

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UM ESTUDO DA SOROPREVALÊNCIA

Hepatitis C Virus Infection in Patients with Diabetes Mellitus Type 2: a Seroprevalence Study

Sabrina Gesteira de Souza¹ | Karina Yara Martins² | Juliano Machado de Oliveira³ | Lize Vargas Ferreira³

¹ Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora

² Residente em Clínica Médica na Universidade Federal de Viçosa

³ Professora do curso de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

Data de submissão: 27/01/2020 | Data de aprovação: 23/11/2021

RESUMO

Objetivos: Avaliar a soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) nos pacientes com diabetes atendidos no ambulatório de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF). **Métodos:** Trata-se de estudo transversal, no qual foi avaliada amostra por conveniência de 145 pacientes com DM2. Foram coletados também dados demográficos, clínicos e antropométricos e realizou-se a testagem dos anticorpos anti-VHC. **Resultados:** Foi identificada soropositividade para VHC em 2,76% dos pacientes estudados, com um intervalo de confiança de 95% igual a [1,07%, 6,87%]. A única outra variável que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com sorologia para VHC positiva ou negativa foi a medida da cintura abdominal, que foi maior no grupo VHC positivo. **Conclusão:** Considerando-se o potencial de pior evolução da hepatite C quando há DM2 associado, bem como o pior controle glicêmico nos pacientes infectados pelo VHC, sugere-se realizar rastreamento dessa infecção viral nos pacientes com DM2, por meio de sorologias de rotina, o que é factível no âmbito da Atenção Primária à Saúde.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Hepatite C. Resistência à insulina.

DOI: 10.5935/2763-602X.20220005

INTRODUÇÃO

A Hepatite C é uma das causas mais comuns de doença hepática crônica em todo o mundo¹. É causada pelo vírus da hepatite C (VHC), um integrante da família *Flaviviridae*, a mesma do vírus do dengue e da febre amarela. O boletim epidemiológico sobre hepatites virais, elaborado pelo Ministério da Saúde (MS)

em 2021, reportou uma taxa de detecção de casos confirmados de hepatite C de 4,4 por 100 mil habitantes no Brasil². Modelos matemáticos, por sua vez, estimam que 0,7% da população brasileira entre 15 e 69 anos de idade tenha soropositividade para VHC³, enquanto a soroprevalência mundial é estimada em 1,4%⁴.

As manifestações clínicas da hepatite

C apresentam grande variação individual, podendo evoluir, em muitos casos, para cirrose e câncer hepático. Como habitualmente a doença apresenta longo período assintomático, em muitas ocasiões, o diagnóstico é realizado somente em estágios avançados da doença. Justamente por isso, estima-se que 80% dos indivíduos no mundo infectados com o

VHC desconheçam seu status sorológico⁵. Essa taxa depende da testagem pois, nos países com mais recursos e, portanto, em que mais pessoas são testadas, esse número cai para 54%. Em contrapartida, chega a 92% nos países mais pobres⁶.

O advento de tratamentos que permitem a cura da hepatite C fez com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) estipulasse a meta de erradicar a doença até o ano de 2030⁷. No entanto, um dos obstáculos ao tratamento é justamente a identificação e diagnóstico dos casos assintomáticos, o que reforça a necessidade de melhores programas de rastreio⁶. No Brasil, o MS atualmente recomenda que sejam testadas todas as pessoas com mais do que 40 anos ao menos uma vez na vida. Alguns grupos com maior risco para a doença, por sua vez, devem ser testados independentemente da idade e mais frequentemente. É o caso, por exemplo, de pessoas em situação de rua, profissionais do sexo, profissionais da saúde e homens que fazem sexo com homens, entre outros⁸.

