recomenda-se a realização de estudos longitudinais com um grupo controle para observação dos efeitos da intervenção nutricional em pacientes com hepatite C em tratamento medicamentoso.

## REFERÊNCIAS

1. Lanini S, Mammone A, Puro V, Girardi E, Bruzzi P, Ippolito G. Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiol.* 2014 Jul;37(3):263-276.
2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61(1 Suppl):S45–57.
3. Organização Mundial de Saúde. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. World Health Organization, 2016.
4. BRASIL. Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite Viral C e Coinfecções. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da saúde, Brasília, DF, 1ª ed., 2015.
5. BRASIL. Ministério da saúde. Portaria Nº 20 de 25 de julho de 2012. Estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da saúde, Brasília, DF, 1ª ed., 2013.
6. Mosegui, GBG, Vianna CMM, Rodrigues MPS, Perez RM. Alfapeguinterferon-2a e ribavirina versus alfapeguinterferon-2b e ribavirina: avaliação custo-efetividade e do impacto orçamentário do tratamento do genótipo 1 da hepatite C crônica. *Physis.* 2011; 21(2), 377-393.
7. BRASIL. Ministério da saúde. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite Viral C E Coinfecções. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da saúde, Brasília, DF, 1ª ed., 2011.
8. The European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Elsevier.
9. Kim DY, Ahn SH, Han K-H. Emerging Therapies for Hepatitis C. *Gut Liver.* 2014 Sep; 8(5):471-479.
10. Castro R, Perazzo H, Grinsztejn B, Veloso VG, Hyde C. Chronic Hepatitis C: An Overview of Evidence on Epidemiology and Management from a Brazilian Perspective. *Int J Hepatol* 2015; 2015:852968.
11. Chang M-L. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside. *World J Gastroenterol* 2016 Jan; 22(4):1461-1476.
12. Cheng Z, Zhou B, Shi X, Zhang Y, Zhang L, Chen L, Liu X. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin Med J* 2014; 127 (7), 1206–1210.

13. Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality?. *Dig Liver Dis* 2016 Feb; 48(2):105-11.
14. Iwane S, Mizuta T, Kawaguchi Y, Takahashi H, Oza N, Oeda S, et al. Impact of Body Weight Reduction via Diet and Exercise on the Anti-Viral Effects of Pegylated Interferon Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients with Insulin Resistance: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Intern Med* 2015; 54(24):3113-9.
15. Pattullo V, Duarte-Rojo A, Soliman W, Vargas-Vorackova F, Sockalingam S, Fantus IG, et al. A 24-week dietary and physical activity lifestyle intervention reduces hepatic insulin resistance in the obese with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2013 Mar; 33(3):410-419.
16. Rusu E, Jinga M, Enache G, Rusu F, Dragomir AD, Ancuta I, et al. Effects of lifestyle changes including specific dietary intervention and physical activity in the management of patients with chronic hepatitis C--a randomized trial. *Nutr J*. 2013 Aug; 12:119.
17. Parise ER. 25 years of Hepatitis C. *Arq. Gastroenterol* 2015; 52(1), 1-3.
18. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, and Aids e Hepatites Virais, Boletim Epidemiológico—Hepatites Virais, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 2016.
19. Organização Mundial de Saúde. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. World Health Organization, 2014.
20. Vigani AG, Pavan MH, Tozzo R, Gonçalves ES, Feltrin A, Fais VC, et al. Comparative study of patients with chronic hepatitis C virus infection due to genotypes 1 and 3 referred for treatment in southeast Brazil. *BMC Infect Dis* 2008 Dec; 8:164.
21. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, and Aids e Hepatites Virais, Boletim Epidemiológico—Hepatites Virais, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 2015.
22. Zeuzem S. Treatment Options in Hepatitis C: The Current State of the Art. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(1-2): 11-21.
23. Petta S, Torres D, Fazio G, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology* 2012 May; 55(5):1317-23.
24. BRASIL. Ministério da Saúde. (Brasil). Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 01. 2012.
25. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. (SPRINT-2 Investigators). Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011 Mar; 364(13):1195-1206.

26. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection (REALIZE). *N Engl J Med* 2011 Jun 23; 364(25):2417-2428.
27. Almeida PRL, Fonseca CB, Koch VW, Souza AM, Feltrin AA, Tovo CV. Triple therapy in chronic hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. *Arq de Gastroenterol* 2015; 52(1):14-17.
28. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014 May; 21(Suppl 1):34-59.
29. Wong RJ, Gish RG. Metabolic Manifestations and Complications Associated With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterol Hepatol* 2016 May; 12(5):293-299.
30. Knobler H, Malnick S. Hepatitis C and insulin action: An intimate relationship. *World J Hepatol* 2016 Jan; 8(2):131-138.
31. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis. *World J Gastroenterol: WJG*. 2012 Apr; 18(14):1642-1651.
32. Gill K, Ghazinian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* 2016 May; 10(3):415-423.
33. Milner KL, van der Poorten D, Trenell M, Jenkins AB, Xu A, Smythe G, et al. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. *Gastroenterology* 2010 Mar; 138(3): 932-941.e1-3.
34. Alberstein M, Zornitzki T, Zick Y, Knobler H. Hepatitis C core protein impairs insulin downstream signalling and regulatory role of IGFBP-1 expression. *J Viral Hepat* 2012 Jan; 19(1): 65-71.
35. Younossi Z, Negro F, Serfaty L, Pol S, Diago M, Zeuzem S, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. *Hepatology* 2013 Dec; 58(6):1897-906.
36. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2012 Nov; 56(5):1681-1687.
37. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: An update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol: WJG*. 2014 Jun; 20(23):7089-7103.
38. Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, Liu B, Holt EW, Torres S, et al. Concurrent obesity, diabetes, and steatosis increase risk of advanced fibrosis among HCV patients: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2015 Sep; 60(9):2813-2824.

39. Zampino R, Coppola N, Cirillo G, Boemio A, Pisaturo M, Marrone A, et al. Abdominal fat interacts with PNPLA3 I148M, but not with the APOC3 variant in the pathogenesis of liver steatosis in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2013 Aug; 20(8):517-523.
40. Zampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Rinaldi L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol* 2013 Oct; 5(10):528-540.
41. Wiese M, Fischer J, Löbermann M, Göbel U, Grüngreiff K, Güthoff W, East German HCV Study Group, et al. Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology*. 2014 Jan; 59(1):49-57.
42. BRASIL. Ministério Da Saúde. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Brasília, 2011.
43. Organização Mundial de Saúde. Nutrition: controlling the global obesity epidemic. Geneva: WHO; 2002.
44. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994 Mar; 21(1):55-67.
- 45 - 46. Haun DR, Pitanga FJG, Lessa I. Razão cintura/estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. *Rev. Assoc. Med. Bras* 2009; 55 (6): 705-711.
46. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(4Supl.1): 1-22.
47. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016 Jan; 39(Supplement 1): S13-S22.
48. The French METAVIR cooperative group. Inter- and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20;1:15-20
49. Cuppari L. Nutrição Clínica no Adulto. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - Nutrição - Nutrição Clínica no Adulto. 3ª ed. Barueri,SP: Manole; 2014.
50. Silva VA de S, Ferraz MLG, Carvalho-Filho R, Lanzoni VP, Silva AEB, Silva ISS, et al. Association of the nutritional profile with histological findings of patients with genotype 1 chronic hepatitis c infection. *Arq de Gastroenterol* 2015. 52(4), 315-320.
51. Ampuero J, Romero-Gómez M. Assessing cardiovascular risk in hepatitis C: An unmet need. *World J Hepatol* 2015 Sep; 7(19):2214-2219.

