

MARIA LAURA MARIANO DE MATOS

**Avaliação das características demográficas e clínicas de uma
coorte de pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica
em um serviço de referência no Estado de São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cássia
Jacintho Mendes Corrêa

**SÃO PAULO
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Matos, Maria Laura Mariano de
Avaliação das características demográficas e
clínicas de uma coorte de pacientes com diagnóstico
de hepatite C crônica em um serviço de referência no
Estado de São Paulo / Maria Laura Mariano de Matos.
-- São Paulo, 2021.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa.

Descritores: 1.Hepatite C 2.Complexidade
3.Atenção terciária à saúde

USP/FM/DBD-168/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, Lenini e Ana Maria, que desde cedo me ensinaram que o conhecimento é transformador. Meus exemplos de caráter, força e amor.

Aos meus irmãos, Gustavo e Renata, pelo apoio. Do primeiro estetoscópio, meu irmão, à doce e constante presença em tudo, minha irmã.

*À família que constituí, Marcus, João e Gael. Ora pedra ora bálsamo.
Sempre aprendizado e amor.*

AGRADECIMENTOS

À Dra. Cássia, por me conduzir com competência, firmeza e candura. Exemplo profissional e de ser humano. Não poderia ser outra...

Aos mestres da banca, minha admiração e gratidão pelo tempo dedicado a ouvir e ensinar. Muito orgulho em tê-los comigo nessa jornada.

“Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância.”

(Hipócrates)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	2
1.1	Epidemiologia da hepatite C	2
1.2	O vírus da hepatite C e história natural da infecção	4
1.2.1	Manifestações extra hepáticas do VHC.....	4
1.2.2	Comorbidades associadas ao VHC	5
1.2.3	Comorbidades não associadas ao VHC	7
1.3	O impacto socioeconômico da hepatite C e suas complicações	7
1.3.1	Consequências hepáticas da hepatite C crônica	7
1.3.2	Consequências extra-hepáticas da hepatite C crônica	8
1.3.3	Consequências na qualidade de vida do paciente portador de hepatite C.....	8
1.3.4	O custo com a doença hepatite C crônica	8
1.4	Estratégias de controle e eliminação da hepatite C no Brasil e no mundo.....	10
2	JUSTIFICATIVA.....	17
3	OBJETIVOS.....	20
3.1	Objetivo geral	20
3.2	Objetivos específicos	20
4	METODOLOGIA	22
4.1	Desenho do estudo	22
4.2	População de referência.....	22
4.3	Seleção de pacientes	22
4.4	Período de estudo	22
4.5	Instrumento de coleta de dados	23

4.6	Critérios de inclusão	24
4.7	Critérios de exclusão	24
4.8	Variáveis analisadas a partir do banco de dados	24
4.8.1	Variáveis demográficas e epidemiológicas	25
4.8.2	Variáveis clínicas e laboratoriais	25
4.8.2.1	<i>Estágio da fibrose hepática e atividade necroinflamatória hepática</i>	25
4.8.2.2	<i>Genotipagem do HCV</i>	27
4.8.2.3	<i>Presença de manifestações extra-hepáticas</i>	27
4.8.2.4	<i>Presença de comorbidades e coinfeções associadas ou não ao vírus da hepatite C</i>	27
4.8.2.5	<i>Complexidade clínica do paciente com diagnóstico de hepatite C crônica</i>	29
4.9	Análise de dados	30
4.9.1	Análise de frequência	30
4.9.2	Análise bivariada	30
4.9.3	Análise multivariada	30
4.10	Aspectos éticos	31
5	RESULTADOS	33
5.1	Perfil demográfico e epidemiológico	34
5.2	Características clínicas e laboratoriais	34
5.2.1	Comorbidades associadas e não associadas ao VHC e manifestações extra-hepáticas – visão geral	36
5.2.1.1	<i>Manifestações extra-hepáticas</i>	37
5.2.1.2	<i>Comorbidades associadas ao VHC</i>	38
5.2.1.3	<i>Comorbidades não associadas ao VHC</i>	41
5.2.2	Complexidade	46
6	DISCUSSÃO	53
7	CONCLUSÕES	60
8	ANEXOS	62
8.1	Anexo A – Questionário aplicado	62
8.2	Anexo B- Artigo publicado	71
9	REFERÊNCIAS	77

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APRI	<i>AST to Platelet Ratio Index</i>
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Image</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCH	Acidente Vascular Cerebral hemorrágico
AVCI	Acidente Vascular Cerebral isquêmico
BAVT	Bloqueio atrio-ventricular total
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CROSS	Central de Regulação de Ofertas de Serviços de Saúde
DAAs	Antivirais de Ação Direta
DIAHV	Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DMIP	Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias
EA	Evento Adverso
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EUA	Estados Unidos da América
FIB-4	Fibrosis-4
FNT	Fator de Necrose Tumoral
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBV	Vírus B da Hepatite
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCC	Hepatocarcinoma
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HRQL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
HSA	Hemorragia Subaracnoidea

HSH	Homens que Fazem Sexo com Homens
HSV	Vírus Herpes Simplex
HTLV	Vírus Linfotrópico de células T Humano
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
MEH	Manifestações Extra-Hepáticas
MELD	<i>Model of End-Stage Liver Disease</i>
MRS	<i>Modular Research System</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PCT	Porfíria Cutânea Tarda
PROs	<i>Patient-Reported Outcomes</i>
PTI	Purpura Trombocitopenica Idiopática
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SBP	Sociedade Brasileira de Patologia
SIGA	Sistema de Gestão Integrada da Saúde Pública
SINAN	Sistema Nacional de Notificação de Agravos
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UDI	Uso de Drogas Injetáveis
VHC	Vírus da Hepatite C