Estudos prévios vêm apontando que o risco de infecção pelo VHC em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é maior. Uma meta-análise que incluiu 78.051 indivíduos reportou uma razão de chances estatisticamente significativa de 3,5 para a infecção pelo VHC em pacientes com DM2 quando comparados a pacientes não-diabéticos⁹. Outros estudos também têm demonstrado a via contrária de associação. Uma meta-análise que incluiu 34 estudos identificou que pacientes com infecção pelo VHC apresentam uma razão de chances estatisticamente significativa de 1,68 para também terem o diagnóstico de DM2, quando comparados a pacientes sem a infecção pelo vírus. Estudos prospectivos também vão na mesma linha, indicando um risco 67% maior de pacientes com VHC desenvolverem DM2¹⁰. Diante desses achados, portanto, muitos autores consideram que a associação entre as duas doenças seja bidirecional¹¹.

Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais muitos pacientes com VHC desenvolvem DM2 não estão totalmente estabelecidos¹². Hipóteses sugerem que o VHC seja capaz de alterar a sinalização celular da insulina, levando à resistência ao hormônio e impedindo que regule o metabolismo da glicose¹³⁻¹⁵. Outros

possíveis mecanismos seriam menor secreção de insulina e desregulação da produção hepática de glicose¹². Não obstante se desconheça o mecanismo, sabe-se que pacientes com VHC e resistência à insulina (RI) tendem a evoluir mais rapidamente para o quadro de cirrose hepática e para o carcinoma hepatocelular (CHC)¹⁶. Além disso, nos pacientes com cirrose avançada, o DM2 aumenta de quatro a cinco vezes o risco de câncer hepático, levando a piores desfechos¹⁷.

Diante de tais evidências, é possível concluir que pacientes com DM2 devem ser considerados um grupo com características clínicas e epidemiológicas específicas quanto à infecção pelo VHC tanto pelo risco maior da infecção quanto pelos desfechos piores mais frequentemente observados nesse grupo. Assim, estratégias de testagem e rastreamento devem considerar essas questões, ainda mais levando-se em conta o alto número de pacientes que desconhecem seu status, mas que correm o risco de um eventual diagnóstico tardio levando a desfechos piores. O presente estudo busca, assim, estudar a soroprevalência da infecção pelo VHC nos pacientes diabéticos atendidos no ambulatório de DM2 do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF). Com isso, busca-se realizar um diagnóstico epidemiológico que possa contribuir para futuras políticas públicas de saúde que busquem aprimorar o diagnóstico do VHC, de forma a identificar casos não diagnosticados e ampliar a oferta de tratamento.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, no qual foi avaliada amostra por conveniência de 145 pacientes com DM2, após parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HU-UFJF, sob Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) n° 76969417.3.0000.5133.

Todos os pacientes com DM2 atendidos de setembro de 2017 a março de 2018 no ambulatório de Endocrinologia do HU-UFJF – Centro de Atenção em Saúde (HU/CAS), no município de Juiz de Fora – MG, foram convidados a realizar teste rápido de rastreamento para VHC, após a consulta.

O prontuário médico foi revisado para a coleta de dados demográficos (sexo e idade), clínicos (tempo desde o diagnóstico do DM2, níveis de hemoglobina glic-

cada (HbA1c), colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, aspartato aminotransferase/AST e alanina aminotransferase/ALT) e antropométricos (peso, altura, índice de massa corporal - IMC - e circunferência da cintura). A circunferência da cintura foi medida na linha média entre o reborde costal e a borda superior da crista ilíaca, no momento da testagem para VHC.

A testagem dos anticorpos anti-VHC foi por meio do kit Alere VHC (produzido por SD-65, República da Coreia e importado por Alere SA), com sensibilidade diagnóstica de 99,4% e especificidade de 99,7%^{18,19}. Trata-se de um teste qualitativo, imunocromatográfico, de uso único e descartável, que fornece resultados visuais em 20 minutos para detecção do anticorpo anti-VHC.

O software Microsoft Excel 2016 foi usado para tabular os dados e para obter estatísticas descritivas e a soroprevalência da infecção pelo VHC na amostra. O teste t de Student unicaudal com dois grupos independentes foi usado para comparar os pacientes que tiveram sorologia positiva àqueles com sorologia negativa quanto às variáveis clínicas, demográficas e antropométricas, com a hipótese de que pacientes soropositivos apresentam piores parâmetros metabólicos.