52. Pothineni NV, Delongchamp R, Vallurupalli S, Ding Z, Dai Y, Hagedorn CH, et al. Impact of Hepatitis C Seropositivity on the Risk of Coronary Heart Disease Events. *Am J Cardiol* 2014; 114(12):1841-1845.
53. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012 Jan; 56(1): 255-266.
54. Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Kawano A, Yamashita N. Weight Loss during Telaprevir-based Triple Therapy due to Telaprevir-induced Appetite Loss. *Intern Med* 2014; 53(22):2567-73.
55. Abenavoli L, Di Renzo L, Guzzi Ph, Pellicano R, Milic N, De Lorenzo A. Non-alcoholic fatty liver disease severity, central fat mass and adiponectin: a close relationship. *Clujul Med* 2015 Nov; 88(4):489-493.
56. Liu P, Ma F, Lou H, Zhu Y. Comparison of the ability to identify cardiometabolic risk factors between two new body indices and waist-to-height ratio among Chinese adults with normal BMI and waist circumference. *Public Health Nutr* 2017 Apr; 20(6):984-991.
57. Motamed N, Sohrabi M, Poustchi H, Maadi M, Malek M, Keyvani H, et al. The six obesity indices, which one is more compatible with metabolic syndrome? A population based study. *Diabetes Metab Syndr* 2016 Aug; 20: 1-5.
58. Delgado-Borrego A, Jordan SH, Negre B, Healey D, Lin W, Kamegaya Y, et al. Reduction of insulin resistance with effective clearance of hepatitis C infection: results from the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 May; 8(5):458-462.
59. Thompson AJ, Patel K, Chuang W-L, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Rustgi VK, et al. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. *Gut*. 2012 Jan; 61(1):128-134.
60. Hayashi T, Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Hayashi J. Influence of insulin resistance on the development of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Infect Agent Cancer* 2016; 11:9.

## ANEXO A- Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP/UFS)

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** O IMPACTO DA INTERVENÇÃO NUTRICIONAL EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C EM USO DE INIBIDORES DE PROTEASES

**Pesquisador:** MÁRCIA FERREIRA CÂNDIDO DE SOUZA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 32347214.5.0000.5546

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 716.475

**Data da Relatoria:** 04/07/2014

#### Apresentação do Projeto:

No Brasil em torno de 2,5 a 10% da população é portadora do vírus da hepatite C (GARCIA et al, 2012) o que gera para o governo um dispendioso custo com o tratamento todos os anos (BARROS et al, 2013). A terapia medicamentosa disponibilizada apenas pelo Ministério da Saúde é uma combinação entre análogos sintéticos de nucleosídeos, denominados alfapeginterferon e ribavirina (BACON et al, 2011), e de inibidores de protease

(IP) de ação direta contra o VHC, denominados boceprevir e telaprevir, compondo assim, a tripla terapia medicamentosa, conforme a Portaria Nº 20 de 25 de julho de 2012, que incorporou essa nova tecnologia ao SUS. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas e indicações dos fabricantes dos medicamentos à base de IP é necessária a ingestão de alimentos específicos para que haja uma boa absorção da droga e para reduzir as chances de ocorrer efeitos colaterais. Para garantir uma abordagem técnica adequada aos pacientes que iniciarão a terapia tripla é imprescindível a atuação do profissional Nutricionista a fim de realizar o acompanhamento nutricional, de reduzir a obesidade visceral e de atuar na minimização dos efeitos colaterais. Por isso o presente estudo tem como objetivo analisar o impacto do tratamento nutricional em pacientes portadores do vírus da Hepatite C em uso de inibidores de protease.

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**CEP:** 49.060-110

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)2105-1805

**E-mail:** cephu@ufs.br

Continuação do Parecer: 716.475

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a eficácia da intervenção nutricional em pacientes portadores do vírus da Hepatite C em uso de inibidores de protease.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Por estar baseada em análise de prontuários, a pesquisa não trará quaisquer riscos para os sujeitos do estudo. Como benefício, o projeto destaca a possibilidade de acompanhamento nutricional dos participantes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto bem estruturado que diz respeito a tema relevante.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A folha de rosto traz as informações apropriadas. O TCLE está adequado, mas carece de uma revisão gramatical.

**Recomendações:**

Fazer uma breve revisão gramatical no TCLE.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram detectadas pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

ARACAJU, 14 de Julho de 2014

---

**Assinado por:**  
**Anita Hermínia Oliveira Souza**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Telefone:** (79)2105-1805

**Município:** ARACAJU

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cephu@ufs.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



Continuação do Parecer: 716.475

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**CEP:** 49.060-110

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)2105-1805

**E-mail:** cephu@ufs.br

Página 03 de 03

## ANEXO B- Protocolo de Atendimento Nutricional

	<b>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SERGIPE AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO PROTOCOLO DE ATENDIMENTO</b>
---	---

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nº Prontuário: \_\_\_\_\_

### 1. IDENTIFICAÇÃO

01	Nome:
02	Endereço:
03	Naturalidade:
04	Data de Nascimento:
05	Estado civil: ( ) Casado ( ) Solteiro ( ) Viúvo ( ) Outros
06	Trabalha Atualmente? Profissão:
07	Telefones:
08	Email:
09	Escolaridade:
10	Renda Familiar mensal:
11	Quantidade de pessoas que dependem dessa renda:

### 2. ANTROPOMETRIA (1ª CONSULTA)

12	Peso inicial:
13	IMC inicial:
14	Altura:
15	Circunferência Cintura:
16	Circunferência Abdominal:
17	Circunferência Quadril:
18	Circunferência do Braço:
19	Pulso direito:
20	Circunferência do Pescoço:
21	Nutricionista/Estagiário(a) Avaliador (a):

22	Pressão Arterial: _____ x _____ mmHg
----	---

## 2. DADOS CLÍNICOS E AMBIENTAIS

23	<b>Faz uso de medicamentos/suplementos?</b> ( ) Sim ( ) Não Quais? _____ _____
24	<b>Já realizou algum tratamento para emagrecer?</b> ( ) Sim ( ) Não Se sim, qual / por quanto tempo? _____
25	<b>Fumante?</b> ( ) Sim ( ) Não ( ) Ex- fumante Se sim, por quanto tempo ou parou há quanto tempo? _____
26	<b>Consome bebidas alcoólicas?</b> ( ) Sim ( ) Não ( ) Raramente
27	<b>Faz Atividade Física?</b> ( ) Sim ( ) Não Se sim, qual tipo / duração / quantas vezes na semana? _____
28	<b>O que faz nas horas vagas (Lazer):</b> _____ _____
27	<b>Comportamento alimentar</b> ( ) Hiperfágico ( ) Beliscador ( ) Fome noturna
28	<b>Onde realiza as refeições principais e os lanches?</b>  Desjejum..... Almoço.....  Jantar ..... Lanche Manhã .....  Lanche Tarde..... Lanche Noite/Ceia.....
29	<b>Como é o ambiente onde você realiza as refeições principais?</b> ( ) Calmo e silencioso ou com música relaxante ( ) Acompanhado ( ) Sozinho ( ) Agitado, com rádio ou TV ligados com som não relaxante
30	<b>Antecedentes Familiares</b> ( ) HAS ( ) DM ( ) Obesidade ( ) Cardiopatias ( ) Câncer ( ) IAM ( ) Doenças Tireoidianas ( ) Doenças Renais Outras? _____
31	<b>História Clínica</b> ( ) HAS ( ) DM <i>tipo</i> ___ ( ) Dislipidemia ( ) Gastrite _____ ( ) Câncer ( ) DCV _____ ( ) Esteatose Hepática ( ) Doenças Tireoidianas ( ) Doenças Renais ( ) Excesso de Peso ( ) Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) Outras? _____
32	<b>Apresentou ou apresenta algum dos sintomas abaixo:</b> ( ) Azia ( ) Constipação ( ) Diarréia ( ) Engasgos ( ) Vômitos Outros? _____

### 3. DADOS DO CONSUMO ALIMENTAR (RECORDATÓRIO 24 h)

Data: \_\_/\_\_/\_\_

Realizado por: \_\_\_\_\_

REFEIÇÕES/ HORÁRIO	ALIMENTOS/PREPARAÇÕES	QUANTIDADE (MEDIDAS CASEIRAS)
<i>Ambulatório de Nutrição HU</i>		

<b>Quem prepara suas refeições?</b>
<b>Você opina sobre a compra dos alimentos que você consome?</b>
<b>Aversões Alimentares:</b>
<b>Ingestão de água:</b>