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** - Definição de rastreamento diagnóstico de hepatite C em diferentes grupos prioritários13
- Quadro 2** - Alocação do atendimento ao paciente de acordo com as suas características clínicas14
- Quadro 3** - Correlação entre classificação METAVIR e elastografia hepática26
- Quadro 4** - Avaliação de fibrose hepática pelos cálculos APRI e FIB-4 e sua correlação com a classificação METAVIR26

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Seleção dos pacientes com sorologia reagentes para hepatite C, período janeiro de 2014 a outubro de 2016.....33
- Figura 2** - Distribuição dos 1574 pacientes de acordo com o número de comorbidades apresentadas no estudo, incluindo as comorbidades associadas ou não ao VHC e as manifestações extrahepáticas36
- Figura 3** - Distribuição das manifestações extra-hepáticas (MEH) e comorbidades associadas e não associadas ao VHC, entre os 1574 pacientes do estudo.....37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características epidemiológicas e clínicas da população do estudo	35
Tabela 2 -	Distribuição das manifestações extra-hepáticas na população do estudo	38
Tabela 3 -	Distribuição das comorbidades associadas ao vírus da hepatite C na população do estudo	39
Tabela 4 -	Especificação das comorbidades associadas ao vírus da hepatite C por agrupamento de sistemas	40
Tabela 5 -	Distribuição das comorbidades não associadas ao vírus da hepatite C na população do estudo	42
Tabela 6 -	Especificação das comorbidades não associadas ao vírus da hepatite C por agrupamento de sistemas	43
Tabela 7 -	Descrição da fibrose avançada segundo as características avaliadas por análise bivariada.....	47
Tabela 8 -	Fatores associados à presença de fibrose hepática avançada dos pacientes do estudo, análise multivariada	50
Tabela 9 -	Descrição da complexidade clínica segundo as características avaliadas por análise bivariada.....	50
Tabela 10 -	Idade acima de 40 anos como fator associado à complexidade clínica, análise multivariada	51

RESUMO

Matos MLM. *Avaliação das características demográficas e clínicas de uma coorte de pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica em um serviço de referência no Estado de São Paulo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A hepatite C crônica tem sido considerada doença de grande impacto em saúde pública, devido às altas taxas de morbimortalidade a ela associadas assim como aos elevados custos associados às suas complicações hepáticas ou extra-hepáticas. Várias estratégias de enfrentamento dessa doença têm sido propostas, com foco na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento eficaz. As elevadas taxas de resposta virológica sustentada com os antivirais de ação direta trouxeram o conceito de potencial de eliminação do VHC pelo tratamento. **Objetivo:** descrever o perfil demográfico e clínico de uma coorte de pacientes com hepatite C crônica acompanhados em um serviço de complexidade terciária do Brasil e analisar: a prevalência de comorbidades e manifestações extra-hepáticas (MEH) a ela associadas; o grau de complexidade clínica dos casos analisados; a associação entre doença hepática avançada e algumas variáveis demográficas e clínicas; a associação entre presença de complexidade clínica e algumas variáveis selecionadas. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo observacional transversal retrospectivo, de uma coorte de pacientes com hepatite C crônica, com idade acima de 18 anos, atendidos no ambulatório de doenças infecciosas de um serviço de referência terciário do Brasil, no período de janeiro de 2014 a outubro de 2016. Os dados analisados foram obtidos por meio de um banco de dados estruturado da instituição, criado para esse fim. As variáveis demográficas e epidemiológicas analisadas foram idade, etnia, gênero, mecanismos de exposição e hábitos de vida. As variáveis clínicas analisadas foram genótipo e grau de fibrose hepática. As MEH, as comorbidades e algumas coinfeções também foram analisadas. A complexidade dos pacientes foi definida pela presença de pelo menos uma das seguintes condições: Presença de fibrose hepática avançada (Metavir F3 ou F4); diagnóstico de hepatocarcinoma (HCC); presença de 3 ou mais comorbidades associadas ou não ao VHC e/ou MEH. As características qualitativas foram descritas por meio do uso de frequências absolutas e relativas e as idades e número de comorbidades foram descritas por meio do uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo). As MEH e as comorbidades associadas e não associadas ao VHC que se apresentaram com frequência acima de 1% na análise descritiva foram incluídas na análise bivariada. Foi investigada a existência de associação com fibrose hepática avançada e complexidade clínica por meio do uso de testes qui-quadrado ou testes exatos (teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhanças). Foram

estimados modelos de regressão logística múltipla com método de seleção *stepwise backward* para fibrose avançada e complexidade, selecionando-se as variáveis que nos testes bivariados apresentaram níveis de significância inferiores a 0,20 ($p < 0,20$) mantendo-se nos modelos finais apenas as variáveis com nível de significância inferior a 0,05 ($p < 0,05$). Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS for Windows versão 22.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003.

Resultados: 1574 pacientes foram incluídos. Entre eles, 401 (25,4%) não apresentavam nenhuma comorbidade ou MEH no momento do estudo. MEH, comorbidades associadas e não associadas ao VHC foram identificadas em 123 (7,83%), 574 (36,4%) e 916 (58,2%) pacientes respectivamente. Entre as MEH destacou-se a artrite reumatóide, sendo observada em 33 casos (2,09%). Entre as comorbidades associadas ao VHC destacaram-se a síndrome metabólica ($n=161$; 10,2%), DM ($n=130$; 8,3%) e depressão ($n=147$; 9,3%). Dentre as comorbidades não associadas ao VHC destacaram-se as afecções cardiovasculares ($n=662$; 42,1%), psiquiátricas ($n=78$; 5%) e neurológicas ($n=66$; 4,2%). Apenas 674 (42,8%) pacientes foram considerados complexos. Entre estes, 22,2% e 1,8% apresentavam cirrose hepática e HCC, respectivamente. Pela análise de regressão logística, estiveram independentemente associados à presença de fibrose hepática avançada: gênero masculino ($p=0,003$), idade >40 anos ($p<0,001$), número de comorbidades ($p<0,001$) e depressão ($p=0,010$). Somente idade >40 anos esteve associada à presença de complexidade clínica por meio de análise multivariada.