A taxa de soroprevalência obtida foi então utilizada para calcular o intervalo de confiança (IC) a 95% para a taxa de soroprevalência estimada na população com características semelhantes (pacientes com DM2 em tratados em ambulatório). Para isso foi utilizado o método do escore de Wilson, uma vez que este é mais apropriado para amostras cujas proporções observadas são pequenas²⁰.

RESULTADOS

Foram incluídos 145 pacientes que realizaram o teste rápido para pesquisa de anticorpos anti-VHC. Nenhum paciente recusou a realização do teste ou a assinatura do TCLE e, portanto, não houve pacientes excluídos. A maioria da amostra era do sexo feminino (66,2%), com idade média de 61 anos, variando de 49 a 73 anos. Foi identificada soropositividade para VHC em 2,76% dos pacientes estudados, com um IC de 95% igual a [1,07%, 6,87%]. O tempo médio desde o diagnóstico do DM2 foi de 10,9 anos ± 8,44.

A média dos níveis de HbA1c na amostra total foi de 7,6% ± 1,88%. Quanto ao

perfil lipídico, foram encontrados níveis médios de colesterol total equivalentes a 174,2 mg/dL; de HDL iguais a 45,2 mg/dL e de LDL de 95,9 mg/dL. A média dos níveis de triglicerídeos foi de 170,5 mg/dL. Em relação às enzimas hepáticas, foram obtidos níveis médios de AST de 26,5 mg/

dL e de ALT de 29,5 mg/dL. O IMC médio encontrado foi $31,7 \text{ Kg/m}^2 \pm 7,00$.

A única característica que apresentou diferença significativa entre os pacientes soropositivos para anti-VHC comparados aos soronegativos foi a medida da circunferência abdominal, maior no grupo com

teste positivo (média = 116,5 cm, desvio-padrão = 2,12 cm) em comparação com o grupo soronegativo (média = 106,4 cm, desvio-padrão = 14,47 cm); $t(143) = 2,405$, $p = 0,009$. A Tabela 1 resume os achados clínico-demográficos da amostra inteira, bem como os de cada grupo.

TABELA 1 - Características clínico-demográficas da amostra total de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 avaliados e aqueles soropositivos e soronegativos para o vírus da hepatite C

CARACTERÍSTICA	TOTAL (N=145)	VHC POSITIVO (N=3)	HCV NEGATIVO (N=142)			
SEXO (M:F)	49 (33,8%):96 (66,2%)	1 (33,3%):2 (66,7%)	48 (33,8%):94 (66,2%)			
CARACTERÍSTICA	TOTAL (N=145)	VHC POSITIVO (N=3)	HCV NEGATIVO (N=142)			
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão
Idade (anos)	61,4	12,07	74,7	22,03	61,1	11,75
Tempo de diagnóstico de DM (anos)	10,9	8,44	5,0	4,24	11,0	8,46
Hemoglobina glicada % (HbA1c)	7,6	1,88	8,6	1,91	7,6	1,88
IMC (kg/m²)	31,7	7,00	31,5	2,81	31,7	7,07
Circunferência abdominal (cm)	106,6	14,39	116,5*	2,12	106,4*	14,47
Colesterol total (mg/dL)	174,2	43,41	191,0	56,57	173,9	43,41
Triglicérides (mg/dL)	170,5	107,37	100,5	33,23	171,2	107,49
HDL (mg/dL)	45,2	13,22	74,0	22,63	44,7	12,63
LDL (mg/dL)	95,9	5,52	111,5	75,66	95,7	35,08
AST (mg/dL)	26,5	12,51	37,5	28,99	31,3	51,77
ALT (mg/dL)	29,5	15,55	27,0	2,83	34,6	53,77