#### 4. DADOS ANTROPOMÉTRICOS DE RETORNO (EVOLUÇÃO ANTROPOMÉTRICA)

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	Data _ / _ / _				
<b>Peso</b>					
<b>IMC</b>					
<b>Altura</b>					
<b>Circunferência cintura</b>					
<b>Circunferência abdominal</b>					
<b>Circunferência quadril</b>					
<b>Circunferência braço</b>					
<b>Pulso direito</b>					
<b>Circunferência Pescoço</b>					
<b>Avaliador (a)</b>					
DADOS ANTROPOMÉTRICOS	Data _ / _ / _				
<b>Peso</b>					
<b>IMC</b>					
<b>Altura</b>					
<b>Circunferência cintura</b>					
<b>Circunferência abdominal</b>					
<b>Circunferência quadril</b>					
<b>Circunferência braço</b>					
<b>Pulso direito</b>					
<b>Circunferência Pescoço</b>					
<b>Avaliador (a)</b>					
DADOS ANTROPOMÉTRICOS	Data _ / _ / _				
<b>Peso</b>					
<b>IMC</b>					
<b>Altura</b>					
<b>Circunferência cintura</b>					
<b>Circunferência abdominal</b>					
<b>Circunferência quadril</b>					
<b>Circunferência braço</b>					
<b>Pulso direito</b>					
<b>Circunferência Pescoço</b>					
<b>Avaliador (a)</b>					

**6. EXAME FÍSICO** (Escrever **OK** ou registrar o problema identificado)

CABELO.....

BOLAS DE BICHART.....

PELE FACIAL.....

LÁBIOS (MUCOSA).....

LÍNGUA.....

OLHOS.....

PELE DO TRONCO.....

UNHAS.....

AXILAS OU DOBRAS.....

MEMBROS SUPERIORES.....

MEMBROS INFERIORES (PERNAS).....

MEMBROS INFERIORES (PÉS).....

OUTRAS OBSERVAÇÕES DURANTE O EXAME FÍSICO.....

.....  
.....  
.....  
.....

**7. HISTÓRICO DO GANHO DE PESO** (Determinar o momento do início de ganho de peso (infância ou ao longo da idade); curso clínico da obesidade; fatores que o paciente acha que foram desencadeantes).

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**8. DADOS BIOQUÍMICOS** (registrar a data em que foi realizado o exame)

DADOS BIOQUÍMICOS	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/
Hemoglobina (HGB)						
Hematócrito (HCT)						
Hemácias						
Plaquetas						
Leucócitos						
Colesterol Total						
LDL						
HDL						
VLDL						
Triglicerídeos						
Lipídeos Totais						
Proteínas Totais						
Pré-albumina						
Albumina						
Globulina						
Glicose de Jejum						
Glicose pós-prandial						
Hemoglobina glicada						
TGO						
TGP						
GGT						
CPK						
Cálcio						
Cálcio Ionizado						
Fósforo						
Zinco						
Ferro sérico						
Ferritina						
Transferrina						
Vitamina B12						
Vitamina A						
Vitamina D						
Uréia						
Ácido Úrico						
Creatinina						
Potássio						
Sódio						
TSH						
T4 L						
T3						

**9. RESULTADOS DE OUTROS EXAMES COM DATA (USG, ELETRO, ECO, ETC.)**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**10. PARA PACIENTES EM PÓS-OPERATÓRIO:**

Data: ..... Tempo de Cirurgia:.....

Suplementos em Uso:.....

Medicamentos em Uso:.....

.....

Está intolerante a algum alimento? Qual (is)? .....

.....

Sintomas Gerais: ( ) Síndrome de Dumping ..... vezes ( ) Vômitos.....vezes ( )

Refluxo Gástrico ( ) Cólicas Abdominais ( ) Diarréia .....vezes ( ) Constipação.....dias

Náuseas ( ) Dor de estômago

Quais medicamentos de antes da cirurgia que não está mais usando?.....

.....

Pressão arterial atual:..... X ..... mmHg

## ANEXO C- Artigo Científico

### **Evolução do perfil antropométrico e metabólico de pacientes com hepatite c em terapia medicamentosa tripla**

Raysa Manuelle Santos Rocha, Lucindo José Quintans Júnior, Márcia Ferreira Cândido de Souza

#### **Resumo**

**Objetivo:** Diante da associação patogênica entre hepatite C e disfunções metabólicas, faz-se necessário avaliar a evolução do perfil antropométrico e metabólico de pacientes com diagnóstico de hepatite C em terapia medicamentosa tripla em acompanhamento nutricional, no centro de referência na assistência a esses indivíduos no Estado de Sergipe. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo observacional e descritivo realizado com dados de prontuários clínicos e registros de nutrição de pacientes com hepatite C crônica, adultos ou idosos em terapia tripla e em acompanhamento nutricional assistidos no ambulatório do Hospital Universitário de Sergipe. Foram realizadas avaliações antropométricas, coletados dados do perfil bioquímico e analisado o alcance da resposta virológica sustentada após o término do tratamento medicamentoso. **Resultados:** Observou-se redução do percentual de indivíduos em risco ( $p < 0,001$ ) de acordo com a Relação Cintura Estatura (RCEst) e redução nos valores de glicemia de jejum ( $p = 0,014$ ). Além disso, tanto entre os pacientes que alcançaram a resposta virológica sustentada, quanto entre os que não obtiveram sucesso terapêutico, houve redução significativa na prevalência de indivíduos com alterações de glicemia de jejum. **Conclusão:** A partir destes resultados, sugere-se que acompanhamento nutricional aliado ao tratamento medicamentoso para pacientes com hepatite C, proporcionou uma evolução positiva dos parâmetros antropométricos e metabólicos da amostra, o que pode representar uma abordagem terapêutica eficaz no combate às manifestações sistêmicas associadas à hepatite C.

Descritores: Hepatite C Crônica. Estado Nutricional. Tratamento Farmacológico.

## **Anthropometric and metabolic profile evolution of hepatitis C patients in triple drug therapy.**

### **Abstract**

**Background:** In view of the pathogenic association between hepatitis C and metabolic dysfunctions, it is justified to perform this study in the care reference center of patients with hepatitis C diagnosis in the State of Sergipe, in order to evaluate the anthropometric and metabolic profile evolution of these individuals in triple therapy and nutritional monitoring. **Methods:** This is an observational and descriptive study conducted with data from clinical and nutrition records of patients with chronic hepatitis C, adults or elderly patients in triple therapy attended at the University Hospital of Sergipe's outpatient clinic. Anthropometric evaluations were performed, data were collected from the biochemical profile and the extent of sustained virological response was analyzed after the end of drug treatment. **Results:** It was observed a reduction of the percentage of individuals at risk ( $p < 0.001$ ) according to waist-to-height ratio (WHtR), and there was a significant reduction in fasting blood glucose ( $p = 0.014$ ). In addition, there was a significant reduction in the prevalence of subjects with altered fasting plasma glucose between patients who achieved sustained virological response and those who did not achieve therapeutic success. **Conclusions:** Based on these results, it is suggested that nutritional monitoring combined with drug therapy for patients with hepatitis C, provided a positive evolution of the anthropometric and metabolic parameters of the sample, which may represent an effective therapeutic approach in the fight against the systemic manifestations associated with hepatitis C.

Key-words: Chronic Hepatitis C. Nutritional Status. Drug Therapy

## INTRODUÇÃO

Com prevalência mundial estimada em aproximadamente 80 milhões de indivíduos infectados cronicamente, e por ser a principal causa de cirrose e mortalidade por causas relacionadas à hepatite viral crônica, a hepatite C é considerada um sério problema de saúde pública<sup>1,2,3</sup>.

Com os avanços científicos para aprimoramento das estratégias que visem à cura da infecção, os esquemas terapêuticos têm passado por intensas transformações desde a descoberta da doença<sup>4,5,6,7</sup> e o regime terapêutico padrão que era realizado com a alfapeginterferona (PEG-IFN) associado a ribavirina (RBV) passou a incluir os inibidores de protease, telaprevir ou boceprevir, compondo a chamada terapia tripla<sup>5,8,9,10</sup>.