Conclusões: Neste estudo, a presença de MEH e comorbidades associadas ou não ao VHC foi alta. Apesar disso, menos da metade dos pacientes foi considerada complexa. Acreditamos que as informações aqui descritas: Reforçam a necessidade de um plano de eliminação dessa doença em nível nacional, levando-se em consideração as altas taxas de RVS e a alta morbidade a ela associada no que tange às suas complicações clínicas a médio e longo prazo, na ausência de tratamento específico; Reforçam a necessidade de um delineamento das estratégias de atendimento aos pacientes com diagnóstico de hepatite C, no âmbito do SUS, levando-se em consideração as diferentes necessidades desses pacientes e seus graus de complexidade.

Descritores: Hepatite C; Complexidade; Atenção terciária à saúde.

ABSTRACT

Matos MLM. *Evaluation of demographic and clinical characteristics of a cohort of patients diagnosed with chronic hepatitis C at a referral service in the State of São Paulo* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Introduction: Chronic hepatitis C virus infection has been considered a disease of great impact on public health due to the high rates of mortality and morbidity associated with it, as well as the high costs associated with the management of its hepatic and extrahepatic complications. Several strategies to deal with this disease have been proposed focusing on prevention, early diagnosis and effective treatment. Direct-acting antivirals (DAA) modified the natural history of hepatitis C, offering the possibility of viral elimination through treatment due to their high rates of sustained virological responses. **Objectives:** Our objective was to describe the demographic and clinical profile of a cohort of patients with chronic hepatitis C treated at a tertiary center in Brazil and analyze: 1-the prevalence of comorbidities and extrahepatic manifestations (EHM) associated with the infection; 2-the degree of clinical complexity of the cases analyzed; 3-the associations between advanced liver disease and demographic and clinical variables; 4- the association between clinical complexity and additional variables. **Material and methods:** This is a retrospective, cross-sectional observational study of a cohort of patients with chronic hepatitis C, aged over 18 years, treated at a tertiary reference service of infectious disease in Brazil, between January 2014 and October 2016. Data were collected from medical records and compiled in a structured database. We analyzed demographic and epidemiological variables: age, ethnicity, gender, exposure mechanisms and lifestyle habits. The clinical variables related to HCV were genotype and degree of liver fibrosis. Extrahepatic manifestations, comorbidities and coinfections were also analyzed. Complexity was defined by one the three conditions described as follows: 1-presence of advanced liver fibrosis (Metavir score F3 or F4); 2-presence of hepatocarcinoma; 3-presence of 3 or more comorbidities, whether or not directly associated with HCV and/or extrahepatic manifestations. We initially conducted an analysis of the frequency distribution for each selected variable. The qualitative characteristics of the patients were described using absolute and relative frequencies and the age and number of comorbidities were described using summary measures (mean, standard deviation, median, minimum and maximum). Extrahepatic manifestations and comorbidities that comprised

more than one percent of the total number of reported extrahepatic manifestations and comorbidities were included in the bivariate analysis. The association between advanced liver fibrosis and clinical complexity was studied through chi-square tests or exact tests (Fisher's exact tests or likelihood ratio test). Two tailed p-values were calculated and considered statistically significant if < 0.05 . Variables with p values less than 0.20 on bivariate analysis were selected for multivariate analysis. Multiple logistic regression analysis was performed to examine the association of variables with advanced liver disease and complexity. Statistical analyses were performed using the IBM-SPSS for Windows version 22.0 software.

Results: 1574 patients were analyzed. Among all patients, 401 (25,4%) did not have any comorbidity or extrahepatic manifestation. Extrahepatic manifestations and comorbidities either associated with or independent of HCV were found in 123 (7,83%), 574 (36,4%) and 916 (58,2%) patients, respectively. Rheumatoid arthritis was the most prevalent EHM, with 33 cases (2,09%). Metabolic syndrome, diabetes mellitus and depression were the most prevalent comorbidities associated with HCV, 161 (10,2%), 130 (8,3%) and 147 (9,3%) respectively. Cardiovascular, psychiatric and neurological conditions were the most prevalent comorbidities not associated with HCV, 662 (42,1%), 78 (5%) and 66 (4,2%), respectively. Only 674 (42.8%) patients were considered clinically complex. Among these, 22.2% had liver cirrhosis and 1.8% had hepatocarcinoma. According to multivariate analysis, male gender ($p = 0.003$), age > 40 years ($p < 0.001$), number of comorbidities ($p < 0.001$) and depression ($p = 0.010$) were independently associated with the presence of advanced liver fibrosis. Only age > 40 years was associated with the presence of clinical complexity according to multivariate analysis.

Conclusions: The presence of EHM and comorbidities associated with independent of HCV infection was high. Despite this, less than half of the patients treated, at this tertiary service were considered to be clinically complex. In conclusion, our findings reinforce: 1-the necessity of a plan of elimination of HCV at a national level taking into account the high SVR and high morbidity associated with its complications without specific treatment; 2-the need for an improved delineation of patient care strategies with HCV in SUS, considering the heterogeneity of cases and their complexity.

Descriptors: Hepatitis C; Complexity; Tertiary health care.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da hepatite C

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) está entre as doenças de maior impacto em relação à morbidade e mortalidade em todo mundo, com elevados custos no manejo de suas complicações^{1,2}. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que cerca de 71 milhões de pessoas sejam portadoras de hepatite C crônica, com aproximadamente 399.000 óbitos ao ano^{1,3}. Pacientes com hepatite C possuem um risco 37% maior de morte, principalmente atribuída às complicações da cirrose hepática ou progressão para carcinoma hepatocelular³. É considerada a principal causa de cirrose hepática e hepatocarcinoma no mundo, responsável por 400.000 óbitos em 2015⁴. Também é considerada a principal causa de transplante hepático no mundo¹. Diferentemente de outras doenças infecciosas, como HIV, malária e tuberculose, o número de óbitos decorrentes das hepatites virais tem aumentado nos últimos 15 anos⁴.