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de massa corporal; HDL: colesterol de alta densidade; LDL: colesterol de baixa densidade; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

* p = 0,009

DISCUSSÃO

Neste estudo, encontrou-se uma taxa de soropositividade para VHC em pacientes com DM2 em acompanhamento ambulatorial de 2,76% (IC de 95%: 1,07% – 6,87%). Esse achado, obtido no serviço de Endocrinologia e Metabologia do HU-UFJF, é quase numericamente o dobro da prevalência estimada pela OMS na população mundial, de 1,4%, com um IC de 95% reportado igual a [1,2%, 1,5%]⁴. Contudo, não é possível concluir que a taxa de soropositividade na população de pacientes com DM2 com características semelhantes seja estatisticamente maior do que a prevalência global reportada pela OMS, devido à sobreposição dos respectivos IC. Em relação à prevalência na população brasileira, por sua vez, a taxa encontrada neste estudo foi quase quatro vezes maior do que aquela encontrada em uma grande amostra de 484.300 pacientes que se submeteram ao teste rápido para o VHC, que foi de 0,76%. O mesmo estudo utilizou um modelo matemático para extrapolar o achado para uma estimativa para a população brasileira total, considerando outras variáveis. Foi obtida uma prevalência estimada de 0,7%⁴, valor não contido no IC encontrado para a amostra deste estudo. Embora não tenha sido reportado um IC para o estudo populacional brasileiro, esse achado indica que a soropositividade na população geral no Brasil é menor do que a observada em pacientes com DM2 em tratamento ambulatorial, considerando-se as limitações deste estudo.

Outro achado que se destacou nessa amostra foi a alta prevalência de fenótipos clínicos associados a RI. Além de terem DM2 de longa data, a maioria dos pacientes também apresentava obesidade centrípeta e dislipidemia, embora, em média, seu controle glicêmico fosse razoável (HbA1c média: 7,6%). Contudo, essas variáveis não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos com sorologia para VHC positiva ou negativa, com exceção da medida da cintura abdominal, que foi maior no grupo VHC positivo. Esse achado em particular é interessante, pois se alinha aos resultados de um estudo caso-controle realizado em Taiwan, que também encontrou maior prevalência de elevação da circunferência abdominal em pacientes soropositivos para VHC em relação aos contro-

les²¹. Outro estudo que avaliou o índice de adiposidade visceral – outra forma de se estimar a quantidade de gordura visceral – em pacientes com hepatite C encontrou associação dessa medida com os graus de esteatose e de necroinflamação hepáticas, assim como com maior carga viral do VHC, independentemente da RI. Os autores sugerem que o achado reflete disfunção, nos pacientes com hepatite C, do tecido adiposo, que exerceia um papel direto na fisiopatologia da infecção. Isso seria mediado por funções endócrinas e imunológicas do tecido adiposo, sobre o qual o VHC poderia agir ao favorecer a produção de citocinas pró-inflamatórias²². Além disso, achados que indicam maior adiposidade – como maior massa de gordura corporal e maiores níveis de esteatose hepática – também se associaram à presença e mais rápida progressão de fibrose hepática em pacientes infectados pelo VHC, assim como maior resistência do vírus à terapia antiviral com interferon. Acredita-se, diante desses achados, que o tecido adiposo pode propiciar a progressão da infecção pelo VHC, possivelmente por mecanismos imunológicos como a disfunção de células T de corrente de resistência à leptina²³.

A alta prevalência de RI e DM2 em portadores de VHC já foi amplamente estudada, assim como a associação contrária^{9,10}. Portanto, entende-se que a associação entre o VHC e DM2 seja bidirecional, ou seja, a infecção pelo VHC pode predispor ao quadro de DM2 e agravá-lo, mas a RI também pode por si só levar a uma piora da evolução e do prognóstico da infecção¹¹. Essa hipótese é corroborada por estudos que demonstraram que pacientes com DM2 infectados pelo VHC apresentam maior incidência de complicações decorrentes do DM2, o que reforça a importância do rastreio do VHC nessa população²⁴. Nessa linha, estudos também reportaram redução dos níveis de HbA1c em pacientes que atingiram supressão viral após tratamento com antivirais de ação direta contra o VHC²⁵.