Não obstante os progressos realizados no âmbito da terapia medicamentosa, essa não deve ser a única estratégia no cuidado ao paciente infectado cronicamente, pois a infecção pelo vírus da hepatite C repercute em manifestações sistêmicas que podem contribuir para o aumento da morbimortalidade e progressão da gravidade da doença, sendo diabetes mellitus tipo 2 e esteatose hepática os distúrbios metabólicos mais prevalentes<sup>11,12</sup>.

Nesse contexto, o manejo clínico nutricional é recomendado não só pela indicação de ingestão qualitativa e quantitativa de nutrientes concomitante à administração dos inibidores de protease, mas também por seu papel imprescindível no auxílio ao tratamento dessas comorbidades, reduzindo potenciais fatores de risco à piora da gravidade da doença, como obesidade visceral, resistência insulínica, elevada circunferência da cintura e esteatose hepática<sup>13,14,15,16</sup>.

Diante da associação patogênica entre hepatite C e disfunções metabólicas, justifica-se a execução desse estudo no centro de referência na assistência a pacientes com diagnóstico de hepatite C no estado de Sergipe, com o objetivo de avaliar a evolução do perfil antropométrico e metabólico em pacientes infectados com o vírus da hepatite C em terapia medicamentosa tripla em acompanhamento nutricional.

## **MÉTODOS**

### *Tipo de estudo e amostra*

Estudo do tipo observacional e descritivo com pacientes diagnosticados com hepatite C crônica atendidos no centro de referência em hepatite C, localizado no Hospital Universitário de Sergipe, na cidade de Aracaju/SE, no período entre março de 2014 a abril de 2016.

### *Crítérios de Inclusão*

A amostra não aleatória, por conveniência, foi composta por todos os pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, portadores do VHC monoinfectados pelo genótipo 1, com fibrose avançada ou cirrose hepática compensada que iniciaram tratamento com alfapeginterferona e ribavirina associados a telaprevir ou boceprevir.

### *Crítérios de Exclusão*

Foram excluídos dados de pacientes que no decorrer da pesquisa apresentaram confirmação de alguma coinfeção anteriormente desconhecida; que por algum motivo interromperam o tratamento medicamentoso precocemente; que não compareceram às consultas de retorno; e que não tiveram os dados completos necessários à execução da pesquisa.

### *Coleta de Dados*

Foram obtidos a partir dos registros de nutrição e prontuários clínicos, dados de peso, estatura, circunferência da cintura, exames bioquímicos, resultados de histologia hepática e alcance da RVS pelos pacientes do estudo, antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.

### *Avaliação Antropométrica*

As medidas antropométricas foram realizadas pela nutricionista responsável pelo ambulatório auxiliada por acadêmicos de nutrição previamente treinados, e coletadas no momento da avaliação inicial e em todas as consultas de retorno.

Para aferição do peso em balança da marca FILIZOLA, com capacidade de 150 kg e precisão de 100 gramas, os pacientes foram posicionados com pés afastados e com peso

distribuído entre ambos, trajando roupas leves e seus calçados e adereços retirados, de acordo com as técnicas propostas pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional<sup>17</sup>.

A aferição da estatura ocorreu com o indivíduo mantendo os pés juntos e descalços, calcanhares, nuca e nádegas encostados na parede, em postura ereta, com olhar fixo no horizonte por meio de um estadiômetro (SECA®), com marcações em milímetros afixado a uma parede de superfície plana, sem rodapé e em ângulo de 90º com o chão. Aqueles que possuíram penteados ou adereços que poderiam interferir no resultado da aferição têm as peças retiradas<sup>17</sup>.

A partir desses dados foi possível classificar o estado nutricional utilizando-se o Índice de Massa Corporal (IMC), calculado por meio da relação entre peso (Kg) e altura ao quadrado (m<sup>2</sup>). Os pontos de corte adotados para adultos foram os propostos pela Organização Mundial de Saúde que classificam o estado nutricional em Baixo Peso: < 16 a 18,4 kg/m<sup>2</sup>; Eutrofia: 18,5 a 24,99 kg/m<sup>2</sup>; Sobrepeso: 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>; Obesidade: ≥ 30 kg/m<sup>2</sup><sup>18</sup>. Para idosos (maiores de 60 anos) utilizou-se a classificação conforme Lipschit em Baixo Peso: ≤ 22 kg/m<sup>2</sup>; Eutrofia: > 22 a < 27 kg/m<sup>2</sup>; Excesso de Peso: ≥ 27 kg/m<sup>2</sup><sup>19</sup>.

Com relação aos perímetros, foi utilizada uma fita métrica flexível, resistente, inelástica com precisão de um milímetro (SANNY®). Para aferição do perímetro da cintura, o indivíduo foi orientado a permanecer com o abdômen relaxado, ficar em pé, manter os braços estendidos paralelos ao corpo e pernas paralelas, ligeiramente separadas. Foi adotado como referencial anatômico o ponto médio entre a face externa da última costela e a crista ilíaca<sup>17</sup>.

Em seguida, a circunferência da cintura foi classificada especificamente por sexo e avaliada quanto ao risco para complicações metabólicas associadas com a obesidade, em risco aumentado, para homens 94 cm e mulheres 80 cm e risco substancialmente aumentado, 102 cm e 88 cm para o sexo masculino e feminino, respectivamente<sup>18</sup>.

O índice RCEst (Relação Cintura/Estatura) foi calculado para avaliação do risco cardiometabólico dos pacientes, determinada por meio da razão entre circunferência da cintura (cm) pela estatura (cm) com a finalidade de definir risco cardiometabólico em homens, RCEst > 0,52 e em mulheres RCEst > 0,53<sup>20</sup>.

### *Exames Bioquímicos*

Foram investigados resultados de exames bioquímicos referentes ao lipidograma (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos), às enzimas hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP) e

glicemia de jejum dos pacientes com hepatite C crônica antes e após o tratamento medicamentoso com terapia tripla associado ao tratamento nutricional.

Os dados bioquímicos foram coletados dos exames laboratoriais dos pacientes nos prontuários clínicos e protocolos do ambulatório de nutrição. Os valores do perfil lipídico foram analisados de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>21</sup>, que classifica o colesterol total em desejável (< 200 mg/dL), limítrofe (200-239 mg/dL) e alto ( $\geq$  240 mg/dL); os triglicerídeos em desejável (< 150 mg/dL), limítrofe (150-200 mg/dL), alto (200-499 mg/dL), e muito alto ( $\geq$  500 mg/dL); o LDL colesterol em ótimo (< 100 mg/dL), desejável (100-129 mg/dL), limítrofe (130 a 159 mg/dL), alto (160-189 mg/dL) e muito alto ( $\geq$  190 mg/dL); e HDL colesterol em desejável (> 60 mg/dL), baixo (< 40 mg/dL).

Os valores de glicemia foram analisados através da American Diabetes Association<sup>22</sup>, a qual reduziu o limite aceitável para glicemia de jejum de 110 mg/dL para 99 mg/dL. Além do estabelecimento de critério diagnóstico para diabetes mellitus glicemias de jejum  $\geq$ 126 mg/dL.

#### *Dados Clínicos*

Com a finalidade de determinar o nível de fibrose hepática e atividade inflamatória, foi realizada a classificação do estadiamento histológico da hepatite por meio de biópsia no tecido hepático com posterior categorização de acordo com os critérios da escala METAVIR<sup>23</sup>.

Com relação à negatificação viral, o alcance da RVS, foi definido como o resultado de HCV-RNA quantitativo (carga viral) abaixo do limite inferior de detecção na 24ª semana de seguimento após o término do tratamento<sup>5</sup>.