A prevalência da infecção pelo VHC varia acentuadamente entre áreas geográficas e grupos populacionais. Segundo Dusheiko e colaboradores, as regiões com maior prevalência de casos de infecção pelo VHC (> 3,5%) são a Ásia Central e Oriental, Norte da África e Oriente Médio; as com moderada prevalência (1,5 – 3,5%) se encontram na Europa Ocidental e Leste Europeu^{1,3}. As regiões de baixa prevalência (<1,5%) encontram-se no continente americano, Norte da Europa, Leste da África e Oceania. Há atualmente 7 genótipos estabelecidos, em diferentes origens geográficas do mundo, a saber: o genótipo 1 predomina nos Estados Unidos da América (EUA), Europa, Austrália e Japão. Na África, prevalecem os genótipos 1,2,4 e 5, e na Ásia, destacam-se os genótipos 3 e 6^{3,5-7}.

O vírus da hepatite C é reconhecidamente um vírus de transmissão parenteral³. A hemotransfusão foi a principal via de transmissão dessa

infecção em todo o mundo até a adoção de medidas de biossegurança, como o rastreamento sorológico do VHC nos bancos de sangue e centros de transplante de órgãos³. Nos países onde essas medidas de segurança foram implantadas, o uso de drogas injetáveis (UDI) permanece como a principal via de transmissão, especialmente na Europa e na Ásia^{1,3}. Europa, Austrália e EUA recentemente registraram aumento de casos agudos de hepatite C entre homens que fazem sexo com homens (HSH) coinfectados com o HIV, inclusive com aumento da incidência de reinfecções, atribuído à exposição sexual desprotegida. Ainda não há informações suficientes que estimem a importância dessa via de transmissão no que se refere à transmissão dessa infecção do ponto de vista global^{1,3}.

No Brasil, estima-se que haja 1.787.000 (0,9%) casos sororeagentes para VHC⁸, com 638.000 indivíduos virêmicos, com base na prevalência da doença estimada em 0,53% da população, no ano de 2016⁹. Desses, 384.284 foram notificados entre 1999 e 2019, com um dos marcadores – anti-HCV ou RNA – reagente. Com ambos marcadores reagentes, foram notificados 186.019 casos⁹. Observa-se tendência de redução da prevalência da hepatite C no Brasil com o passar do tempo, quando comparamos dados atuais com os encontrados no Inquérito Epidemiológico realizado no país entre 2004 e 2009.

A análise de distribuição dos casos virêmicos entre as diferentes regiões do país é heterogênea: as regiões Sudeste e Sul concentram 86,5% dos casos notificados de hepatite C no Brasil, sendo a região Sudeste responsável por 60% dos casos⁹. Esse número expressivo de casos nas regiões Sudeste e Sul pode ser devido à subnotificação de casos nas regiões Norte e Nordeste. De acordo com o Sistema Nacional de Notificação de Agravos (SINAN), há uma tendência de equidade entre os gêneros, com predomínio ainda no sexo masculino, 58% dos casos⁹. A faixa etária acima de 60 anos foi a mais prevalente. Mas em 2019 houve maior notificação dos casos entre 55 e 59 anos. A raça/cor prevalente é a de brancos, 56,1% das notificações¹⁰. As principais fontes de transmissão do VHC notificadas em todo o período foram: uso de drogas (12,1%), hemotransfusão (10,3%) e

relação sexual (8,9%)¹⁰. Em 2019, a proporção de infecções por via sexual (9,2%) foi superior ao percentual de infecções relacionadas ao uso de drogas (7,1%), e a proporção de infecções por via transfusional foi de 5,1%. Em 2019, 68,1% dessa informação foi ignorada no preenchimento do documento.

1.2 O vírus da hepatite C e história natural da infecção

O vírus da hepatite C é um vírus RNA, pertencente ao gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviviridae*, sendo classificado em sete genótipos e em mais de 80 subtipos^{3,11,12}. Antes denominado vírus da hepatite *não A-não B*, o vírus da hepatite C foi identificado em 1989 por Choo e colaboradores¹².

A história natural da infecção pelo VHC é marcada pela evolução silenciosa: apenas cerca de 20% das infecções agudas são sintomáticas³. Oitenta por cento cronificam silenciosamente e, na maioria das vezes, a doença é diagnosticada décadas depois da infecção estabelecida³. Nessa fase, as manifestações podem ser atribuídas à agressão hepatocelular, com evolução para cirrose hepática, hepatocarcinoma (HCC) e até mesmo óbito³. Estudos indicam que a mortalidade por todas as causas do portador de VHC crônico é o dobro dos não infectados por esse vírus¹³. Coinfecções e consumo de álcool ou drogas hepatotóxicas também contribuem para a deterioração hepática³.

1.2.1 Manifestações extra-hepáticas do VHC

Além das manifestações hepáticas relacionadas ao vírus da hepatite C, muitos estudos o relacionam a diferentes manifestações extra-hepáticas^{6,13,14}. Estima-se que dois terços dos pacientes apresentem alguma manifestação extra-hepática ao longo da vida¹⁶. Estas podem representar o primeiro sinal da infecção pelo VHC em alguns pacientes¹³. Cada vez mais a

infecção crônica pelo VHC tem sido considerada uma doença sistêmica, conceito esse reforçado pela evidência de replicação desse vírus em macrófagos, linfócitos B, linfócitos T e outros tecidos extra-hepáticos¹⁷.