O mecanismo fisiopatológico exato que medeia a RI associada à infecção pelo VHC, contudo, não é completamente estabelecido. Uma das hipóteses postula que o VHC tenha uma ação direta sobre os hepatócitos levando à diminuição da expressão do receptor de insulina, bem como a um aumento de sua degra-

dação e à fosforilação de seus resíduos de serina, o que teria como resultado a resistência ao hormônio. Além disso, outra hipótese sugere uma ação indireta do VHC, pela indução de citocinas inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-α) e a Interleucina 6 (IL-6), que promovem a ativação de cascatas moleculares que levam à RI^{24,26,27}. Ainda, também há indícios de que proteínas do VHC, como a NS5A (HCV nonstructural protein 5A) induza a expressão dos genes das enzimas fosfoenolpiruvato carboxiquinase e glicose 6-fosfatase, que compõem a via da neoglicogênese e, portanto, levam a um aumento da glicemia²⁷⁻²⁹.

Outro ponto que merece atenção é a influência da RI e do DM2 nos desfechos clínicos dos pacientes com hepatite C. Estudos apontam que pacientes com hepatite C diabéticos, com ou sem cirrose, quando comparados aos não diabéticos, apresentam piores desfechos clínicos, tais como o risco de desenvolver CHC^{17,30}. Naqueles com cirrose, por sua vez, há um aumento do risco de desenvolver ascite, insuficiência renal e infecções bacterianas¹⁷. O uso de metformina, por sua vez, se associou a uma menor incidência de CHC, transplante hepático e morte decorrente de complicações hepáticas nos pacientes infectados pelo VHC com DM2 e cirrose³¹. Ademais, a presença de RI pode impactar negativamente o tratamento do VHC, uma vez que estudos demonstraram uma menor taxa de supressão viral nesses pacientes após tratamento com ribavirina e alfa-peginterferona, que eram o tratamento de escolha do VHC até poucos anos atrás³². A associação de metformina a esse tratamento, no entanto, melhorou não apenas a RI como também aumentou a taxa de supressão viral sustentada³³.

Mais recentemente, novas drogas que têm ação antiviral direta foram aprovadas para o tratamento do VHC. Elas são capazes de erradicar o vírus na maior parte dos casos, independentemente da presença de RI antes do tratamento³⁴. Porém, mesmo que esses medicamentos permitam atingir a erradicação completa e sustentada do vírus, o DM2 ainda parece influenciar negativamente os desfechos clínicos. Isso é sugerido por um estudo com 33 mil pacientes infectados pelo VHC, nos quais a presença de DM2 antes do tratamento com antivirais de ação direta se associou a uma maior

mortalidade e desfechos hepáticos negativos (cirrose e descompensações) mesmo após a supressão viral sustentada. Naqueles com cirrose já antes do tratamento, a presença de DM2 se associou ao desenvolvimento de CHC, apesar da supressão viral³⁵. Assim, apesar de estudos também demonstrarem que erradicar o vírus reduz a RI e também leva ao melhor controle do DM³⁴, o clínico deve se manter vigilante quanto a pacientes com essa comorbidade, mesmo após a supressão viral³⁵. Por fim, a importância de se diagnosticar e de se tratar o DM2 nesses pacientes é reforçada por achados que apontam que a metformina reduz o risco de CHC após o tratamento antiviral bem-sucedido³⁶.