#### *Descrição do Acompanhamento Nutricional*

Os pacientes eram encaminhados do centro de referência em hepatite C para o Ambulatório de Nutrição do Hospital Universitário de Sergipe. A primeira consulta nutricional foi realizada pela equipe de nutricionistas do referido ambulatório e consistia na avaliação nutricional e prescrição do plano alimentar individual necessário durante o tratamento medicamentoso de hepatite c crônica. O cálculo do planejamento foi realizado adotando os seguintes critérios: ingestão calórica diária em 25 a 40 kcal/ peso corporal; 0,8 a 1,0 g/kg de peso corporal por dia de proteína; 50 a 60% do valor energético total em

carboidrato e 25% em lipídeos. Para os pacientes com estado nutricional referente a obesidade, utilizou-se ingestão calórica em 25 kcal/ peso corporal por dia<sup>24</sup>.

Os pacientes que utilizaram o inibidor de protease telaprevir, receberam dentro do cálculo do planejamento alimentar acima descrito, três refeições compostas por 533 kcal e 21 gramas de gordura para consumo no momento da ingestão do referido medicamento, visando à adequada absorção do mesmo, conforme o plano terapêutico.

Os pacientes foram acompanhados pelo Ambulatório de Nutrição durante o período do tratamento medicamentoso com duração média de 90 dias, sendo reavaliados a cada 30 dias.

### *Análise Estatística*

Realizou-se a análise descritiva dos dados do estudo por meio de medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis contínuas e frequências para as variáveis categóricas. Para avaliar o pressuposto de normalidade foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre exames bioquímicos, antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional foi realizada utilizando o teste de Wilcoxon.

Para a comparação dos dados paramétricos independentes (peso, IMC, CC e RCEst, glicemia de jejum, colesterol total e LDLc) antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional foi utilizado o teste t de Student. O teste Qui quadrado de Pearson foi utilizado para comparação da classificação da circunferência da cintura e relação cintura/estatura, além do percentual de indivíduos com glicemia de jejum indicativa de diabetes antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.

Para todas as análises estatísticas foi adotado um nível de significância estatística de 5%, ou seja,  $p \leq 0,05$ .

### *Aspectos Éticos*

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Sergipe, respeitando as normas e preceitos da lei 466/12 com o número 32347214.5.0000.5546. Todos os dados coletados foram utilizados exclusivamente para fins científicos.

## RESULTADOS

A amostra constituiu-se de 46 pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica que iniciaram terapia medicamentosa com alfapeginterferona e ribaverina associados a telaprevir ou boceprevir, no período de março a outubro de 2014. Dos 46 indivíduos que compuseram a população do estudo, inicialmente, 2 foram excluídos por motivo de óbito e 14 por ausência de dados necessários à pesquisa. Desse modo, 30 indivíduos fizeram parte da amostra final da pesquisa.

A média de idade dos pacientes avaliados foi  $54,3 \pm 8,1$  anos (mínimo: 35 anos; máximo: 66 anos), sendo a maioria (73,3%) do sexo masculino. O inibidor de protease mais utilizado no tratamento foi o telaprevir, em 73,3% dos casos estudados, como observado na tabela 1.

As comorbidades mais prevalentes encontradas na amostra foram: esteatose hepática (36,7%), diabetes mellitus tipo II (23,3%) e cardiopatias (16,7%). As informações relativas aos exames de biópsia hepática, com a finalidade de categorização do estadiamento histológico da hepatite, foram obtidas dos protocolos clínicos de 28 pacientes, com disposição dos dados de acordo com os critérios da escala METAVIR. Dados apresentados na tabela 1.

Todos os indivíduos apresentaram algum grau de atividade inflamatória, sendo 87,5% classificados em inflamação moderada A2/ acentuada A3 (Tabela 1). Com relação ao estágio de fibrose hepática, observaram-se níveis avançados (F3/F4) em 63,3% dos exames analisados, dos quais 33,3% encontravam-se com cirrose (F4).

A comparação dos resultados nos dois momentos da avaliação mostrou que os pacientes apresentaram melhora significativa nos seguintes indicadores antropométricos: peso, IMC, redução dos percentuais de indivíduos com risco e risco substancialmente aumentado de acordo com a classificação da CC, e redução do percentual de indivíduos em risco segundo a RCEst, conforme descritos na tabela 2.

Além disso, foi verificada evolução dos índices de classificação do estado nutricional, com redução do percentual de indivíduos em sobrepeso e aumento daqueles categorizados como eutróficos, tabela 2.

No âmbito dos dados referentes à evolução dos parâmetros bioquímicos, observa-se média inicial superior ao limite aceitável para glicemia de jejum, com posterior redução

significativa. Verifica-se ainda diminuição sérica de colesterol total e LDL colesterol, valores mostrados na tabela 3.

O acompanhamento dos exames para avaliação de HCV-RNA quantitativo dos pacientes do estudo mostrou que 56,7% desses indivíduos alcançaram a Resposta Viroológica Sustentada após o tratamento medicamentoso. Não foram encontradas diferenças significativas nos indicadores antropométricos e metabólicos entre os pacientes com RVS e sem RVS nos dois momentos da avaliação (Tabela 4).

Além disso, ambos os grupos apresentaram redução significativa da porcentagem de indivíduos com glicemia de jejum indicativa de diabetes mellitus (Figura 1).

## DISCUSSÃO

Com 80 milhões de pessoas infectadas cronicamente, a multifacetada gama de graves complicações relacionadas à hepatite C posiciona a doença no campo dos agravos com intensa repercussão na saúde pública com dimensões mundiais. As manifestações hepáticas e extra-hepáticas da infecção viral demandam concentração de esforços na área assistencial, afim de que as ações de cuidado a esses indivíduos sejam mais efetivas<sup>25</sup>. As comorbidades com maiores prevalências observadas no presente estudo foram excesso de peso, esteatose hepática, diabetes e cardiopatias.

Uma revisão sistemática recentemente publicada com o objetivo de avaliar a associação entre essas anormalidades metabólicas e o nível de lesão hepática, demonstrou que diabetes mellitus tipo 2, obesidade e esteatose hepática estão relacionados ao aumento do risco de desenvolvimento de fibrose avançada, com variação de efeito entre OR= 2,25 - 9,24; 1,08 – 7,69; 1,80 – 14,3, respectivamente<sup>26</sup>.

Evidências científicas sugerem uma forte relação entre a hepatite e o processo aterogênico, com elevado risco para doença coronariana, aterosclerose carotídea e doença arterial periférica. Os mecanismos que podem explicar essa associação com o surgimento de doenças cardiovasculares procedem tanto da ocorrência de fatores de risco preditivos como resistência insulínica, diabetes e esteatose, os quais podem contribuir para o aumento de marcadores inflamatórios sistêmicos, quanto do estímulo viral à elevada produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-6 e fator de necrose tumoral alpha (TNF- $\alpha$ )<sup>27,28</sup>.

Na presente pesquisa, o acompanhamento nutricional e tratamento medicamentoso proporcionaram redução significativa na média de peso e IMC, com diminuição da proporção de pacientes com sobrepeso e aumento daqueles classificados em eutrofia. Observou-se ainda redução na porcentagem de indivíduos em risco e em risco substancialmente aumentado de acordo com a circunferência da cintura.

Estudos que realizaram modificações dietéticas em pacientes com hepatite C crônica encontraram redução da prevalência e gravidade da esteatose, além de melhora nos índices de fibrose hepática e parâmetros antropométricos<sup>16</sup>.

Dentro do conjunto dos efeitos adversos relatados mediante utilização da terapia tripla, a perda de peso por redução de apetite representa um evento comum<sup>29, 5</sup>. Dessa forma, as

alterações antropométricas encontradas no presente estudo podem ter sido derivadas de uma possível consequência do tratamento medicamentoso, podendo levar a importantes carências nutricionais. Portanto, sugere-se a importância do acompanhamento nutricional como agente promotor da regulação desse efeito, norteando as escolhas alimentares dos pacientes assistidos para opções mais saudáveis.

Diferentemente do que foi encontrado no presente estudo, em pesquisa realizada com a finalidade de avaliar a perda ponderal de pacientes apenas em terapia tripla, sem acompanhamento nutricional, observou-se que a média de redução de peso (6,7 kg) apresentou-se maior em comparação ao presente estudo (3,03 kg), além de maior porcentagem de indivíduos com redução acima ou igual a 5 kg, 89% e 26,7%, respectivamente<sup>29</sup>.