Algumas manifestações têm sido fortemente associadas ao VHC, com prevalência significativa nos portadores de hepatite C crônica e com dados que suportam uma forte relação causal do vírus com o desenvolvimento das mesmas. Destacam-se os distúrbios linfoproliferativos (linfoma não-Hodgkin-LNH) e as doenças e/ou manifestações de etiologia autoimune, especialmente a crioglobulinemia, e outras manifestações autoimunes, como vasculites, artralgia/mialgia, síndrome sicca, artrite reumatoide-like)^{13,14,17}. Os mecanismos envolvidos nessas manifestações podem ser atribuídos ao tropismo do VHC pelos linfócitos, especialmente pela linhagem de células B, que provoca um desequilíbrio na autorregulação entre células B e T, com consequente expressão de manifestações autoimunes¹³. Além disso, há aumento da circulação de imunocomplexos decorrentes da presença crônica do vírus, tanto no sangue quanto em tecidos extra-hepáticos, e mutações em oncogenes que podem explicar a relação entre VHC e LNH^{13,17}.

1.2.2 Comorbidades associadas ao VHC

Outras manifestações clínicas também têm sido associadas ao VHC em outros estudos, por apresentarem prevalências maiores entre portadores crônicos do VHC, quando comparados a pacientes não infectados por esse vírus¹⁴. Essas condições são denominadas comorbidades associadas ao VHC, pois parecem ter relação com a presença do vírus no organismo, mas sem a força de causalidade, como visto nas manifestações extra hepáticas relatadas anteriormente¹⁷. Entre elas destacam-se algumas manifestações renais¹⁷, endocrinológicas (resistência a insulina^{19,20}, diabetes mellitus tipo 2 - DM2^{19,20}, distúrbios da tireoide¹³), reumatológicas^{21,22} neuropsiquiátricas²³⁻²⁶, cardiovasculares^{27,28}, dermatológicas¹⁸, hematológicas¹⁸. Os mecanismos envolvidos na patogênese dessas comorbidades não são completamente

compreendidos¹⁸. Os estudos evidenciam que as manifestações renais podem ser decorrentes da crioglobulinemia mista¹⁸. Há maior prevalência de glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo 1 e proteinúria nos VHC+¹⁸. O mecanismo de desenvolvimento do diabetes mellitus (DM) e da resistência a insulina parece ser secundário ao efeito do VHC na regulação glicose-insulina¹⁸, que tem sido considerado fator de risco independente para DM¹⁸. A esteatose hepática também tem sido descrita como complicação da hepatite C²⁹. Estudos mostram que a liberação de produtos pró-inflamatórios (FNT, IL-6, IL-8) decorrente da presença do VHC leva à disfunção endotelial, favorecendo a inflamação, danos vasculares, com depósitos de placas de aterosclerose instáveis³⁰. A consequência desse fenômeno é o aumento de morbimortalidade de origem cardiovascular – acidentes vasculares cerebrais e infarto agudo do miocárdio³¹⁻³³. Os distúrbios neuropsiquiátricos são relatados em até 50% dos pacientes^{25,26}: disfunção cognitiva, depressão, ansiedade e fadiga são as principais condições associadas ao VHC^{25,26}. Os mecanismos que explicam a patogênese do VHC nos distúrbios neuropsiquiátricos incluem a neurotoxicidade viral, o desarranjo de vias metabólicas de células infectadas, as alterações nos circuitos de neurotransmissores e inflamação cerebral ou sistêmica^{25,26}. A depressão tem sido associada ao risco aumentado de mortalidade devido à maior prevalência de comportamentos que podem levar ao suicídio²⁶.

Ainda no grupo das manifestações extra-hepáticas, algumas neoplasias malignas são consideradas associadas ao VHC, como o hepatocarcinoma e o linfoma não-Hodgkin de células B¹⁷. Muitos estudos relacionam o VHC às neoplasias de próstata, mama, trato gastrointestinal, porém sem a força de associação descrita para as neoplasias anteriores¹⁷.

Algumas infecções têm sido encontradas com maior frequência nos portadores de cirrose hepática, como a tuberculose e infecções bacterianas potencialmente graves, como as sepses de foco pulmonar³⁴. Elas também podem ser consideradas comorbidades associadas ao VHC, inclusive com relação causal de aumento do risco de mortalidade em 4 vezes ao da população geral³⁴.

1.2.3 Comorbidades não associadas ao VHC

As demais condições clínicas que se apresentam nos portadores de hepatite C crônica e que não têm relação causal ou maior prevalência nesse grupo são denominadas no presente estudo como comorbidades não associadas ao VHC: doenças crônicas não infecciosas, doenças infecciosas ou neoplásicas.

1.3 O impacto socioeconômico da hepatite C e suas complicações

A hepatite C é uma infecção onerosa para o paciente, sua família e o sistema de saúde¹⁴. A cirrose pode levar a sérias complicações, incluindo descompensação hepática e hepatocarcinoma, com elevadas taxas de mortalidade¹⁴. Adicionalmente, as manifestações extra-hepáticas relacionadas ao VHC também impactam negativamente no custo da doença¹⁴. E finalmente, o impacto negativo na qualidade de vida do portador de hepatite C crônica (PROs – *Patient-Reported Outcomes*)¹⁴ deve ser levado em consideração. Tem-se, portanto, três situações a serem consideradas em relação ao impacto socioeconômico da hepatite C.

1.3.1 Consequências hepáticas da hepatite C crônica

Dez a 30% dos portadores de hepatite C crônica desenvolverão cirrose hepática e 1 a 5% hepatocarcinoma em 20 anos de infecção¹⁴. A probabilidade cumulativa para descompensação é de 5% ao ano, e quando o paciente descompensa, sua sobrevivência em 5 anos cai para <50%. Esse cenário faz da hepatite C a principal causa de cirrose e hepatocarcinoma do mundo, com 400.000 óbitos registrados por essas complicações no ano de 2015⁴, e uma das principais causas de transplante hepático no mundo¹⁴.