Este estudo tem limitações que devem ser discutidas. Primeiramente, a amostra é pequena, se levada em conta a prevalência esperada por VHC nessa população, com base na literatura prévia. Isso pode ter resultado em baixo poder estatístico, prejudicando a detecção de eventual diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de VHC na amostra e sua prevalência estimada na população geral, segundo dados da OMS. No entanto, os achados deste estudo, ainda que não sejam estatisticamente significativos, são compatíveis com uma metanálise prévia que aponta uma razão de chances de 3,5 para o diagnóstico de hepatite C em pacientes diabéticos em relação a controles⁹. Essa limitação também comprometeu o poder para detectar eventuais diferenças em outros parâmetros laboratoriais, embora tenha sido observado um achado interessante envolvendo a adiposidade visceral nos pacientes diabéticos. A falta de outros dados na amostra também impediu a avaliação de outros parâmetros que poderiam ser abordados, como grau de fibrose hepática e carga viral. Ainda, utilizou-se um teste rápido sorológico para o diagnóstico da infecção, que, apesar da boa especificidade e sensibilidade¹⁸, foi confirmado por outro método. Há, portanto, o risco de falsos positivos e negativos. Por fim, o desenho transversal do estudo não permite tecer maiores conclusões acerca de eventuais relações de causalidade entre as variáveis avaliadas.

Em suma, este estudo reforça a importância do rastreio da hepatite C em pacientes com DM2, visto que, em uma

amostra aleatória, 2,76% dos participantes, cujo status sorológico era até então desconhecido, testaram positivo para VHC. É fato que o objetivo primário do tratamento da hepatite C é erradicar o vírus do organismo e, com isso, reduzir a ocorrência de complicações decorrentes da doença hepática crônica, a transmissibilidade do vírus e também suas comorbidades. Atualmente, existem alternativas terapêuticas com grande eficácia e menos efeitos colaterais, que facilitam atingir tais objetivos e até mesmo permitem vislumbrar a erradicação da hepatite C até 2030³. Contudo, é necessário almejar não apenas tais desfechos, mas também maior sobrevida com melhor qualidade de vida para o paciente. Para isso, é necessário ir além da erradicação do VHC, pois, conforme discutido, outras alterações sistêmicas, em especial o DM2, se associam a complicações e menor sobrevida, mesmo diante da supressão viral total³⁴. Dessa forma, este estudo chama a atenção para a importância do rastreio de rotina do DM2 no portador de VHC, visando o diagnóstico e tratamento precoces, o que é factível no âmbito da atenção primária, incluindo em indivíduos com função hepática normal.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm nenhum conflito de interesses a declarar.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento externo.

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil

Endereço para correspondência:

Rua Chanceler Oswaldo Aranha, 135, 201
CEP: 36025-007 – Juiz de Fora, MG, Brasil

Autora correspondente:

Lize Vargas Ferreira
lize.vf@gmail.com

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] 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.
- [2] Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais - Número Especial [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado em 17/12/2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contedo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>.
- [3] Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, Almeida ECD, Vivaldini S et al. Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. *Braz J Infect Dis*. 2019; 23(3):182-190.
- [4] World Health Organization. WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by WHO region, 2015 [Internet]. Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde; 2017 [citado em 17/12/2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277005/WHO-CDS-HIV-18.46-eng.pdf>.
- [5] World Health Organization. WHO Global Hepatitis Report, 2017 [Internet]. Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde; 2017 [citado em 17/12/2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1082595/retrieve>.
- [6] Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021; 45(3):101596.
- [7] World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030 [Internet]. Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde; 2022 [citado em 17/12/2022]. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/full-final-who-ghss-hiv-vh-sti_1-june2022.pdf.
- [8] Ministério da Saúde. Hepatites Virais - Rastreamento/diagnóstico [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [citado em 17/12/2022]. Disponível em: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/hepatites-virais/unidade-de-atencao-primaria/rastreamento-diagnostico>.
- [9] Guo X, Jin M, Yang M, Liu K, Li JW. Type 2 diabetes mellitus and the risk of hepatitis C virus infection: a systematic review. *Sci Rep*. 2013; 18(3):1-8.
- [10] White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2008; 49(5):831-844.
- [11] Hamerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and hepatitis C: a two-way association. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6:134.
- [12] Bahtiyar G, Shin JJ, Aytaman A, Sowers JR, McFarlane SI. Association of diabetes and he-