A avaliação da composição corporal via antropometria, principalmente a circunferência da cintura, pode ser utilizada como indicativa da gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), por estar relacionada ao tecido adiposo central<sup>30</sup>.

O acompanhamento dos pacientes do presente estudo mostrou uma redução significativa dos indivíduos em risco e aumento dos classificados como adequados de acordo com a razão cintura/estatura. A utilização desse instrumento de avaliação foi comprovada eficaz na prática clínica, por sua capacidade em identificar fatores de risco cardiometabólicos<sup>31</sup> e compatibilidade com o diagnóstico de síndrome metabólica<sup>32</sup>.

Com relação à evolução dos parâmetros bioquímicos dos pacientes do atual estudo em acompanhamento nutricional junto ao tratamento medicamentoso, foi encontrada redução significativa das médias de glicemia de jejum, colesterol total, LDL-c.

Diante da possibilidade em melhorar não só a resposta ao tratamento medicamentoso, como também os desfechos hepáticos e metabólicos da hepatite C, diversas pesquisas tem apontado a necessidade de realizar mudanças no estilo de vida, com foco na atenuação da resistência insulínica e redução de IMC antes ou concomitante à terapia antiviral<sup>13,14,15,16</sup>.

Nesse sentido, Iwane e colaboradores ao investigar o impacto de intervenções de estilo de vida na melhora da resistência insulínica e sua influência no tratamento antiviral com interferon e ribaverina, verificaram uma redução nos valores de HOMA-IR em comparação ao grupo controle, e que esse resultado pode aumentar a resposta virológica rápida ao tratamento com terapia dupla. Todavia, não foram observados efeitos nas taxas de RVS<sup>14</sup>.

No presente estudo, os valores médios referentes aos indicadores antropométricos e aos parâmetros bioquímicos mostraram-se semelhantes entre os pacientes que alcançaram a RVS e os que não obtiveram sucesso terapêutico, tanto antes, quanto após o acompanhamento nutricional concomitante à terapia medicamentosa. Além disso, ambos os grupos apresentaram redução significativa da porcentagem de indivíduos com glicemia de jejum indicativa de diabetes mellitus.

Em outras pesquisas, em que foi realizado apenas tratamento medicamentoso, os resultados referentes à melhora dos índices de rastreamento da resistência insulínica após a erradicação do vírus são divergentes. Enquanto alguns estudos tem demonstrado uma repercussão positiva entre essa associação, por meio da redução na resistência após o clareamento viral<sup>33,34</sup>, outros mostram apenas uma prevenção da evolução para níveis mais graves de resistência com o alcance da supressão do vírus, e não uma melhora dessa disfunção metabólica<sup>35</sup>.

Younossi et al, 2013, em pesquisa realizada em pacientes com hepatite C em uso de telaprevir, não encontraram diferença entre a média de indicadores relativos à resistência insulínica nos pacientes que atingiram a negatificação viral. Além disso, observaram uma tendência, porém não significativa, de aumento nesses índices para aqueles não-RVS<sup>35</sup>.

Observa-se que, especialmente devido ao fato de que essa melhora ocorre via erradicação viral, e não a um possível efeito farmacológico da terapia, pacientes que não atingiram carga viral abaixo do limite de detecção, ou seja, não responderam ao tratamento medicamentoso, tendem a não apresentar resultados positivos no controle glicêmico<sup>13</sup>.

As pesquisas reportam ainda que o não alcance da erradicação viral pode representar um fator de risco para o reaparecimento do desenvolvimento de resistência à insulina. Aghemo e colaboradores, 2012, ao avaliarem o impacto da resistência insulínica no alcance da RVS, e a repercussão da erradicação viral no metabolismo da glicose, observaram que 24 meses após a finalização do tratamento medicamentoso, os pacientes que não atingiram sucesso terapêutico mais frequentemente apresentaram aumento na taxa de RI de novo em comparação aos indivíduos RVS, 17% e 7%, respectivamente<sup>36</sup>.

A pesquisa encontrou ainda que os pacientes que alcançaram a cura viral, não exibiram melhora nos índices de aferição da RI apresentando valores médios semelhantes antes e após o tratamento, e que os não respondedores mostraram aumento na prevalência de indivíduos com resistência insulínica<sup>36</sup>.

Apesar dos resultados do presente estudo demonstrarem uma evolução dos indicadores antropométricos e metabólicos, após o tratamento medicamentoso e acompanhamento nutricional para pacientes com hepatite C, a pesquisa apresenta uma limitação no desenho metodológico aplicado, pois não foi possível avaliar o impacto da intervenção nutricional nesses pacientes.

Os resultados da presente pesquisa demonstraram que acompanhamento nutricional aliado ao tratamento medicamentoso para pacientes com hepatite C, proporcionou uma evolução positiva dos parâmetros antropométricos e metabólicos da amostra. A redução da prevalência de glicemia de jejum indicativa de diabetes, tanto nos pacientes que atingiram a supressão viral, quanto naqueles que não apresentaram sucesso terapêutico, reforçam os possíveis benefícios clínicos dessa prática.

## REFERÊNCIAS

1. Lanini S, Mammone A, Puro V, Girardi E, Bruzzi P, Ippolito G. Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiol.* 2014 Jul;37(3):263-276.
2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61(1 Suppl):S45–57.
3. Organização Mundial de Saúde. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. World Health Organization, 2016.
4. BRASIL. Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite Viral C e Coinfecções. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da saúde, Brasília, DF, 1ª ed., 2015.
5. BRASIL. Ministério da saúde. Portaria Nº 20 de 25 de julho de 2012. Estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da saúde, Brasília, DF, 1ª ed., 2013.
6. Mosegui, GBG, Vianna CMM, Rodrigues MPS, Perez RM. Alfapecuinterferon-2a e ribavirina versus alfapecuinterferon-2b e ribavirina: avaliação custo-efetividade e do impacto orçamentário do tratamento do genótipo 1 da hepatite C crônica. *Physis.* 2011; 21(2), 377-393.
7. BRASIL. Ministério da saúde. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite Viral C E Coinfecções. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da saúde, Brasília, DF, 1ª ed., 2011.
8. The European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Elsevier.
9. Kim DY, Ahn SH, Han K-H. Emerging Therapies for Hepatitis C. *Gut Liver.* 2014 Sep; 8(5):471-479.
10. Castro R, Perazzo H, Grinsztejn B, Veloso VG, Hyde C. Chronic Hepatitis C: An Overview of Evidence on Epidemiology and Management from a Brazilian Perspective. *Int J Hepatol* 2015; 2015:852968.
11. Chang M-L. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside. *World J Gastroenterol* 2016 Jan; 22(4):1461-1476.
12. Cheng Z, Zhou B, Shi X, Zhang Y, Zhang L, Chen L, Liu X. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin Med J* 2014; 127 (7), 1206–1210.

13. Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality?. *Dig Liver Dis* 2016 Feb; 48(2):105-11.
14. Iwane S, Mizuta T, Kawaguchi Y, Takahashi H, Oza N, Oeda S, et al. Impact of Body Weight Reduction via Diet and Exercise on the Anti-Viral Effects of Pegylated Interferon Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients with Insulin Resistance: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Intern Med* 2015; 54(24):3113-9.
15. Pattullo V, Duarte-Rojo A, Soliman W, Vargas-Vorackova F, Sockalingam S, Fantus IG, et al. A 24-week dietary and physical activity lifestyle intervention reduces hepatic insulin resistance in the obese with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2013 Mar; 33(3):410-419.
16. Rusu E, Jinga M, Enache G, Rusu F, Dragomir AD, Ancuta I, et al. Effects of lifestyle changes including specific dietary intervention and physical activity in the management of patients with chronic hepatitis C--a randomized trial. *Nutr J*. 2013 Aug; 12:119.
17. BRASIL. Ministério Da Saúde. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Brasília, 2011.
18. Organização Mundial de Saúde. Nutrition: controlling the global obesity epidemic. Geneva: WHO; 2002.
19. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994 Mar; 21(1):55-67.
20. Haun DR, Pitanga FJG, Lessa I. Razão cintura/estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. *Rev. Assoc. Med. Bras* 2009; 55 (6): 705-711.
21. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(4Supl.1): 1-22.
22. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016 Jan; 39(Supplement 1): S13-S22.
23. The French METAVIR cooperative group. Inter- and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20;1:15-20
24. Cuppari L. Nutrição Clínica no Adulto. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - Nutrição - Nutrição Clínica no Adulto. 3ª ed. Barueri,SP: Manole; 2014.
25. Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, Liu B, Holt EW, Torres S, et al. Concurrent obesity, diabetes, and steatosis increase risk of advanced fibrosis among HCV patients: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2015 Sep; 60(9):2813-2824.

26. Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, Liu B, Holt EW, Torres S, et al. Concurrent obesity, diabetes, and steatosis increase risk of advanced fibrosis among HCV patients: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2015 Sep; 60(9):2813-2824.
27. Ampuero J, Romero-Gómez M. Assessing cardiovascular risk in hepatitis C: An unmet need. *World J Hepatol* 2015 Sep; 7(19):2214-2219.
28. Pothineni NV, Delongchamp R, Vallurupalli S, Ding Z, Dai Y, Hagedorn CH, et al. Impact of Hepatitis C Seropositivity on the Risk of Coronary Heart Disease Events. *Am J Cardiol* 2014; 114(12):1841-1845.
29. Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Kawano A, Yamashita N. Weight Loss during Telaprevir-based Triple Therapy due to Telaprevir-induced Appetite Loss. *Intern Med* 2014; 53(22):2567-73.
30. Abenavoli L, Di Renzo L, Guzzi Ph, Pellicano R, Milic N, De Lorenzo A. Non-alcoholic fatty liver disease severity, central fat mass and adiponectin: a close relationship. *Clujul Med* 2015 Nov; 88(4):489-493.
31. Liu P, Ma F, Lou H, Zhu Y. Comparison of the ability to identify cardiometabolic risk factors between two new body indices and waist-to-height ratio among Chinese adults with normal BMI and waist circumference. *Public Health Nutr* 2017 Apr; 20(6):984-991.
32. Motamed N, Sohrabi M, Poustchi H, Maadi M, Malek M, Keyvani H, et al. The six obesity indices, which one is more compatible with metabolic syndrome? A population based study. *Diabetes Metab Syndr* 2016 Aug; 20: 1-5.
33. Delgado-Borrego A, Jordan SH, Negre B, Healey D, Lin W, Kamegaya Y, et al. Reduction of insulin resistance with effective clearance of hepatitis C infection: results from the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 May; 8(5):458-462.
34. Thompson AJ, Patel K, Chuang W-L, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Rustgi VK, et al. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. *Gut*. 2012 Jan; 61(1):128-134.
35. Younossi Z, Negro F, Serfaty L, Pol S, Diago M, Zeuzem S, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. *Hepatology* 2013 Dec; 58(6):1897-906.
36. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2012 Nov; 56(5):1681-1687.

**Tabela 1. Caracterização clínica da população do estudo.**

Variáveis	N	Frequência (%)
<b>Gênero</b>		
Masculino	22	73,3
Feminino	8	26,7
Idade	54,3 ± 8,1*	-
<b>Uso do Inibidor de Protease (IP)</b>		
Boceprevir	8	26,7
Telaprevir	22	73,3
<b>Comorbidades</b>		
Excesso de peso	16	53,3
Esteatose hepática	11	36,7
Diabetes mellitus tipo II (DM II)	7	23,3
Cardiopatía	5	16,7
Dislipidemia	2	6,7
<b>Grau de Fibrose</b>		
METAVIR F1	5	16,7
METAVIR F2	4	13,3
METAVIR F3	9	30,0
METAVIR F4	10	33,3
Não Reportado	2	6,7

Fonte: Hospital Universitário de Sergipe, 2017.

\*Valores reportados em média ± desvio padrão

**Tabela 2. Evolução antropométrica de pacientes portadores de hepatite C, antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.**

	Avaliação Inicial	Avaliação Final	
	Média ± DP	Média ± DP	p*
<b>Peso (kg)</b>	73,76 ± 13,69	70,73 ± 13,84	< 0,001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,2 ± 3,75	25,03 ± 3,55	< 0,001
<b>CC (cm)</b>	91,56 ± 11,79	88,94 ± 10,19	0,072
<b>RCEst</b>	0,55 ± 0,07	0,53 ± 0,06	0,086
			p**
<b>Classificação IMC</b>	% (n)	% (n)	
Baixo peso	10,0 (3)	10,0 (3)	-
Eutrofia	36,7 (11)	50,0 (15)	< 0,001
Sobrepeso	43,3 (13)	33,3 (10)	0,002
Obesidade grau I	10,0 (3)	6,7 (2)	0,109
<b>Classificação CC</b>			
Risco Substancialmente Aumentado	20,0 (6)	6,7 (2)	< 0,001
Risco Adequada	43,3 (13)	33,3 (10)	0,002
	36,7 (11)	60,0 (18)	< 0,001
<b>Classificação RCEst</b>			
Risco Adequada	66,7(20)	53,3 (16)	< 0,001
	33,3 (10)	46,7 (14)	< 0,001

\* Teste "t" de Student (p<0,05)

\*\* Teste do Qui=Quadrado (p<0,05)

Avaliação inicial: antes do tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; Avaliação final: após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; CC: Circunferência da Cintura; IMC: Índice de Massa Corporal; RCEst: Relação Cintura/Estatura.

Fonte: Hospital Universitário de Sergipe, 2017.

**Tabela 3. Evolução dos parâmetros bioquímicos antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.**

	Avaliação Inicial	Avaliação Final	P*
	Média ±DP	Média ±DP	
<b>Glic de jejum (mg/dL)</b>	107,87 ± 37,70	99,97 ± 25,13	0,014
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	137,23 ± 62,20	133,10 ± 57,09	0,364
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	200,27 ± 43,52	172,83 ± 26,91	< 0,001
<b>HDLc (mg/dL)</b>	46,30 ± 13,15	48,73 ± 10,02	0,070
<b>LDLc (mg/dL)</b>	118,76 ± 30,79	98,97 ± 24,24	< 0,001
<b>TGO (U/L)</b>	89,13 ± 69,71	75,07 ± 59,63	0,198
<b>TGP/ALT (U/L)</b>	86,10 ± 49,95	68,10 ± 39,71	0,058

\* Teste de Wilcoxon (p<0,05).

Avaliação inicial: antes do tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; Avaliação final: após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; Glic de Jejum: Glicemia de Jejum; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; TGO: Transaminase Glutâmico-oxalacética; TGP: Transaminase Glutâmico-pirúvica

Fonte: Hospital Universitário de Sergipe, 2017.

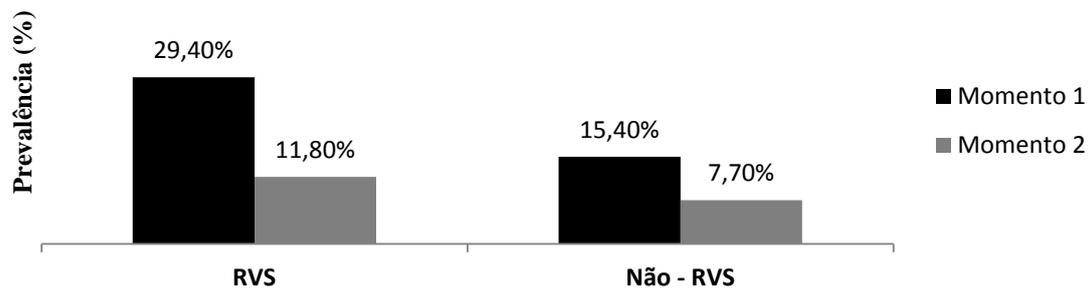
**Tabela 4. Comparação dos indicadores metabólicos entre pacientes com RVS e pacientes sem RVS antes e após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional.**