1.3.2 Consequências extra-hepáticas da hepatite C crônica

Estudos de revisão e metanálises sobre o tema encontraram que o paciente portador de hepatite C crônica possui um risco de desenvolver crioglobulinemia mista 12 vezes maior do que pacientes VHC negativos^{14,35}. Também possui um risco aumentado de 23% para desenvolver doença renal crônica e/ou insuficiência renal crônica e DM2, e 60% de risco aumentado para linfoma¹⁴. Além disso, há risco duas vezes maior de desenvolver líquen plano, síndrome de Sjogren, AR-like e depressão, com risco 8 vezes maior de *porfiria cutânea tarda*¹⁴. Em relação às doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, uma recente metanálise determinou que pacientes VHC+ possuíam probabilidade 20% maior que a população geral de desenvolvimento de doença cardiovascular, enquanto para doenças cerebrovasculares, essa probabilidade subiria para 35%¹⁴.

1.3.3 Consequências na qualidade de vida do paciente portador de hepatite C

Esse tópico é avaliado por um conceito - *Health-Related Quality of Life* – HRQL - que foca no impacto que o status da saúde tem na qualidade de vida. Questionários estruturados são utilizados e o que se encontra é que os distúrbios neuropsiquiátricos e a fadiga podem ser os responsáveis pelo impacto negativo na qualidade de vida do portador de hepatite C crônica e na sua menor produtividade laboral¹⁴.

1.3.4 O custo com a doença hepatite C crônica

O custo com a hepatite C crônica foi avaliado nos países desenvolvidos em alguns estudos¹⁴. O custo médio com a doença hepática (consultas, exames, medicamentos, tratamento das complicações hepáticas) foi

estimado em \$6,5 bilhões/ano nos EUA (média per capita de \$64.490) e Europa¹⁴. Os custos com as comorbidades extra-hepáticas associadas ao VHC também foram mensurados. Foram avaliados os custos com DM2, crioglobulinemia mista, coronariopatia, doença renal crônica e Acidente Vascular Cerebral (AVC). Nos EUA, a média foi de \$1.505 bilhões, e na Europa variou entre €22.913.784 no Reino Unido e €145.133.371 na Itália¹⁴. Estudo multicêntrico realizado no Brasil avaliou o custo per capita em uma coorte de 313 pacientes portadores de genótipo 1 e chegou ao custo per capita anual de USD 6.152.85³⁶. O custo com o medicamento representou 95,9% desse total. Doze por cento dos pacientes pararam de trabalhar devido à hepatite C³⁶. A média de idade da interrupção das atividades laborais foi de 49,7 anos, ou seja, 10 a 15 anos antes da média regular para aposentadoria³⁶.

O cenário brasileiro em relação à qualidade de atendimento em saúde é caracterizado pela heterogeneidade de suas regiões^{37,38}. Em algumas regiões essa heterogeneidade eventualmente acaba por determinar atraso no diagnóstico, no estadiamento e no tratamento da hepatite C e de suas complicações³⁸. Em consequência, o custo da hepatite C se eleva no país^{37,38}. O Brasil é o terceiro país no mundo em transplante hepático, com mais de 1700 transplantes sendo realizados anualmente³⁹. O número de transplantes hepáticos realizados no Brasil cresceu na última década, evidenciando que talvez façamos diagnóstico, estadiamento e tratamento tardiamente³⁹. Estudo brasileiro evidenciou deficiência no *screening* para HCC na maioria dos pacientes cirróticos, especialmente entre os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), o que provocou um atraso no diagnóstico precoce de HCC e a contraindicação ao transplante hepático como medida curativa⁴⁰. Essa realidade também é constatada em outros países da América Latina e em alguns países desenvolvidos⁴¹.

Pelo acima exposto, o enfrentamento da hepatite C tem sido tema de discussões nacionais e internacionais. As estratégias de manejo da hepatite C serão discutidas adiante.

1.4 Estratégias de controle e eliminação da hepatite C no Brasil e no mundo

Considerando o impacto da hepatite C no mundo, no que diz respeito à saúde da população, o aumento da detecção de casos novos e as implicações financeiras para os sistemas e serviços de saúde, em 2012, a OMS elaborou um documento intitulado “*Prevenção e controle das hepatites virais: marco para a ação mundial*”, com o intuito de estabelecer metas para a redução da transmissão, da morbimortalidade, melhoria da atenção aos portadores e redução dos custos com a doença⁴². Em consonância com as linhas estratégicas de ação e com os objetivos da OMS, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) propôs um plano semelhante de ação em relação às hepatites virais, que contemplou os mesmos objetivos da OMS⁴³.

Um importante marco na história da hepatite C ocorreu por volta de 2010, com o surgimento dos antivirais de ação direta (DAAs), que modificaram o curso e o prognóstico da doença no mundo. O tratamento, baseado em medicações orais, interferon-free, de curta duração, com maior perfil de segurança, alcançou taxas de resposta virológica sustentada (RVS) acima de 95%, mesmo em pacientes outrora considerados complexos³⁶. A ampliação do acesso ao tratamento a pacientes que possuíam contraindicações aos esquemas com interferon, como os portadores de transtornos psiquiátricos, renais crônicos, pacientes com doença hepática avançada compensada e descompensada, além dos não-respondedores aos tratamentos anteriores e dos idosos trouxe à luz a possibilidade da eliminação da doença pelo tratamento³⁶. Por essa razão, em 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou um novo documento, intitulado “*Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021: Towards Ending Viral Hepatitis*”, que estabeleceu estratégias globais para redução de novos casos em 90% e da mortalidade em 65%, até 2030⁴⁴. Alguns países, como Egito, Geórgia e Islândia se tornaram exemplos do esforço de microeliminação do VHC por meio do *screening* e tratamento em larga escala de sua população⁴. Outros locais do mundo, especialmente nas