- patisis C infection: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights. *Curr Diab Rep.* 2004; 4(3):194-198.
- [13] Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(6):647-652.
- [14] Negro F. Insulin resistance and HCV: will new knowledge modify clinical management? *J Hepatol.* 2006; 45(4):514-519.
- [15] 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; 48(2):105-111.
- [16] Huang YW, Yang SS, Fu SC, Wang TC, Hsu CK, Chen DS et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology.* 2014; 60(3):807-814.
- [17] Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Ha-jage D, Larroque B, Babany G et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2014; 60(3):823-831.
- [18] Gomide GPM, Melo CB, Santos VS, Salge VD, Camargo FC, Pereira GA et al. Epidemiological survey of hepatitis C in a region considered to have high prevalence: the state of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019; 52:e20190202.
- [19] Mane A, Sacks J, Sharma S, Singh H, Tejada-Srop A, Kamili S et al. Evaluation of five rapid diagnostic tests for detection of antibodies to hepatitis C virus (HCV): A step towards scale-up of HCV screening efforts in India. *PLoS One.* 2019; 14(1):e0210556.
- [20] Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Assoc.* 1927; 22(158):209-212.
- [21] Huang JF, Chuang WL, Yu ML, Yu SH, Huang CF, Huang CI et al. Hepatitis C virus infection and metabolic syndrome—a community-based study in an endemic area of Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci.* 2009; 25(6):299-305.
- [22] Petta S, Amato M, Cabibi D, Camma C, Di Marco V, Giordano C et al. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology.* 2010; 52(5):1543-1552.
- [23] McCullough AJ. Obesity and its nurturing effect on hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38(3):557-559.
- [24] Kaddai V, Negro F. Current understanding of insulin resistance in hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 5(4):503-516.
- [25] Lapumnuaypol K, Pisarcik D, Putthapi- ban P, Sukhumthammarat W, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C et al. Direct-acting antiviral agents decrease haemoglobin A1c level in patients with diabetes infected with hepatitis C virus: A systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res.* 2020; 152(6):562-567.
- [26] Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. *J Virol.* 2008; 82(6):2606-2612.
- [27] Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes.* 2014; 5(1):52-58.
- [28] Kuo YC, Chen IY, Chang SC, Wu SC, Hung TM, Lee PH et al. Hepatitis C virus NS 5A protein enhances gluconeogenesis through upregulation of Akt/JNK-PEPCK signalling pathways. *Liver Int.* 2014; 34(9):1358-1368.
- [29] Deng L, Shoji I, Ogawa W, Kaneda S, Soga T, Jiang DP et al. Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. *J Virology.* 2011; 85(17):8556-8568.
- [30] Dyal HK, Aguilar M, Bartos G, Holt EW, Bhuket T, Liu B et al. Diabetes Mellitus Increases Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(2):636-645.
- [31] Nkondchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(8):2601-2608.
- [32] Romero-Gómez M, Viloria MDM, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005; 128(3):636-641.
- [33] Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Yan BZ. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance. *Int J Infect Dis.* 2012; 16(6):e436-e441.
- [34] Elhelbawy M, Abdel-Razek W, Alsebaey A, Hashim M, Elshenawy H, Waked I. Insulin resistance does not impair response of chronic hepatitis C virus to direct-acting antivirals, and improves with the treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 31(1):16-23.
- [35] Benhammou JN, Moon AM, Pisegna JR, Su F, Vutien P, Moylan CA et al. Nonalcoholic fatty liver disease risk factors affect liver-related outcomes after direct-acting antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2021; 66(7):2394-2406.
- [36] Tsai PC, Kuo HT, Hung CH, Tseng KC, Lai HC, Peng CY et al. Metformin reduces hepatocellular carcinoma incidence after successful antiviral therapy in patients with diabetes and chronic hepatitis C in Taiwan. *J Hepatol.* 2022; S0168-8278(22)03129-4.