	Grupo RVS Média ± DP	Grupo Não RVS Média ± DP	p*
<b>Peso 1 (kg)</b>	73,18 ± 14,44	74,69 ± 13,06	0,769
<b>Peso 2 (kg)</b>	68,65 ± 12,89	73,62 ± 12,73	0,302
<b>IMC 1 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,5 ± 3,91	25,7 ± 3,73	0,586
<b>IMC 2 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,9 ± 3,65	25,3 ± 3,40	0,784
<b>CC 1 (cm)</b>	90,45 ± 13,13	92,92 ± 10,39	0,581
<b>CC 2 (cm)</b>	87,53 ± 9,44	90,69 ± 10,97	0,404
<b>RCEst 1</b>	0,55 ± 0,08	0,54 ± 0,05	0,917
<b>RCEst 2</b>	0,53 ± 0,06	0,53 ± 0,07	0,876
<b>Glicemia 1 (mg/dL)</b>	107,53 ± 20,67	108,31 ± 53,53	0,956
<b>Glicemia 2 (mg/dL)</b>	99,06 ± 18,01	101,15 ± 33,03	0,826
<b>Col total 1 (mg/dL)</b>	194,94 ± 33,09	207,23 ± 55,00	0,453
<b>Col total 2 (mg/dL)</b>	179,65 ± 23,63	172,08 ± 22,21	0,380
<b>LDLc 1 (mg/dL)</b>	119,35 ± 27,98	118,00 ± 35,28	0,907
<b>LDLc 2 (mg/dL)</b>	101,18 ± 27,30	96,38 ± 19,95	0,599

\* Teste Independente de Student (p<0,05)

1: antes do tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; 2: após o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional; Col= Colesterol; CC: Circunferência da Cintura; IMC: Índice de Massa Corporal; LDL: Low Density Lipoprotein; RCEst: Relação Cintura/Estatura.

Fonte: Hospital Universitário de Sergipe, 2017.



**Figura 1.** Prevalência de indivíduos com glicemia de jejum indicativa de diabetes antes (Momento 1) e após (Momento 2) o tratamento medicamentoso associado ao tratamento nutricional nos pacientes RVS e não RVS. Ambos os grupos com  $p=0,002$ . Teste Qui quadrado de Pearson.

## ANEXO D- Normas da Revista



### INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Escopo e política](#)
- [Forma e preparação de manuscritos](#)

#### Escopo e política

*Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP)* publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista adota apenas a versão on-line, em sistema de publicação continuada de artigos em periódicos indexados na base SciELO. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração. (leia mais – [link resumo](#)).

Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

A Revista adota o sistema Ephorous para identificação de plágio.

**Os artigos serão avaliados preferencialmente por três consultores da área de conhecimento da pesquisa, de instituições de ensino e/ou pesquisa nacionais e estrangeiras, de comprovada produção científica. Após as devidas correções e possíveis sugestões, o artigo será aceito pelo Corpo Editorial de CSP se atender aos critérios de qualidade, originalidade e rigor metodológico adotados pela revista.**

Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo a publicação Cadernos de Saúde Pública, o direito de primeira publicação.

#### Forma e preparação de manuscritos

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos a Cadernos de Saúde Pública.

##### 1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

1.1 – Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 1.600 palavras);

1.2 – Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva, que é acompanhado por comentários críticos assinados por autores a convite das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.3 – Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras;

1.4 – Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva, máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como por exemplo o PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>); as revisões sistemáticas deverão ser submetidas em inglês (leia mais – [LINK 3](#));

1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada, podendo ter até 8.000 palavras (leia mais – [LINK 4](#));

1.6 – Questões Metodológicas ([LINK 5](#)): artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações); artigos sobre instrumentos de aferição epidemiológicos devem ser submetidos para esta Seção, obedecendo preferencialmente as regras de Comunicação Breve (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);

1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica ([LINK 1](#)) na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa ([LINK 2](#));

1.8 – Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);

1.9 – Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras);

1.10 – Resenhas: resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras).

## 2. Normas para envio de artigos

**2.1** - CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

**2.2** - Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

**2.3** - Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

**2.4** - A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

**2.5** - Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

## 3. Publicação de ensaios clínicos

**3.1** Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

**3.2** Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors ([ICMJE](#)) e do Workshop ICTPR.

**3.3** As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- [Australian New Zealand Clinical Trials Registry](#) (ANZCTR)
- [ClinicalTrials.gov](#)
- [International Standard Randomised Controlled Trial Number](#) (ISRCTN)
- [Netherlands Trial Register](#) (NTR)
- [UMIN Clinical Trials Registry](#) (UMIN-CTR)
- [WHO International Clinical Trials Registry Platform](#) (ICTRP)

## 4. Fontes de financiamento

- 4.1** Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.
- 4.2** Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).
- 4.3** No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## 5. Conflito de interesses

- 5.1** Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

## 6. Colaboradores

- 6.1** Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.
- 6.2** Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do [ICMJE](#), que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

## 7. Agradecimentos

- 7.1** Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

## 8. Referências

- 8.1** As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva <sup>1</sup>). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos [Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos](#).

Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página

- 8.2** Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).
- 8.3** No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

## 9. Nomenclatura

- 9.1** Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

## 10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

- 10.1** A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos

princípios éticos contidos na [Declaração de Helsinki](#) (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

**10.2** Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

**10.3** Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

**10.4** Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

**10.5** O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

## 11. Processo de submissão online

**11.1** Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>.

**11.2** Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).

**11.3** Inicialmente o autor deve entrar no sistema [SAGAS](#). Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em "Cadastre-se" na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em "Esqueceu sua senha? Clique aqui".

**11.4** Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em "Cadastre-se" você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

## 12. Envio do artigo

**12.1** A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>. O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o link "Submeta um novo artigo".

**12.2** A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP.

O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

**12.3** Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

**12.4** O título completo (nos idiomas Português, Inglês e Espanhol) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

**12.5** O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

**12.6** As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

**12.7** *Resumo*. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaço. Visando ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho,

oferecemos gratuitamente a tradução do resumo para os idiomas a serem publicados.

**12.8 Agradecimentos.** Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

**12.9** Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

**12.10** Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

**12.11** O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

**12.12** O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

**12.13** O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

**12.14** Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

**12.15 Ilustrações.** O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

**12.16** Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse o limite.

**12.17** Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

**12.18 Tabelas.** As tabelas podem ter 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas.

**12.19 Figuras.** Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

**12.20 Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial** e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

**12.21 Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial** e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

**12.22** As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

**12.23** Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

**12.24** As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de

acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

**12.25** Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

**12.26** *Formato vetorial*. O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

**12.27** *Finalização da submissão*. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

**12.28** *Confirmação da submissão*. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP por meio do e-mail: [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).

### 13. Acompanhamento do processo de avaliação do artigo

**13.1** O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

**13.2** O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

### 14. Envio de novas versões do artigo

**14.1** Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos do sistema [SAGAS](#), acessando o artigo e utilizando o *link* "Submeter nova versão".

### 15. Prova de prelo

15.1 – A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema [<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>]. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo *site* [<http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>].

15.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o *link* do sistema:

<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>, utilizando *login* e senha já cadastrados em nosso *site*. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo:

15.2.1 – Na aba "Documentos", baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (*Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições*);

15.2.2 – Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de *Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica)*;

15.2.3 – Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração *Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica)*;

15.2.4 – As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba "Autores", pelo autor de correspondência. O *upload* de cada documento deverá ser feito no espaço referente a cada autor(a);

15.2.5 – Informações importantes para o envio de correções na prova:

15.2.5.1 – A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções;

15.2.5.2 – Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF;

15.2.5.3 – As correções deverão ser listadas na aba "Conversas", indicando o número da linha e a correção a ser feita.

15.3 – As Declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema

[<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>] no prazo de 72 horas.

[\[Home\]](#) [\[Sobre esta revista\]](#) [\[Corpo editorial\]](#) [\[Assinaturas\]](#)

---



Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#)

**Rua Leopoldo Bulhões, 1480**  
**21041-210 Rio de Janeiro RJ Brazil**  
**Tel.: +55 21 2598-2511**  
**Fax: +55 21 2598-2737 / +55 21 2598-2514**



[cadernos@fiocruz.br](mailto:cadernos@fiocruz.br)