zonas rurais e em regiões de piores condições socioeconômicas, falharam em alcançar tal sucesso⁴. As regiões com elevado consumo de drogas ilícitas injetáveis vivem as dificuldades para *screening* e tratamento dos usuários, além das elevadas taxas de reinfecção pela contínua exposição⁴. Mesmo com todos os esforços, estima-se que 80% das infecções crônicas pelo VHC não estejam diagnosticadas no mundo⁴. Em 2020, as metas da OMS foram discutidas entre especialistas, pois foram observadas dificuldades em se padronizar estratégias mundiais em cenários muito heterogêneos dos países que se propuseram a atingi-las⁴⁵. Além disso, a pandemia de covid19 deslocou recursos humanos e financeiros para seu manejo, o que pode ter comprometido o foco nos objetivos de eliminação mundial da hepatite C. O objetivo foi simplificar as metas e torná-las mais executáveis e comparáveis: redução de novos casos de VHC crônico para ≤ 5 por 100.000; redução da prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) entre os menores de 1 ano de idade para $\leq 0,1\%$; redução da mortalidade por VHC e HBV crônicos para ≤ 5 por 100.000; evidenciar a queda ano a ano de novos casos de hepatocarcinoma relacionados a VHC e HBV crônicos⁴⁵.

É importante assinalar que, de forma geral, não há um padrão-ouro para as estratégias de manejo da hepatite C⁴⁶. Globalmente não existe um consenso absoluto sobre a estratégia de melhor custo-benefício⁴⁶. Esta deve ser contextualizada de acordo com as condições do país em questão⁴⁶. O Brasil é um dos poucos países no mundo onde o tratamento é oferecido integralmente, de forma universal e gratuita por meio de um sistema público, o Sistema Único de Saúde (SUS).

Nesse contexto, o Brasil, que tem desenvolvido, desde o início dos anos 2000, um olhar cuidadoso em relação a seus serviços de saúde, avaliando disponibilidade de recursos, potencialidades, limitações e singularidades do cenário brasileiro para produzir conhecimentos que subsidiem a tomada de decisões e de intervenções assertivas em relação à hepatite C crônica, atualizou suas diretrizes de enfrentamento da hepatite C⁴⁷. Inicialmente, por meio da atualização dos seus Protocolos Clínicos de

Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT), estabeleceu a universalização do tratamento a todos os pacientes infectados aguda ou cronicamente por esse vírus e a incorporação gradual de diferentes DAAs. Além disso, em 2018, o Ministério da Saúde (MS), alinhado à política da OMS para eliminação da hepatite C até 2030, por meio do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (DIAHV/SVS/MS) - atualmente denominado Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis - publicou o documento *“Plano para Eliminação da Hepatite C no Brasil”*. O objetivo geral desse documento se concentra em ampliar o acesso, a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da hepatite C, envolvendo as três esferas de governo, no sentido de se reduzir novas infecções e a mortalidade a elas associada⁴⁷.

De acordo com este documento, dentre os 657.000 pacientes com hepatite C crônica (virêmicos), estima-se, que apenas 104.240 indivíduos tenham tido acesso ao diagnóstico até 2017^{7,47}. Os demais 552.760 portadores de VHC necessitariam ainda ser localizados e encaminhados para tratamento e seguimento⁴⁷. Este documento define algumas estratégias de ação necessárias para que se atinja a meta de eliminação da hepatite C até 2030, conforme preconizado pela OMS^{7,47}. Esta estratégia de ação se baseia em três pilares: Diagnóstico, Seguimento e Tratamento.

De forma resumida, esse documento faz as seguintes recomendações em relação a essas áreas de ação:

Diagnóstico – Recomenda identificar, idealmente de forma precoce, os indivíduos portadores de hepatite C. É proposto que se desenvolvam ações de comunicação e educação em saúde que estimulem o diagnóstico da hepatite C na população acima de 40 anos de idade e grupos prioritários, com prevalência estimada de 5 vezes acima à da população geral, de acordo com dados da literatura^{7,47}.

Esses grupos prioritários foram divididos em dois grupos, com a divisão baseada na frequência de testagem diagnóstica recomendada (Quadro 1).

Quadro 1 - Definição de rastreamento diagnóstico de hepatite C em diferentes grupos prioritários

<p>GRUPO 1</p> <p>Recomendação: testagem semestral</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pessoas vivendo com HIV/aids • Pessoas em PrEP • População privada de liberdade • Pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou com múltiplas ISTs • Pessoas transexuais • Gays e HSH • Profissionais do sexo • Usuários de álcool e drogas ilícitas • Pessoas em hemodiálise
<p>GRUPO 2</p> <p>Recomendação: testagem pelo menos uma vez na vida</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pessoas a partir de 40 anos • Pessoas com DM, antecedentes psiquiátricos, de hepatopatias sem diagnóstico, de doença renal crônica ou imunodepressão • Antecedente de hemotransfusão ou transplante de órgãos antes de 1992 • Antecedente de tatuagens ou piercing • Antecedente de exposição a material biológico • Antecedente de uso de álcool e drogas • Contactante íntimo de portadores de hepatite C • Crianças nascidas de mães VHC+

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano para eliminação da hepatite C no Brasil. Brasília (DF); 2018.

Seguimento – Recomenda realizar o encaminhamento adequado dos pacientes de acordo com sua complexidade para os serviços de saúde, onde serão acompanhados e tratados.

É proposto que se construa a cascata de cuidados (linha de atendimento) para as hepatites virais. É proposto que se atue na prevenção, por meio de treinamentos de equipe, no mapeamento de serviços que contemplem os grupos prioritários, e na disponibilização de insumos para

diagnóstico e encaminhamento dos casos para as unidades de atendimento especializado, de acordo com a gravidade do paciente (Quadro 2).

Quadro 2 - Alocação do atendimento ao paciente de acordo com as suas características clínicas

Categoria de pacientes	Tipo de orientação	Local de atendimento	Profissional
Paciente clinicamente bem e estável (F0-F3)	Aconselhamento, início de tratamento e acompanhamento	Atenção primária ou local de diagnóstico	Generalista ou infectologista ou hepatologista
Doença avançada, comorbidades, HCC, falhados a DAA	Cuidado especializado e específico	Unidades de atendimento secundário ou terciário	Infectologista ou hepatologista
Coinfecção HIV, hemodiálise, pacientes com doença mental	Cuidado especializado e específico	Unidades de atendimento especializadas	Médico especialista

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano Para Eliminação da Hepatite C no Brasil. Brasília (DF); 2018.

Tratamento – Recomenda planejar e organizar o acesso aos medicamentos. É proposto que se faça a prospecção do número de tratamentos anuais até 2030 para se atingir às metas da OMS, por meio do modelo matemático apresentado no documento. É também proposta atualização frequente dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de hepatite C⁴⁸, e dos processos de negociação de compra⁴⁹ e/ou produção nacional dos medicamentos, para a aquisição de drogas mais custo-efetivas⁵⁰.

Após período de desabastecimento das medicações para tratamento da hepatite C, compreendido entre os anos de 2017 e 2019, o Brasil retomou o tratamento com os novos antivirais de ação direta, assegurando a possibilidade de se alcançar a meta de eliminação da hepatite C até 2.030. Em 2019, chegamos próximos à meta anual de 40.000 tratamentos/ano⁵¹. Entretanto, a partir de 2020, com a pandemia de COVID19, os esforços e investimentos se voltaram ao combate dessa infecção, que assolou e ainda

assola o país e o mundo: em março de 2020, por meio do ofício Circular nº 14/20207, o Ministério da Saúde autorizou o compartilhamento dos equipamentos da Rede Nacional de Carga Viral do HIV e hepatites virais para rotina de SARS-CoV2⁵¹. Em dezembro de 2020, por meio da Nota Informativa 22/20209, o MS determinou a suspensão da coleta dos exames de genotipagem para VHC⁵¹. Apesar dos efeitos negativos da pandemia de COVID-19 - que afetaram diretamente o diagnóstico e tratamento de VHC no Brasil - o ano também foi marcado por um grande avanço na assistência aos pacientes de hepatites virais. A Portaria nº 1537/MS, de 12 de junho de 2020, incluiu o tratamento dos pacientes com hepatites virais como atribuição da Atenção Primária à Saúde, que será responsável pelo tratamento dos pacientes com VHC. Com isso, os medicamentos destinados ao tratamento de VHC foram incluídos no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. Ou seja, a aquisição dos medicamentos e sua distribuição continuam sendo atribuição do nível federal, porém a dispensação passa a ser responsabilidade do programa em parceria com as Secretarias Estaduais de Saúde⁵¹. A efetivação desse plano foi iniciada em abril de 2021.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Conforme o acima exposto, o enfrentamento da epidemia pelo VHC em nosso país exige modificações e adequações na linha de atendimento a esses pacientes. De forma geral, o *“Plano para Eliminação da Hepatite C no Brasil”* propõe, de forma clara as principais linhas de ação a serem seguidas. No entanto, não esgota o assunto e nem define de forma clara, no que se refere a linhas de atendimento a esses pacientes, quais pacientes deveriam ser considerados complexos e por consequência deveriam ser encaminhados preferencialmente aos serviços de atendimento terciário.

São fartos os dados em nosso país que revelam que grande parte dos pacientes com doença hepática avançada não consegue tratamento adequado^{37,40}. Muitas vezes isso ocorre pelo diagnóstico tardio dessa infecção. No entanto, a dificuldade de acesso a serviços de atenção terciária também contribui de forma expressiva para esse fato^{37,38}.

O ambulatório de Hepatites Virais da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) atende a pacientes com diagnóstico de hepatite C desde o final da década de 1980. Possui ampla experiência no manejo dos portadores de hepatite C e suas complicações.

O HC-FMUSP é um hospital que conta com 2.400 leitos, distribuídos em 8 institutos especializados e 2 hospitais auxiliares. Na área assistencial atua atendendo em nível terciário de complexidade e na reabilitação de sequelas após tratamento de doenças⁵².

Acreditamos que as informações derivadas de uma grande coorte de pacientes, como a atendida na Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, possam refletir de alguma forma, as características de atendimento de outras unidades terciárias no nosso meio.

Essas informações podem ser relevantes à medida que poderiam auxiliar no delineamento de estratégias de atendimento mais adequadas às necessidades da população do SUS como um todo, levando em consideração não só a doença hepática provocada pelo VHC como também todas as manifestações extra-hepáticas relacionadas a ela.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever e analisar as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de hepatite C, atendidos no ambulatório de hepatites virais de um serviço de referência.

3.2 Objetivos específicos

- a. Descrever a prevalência das manifestações extra-hepáticas (MEH) ou comorbidades desses pacientes;
- b. Descrever o grau de complexidade desses pacientes;
- c. Analisar a associação entre doença hepática avançada e algumas variáveis selecionadas;
- d. Analisar a associação entre presença de complexidade clínica e algumas variáveis selecionadas.

4 METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal retrospectivo, desenvolvido a partir da análise de uma coorte de pacientes portadores de hepatite C acompanhados no serviço de moléstias infecciosas de um hospital de complexidade terciária.

4.2 População de referência

A população do estudo foi composta por pacientes matriculados e regularmente atendidos na Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP, no período compreendido entre janeiro de 2014 e outubro de 2016.

4.3 Seleção de pacientes

Para o presente estudo foram selecionados os pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica atendidos em todas as unidades da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP, com idade acima de 18 anos.

4.4 Período de estudo

Foram incluídos todos os pacientes atendidos no período compreendido entre janeiro de 2014 e outubro de 2016.

4.5 Instrumento de coleta de dados

Os pacientes foram inicialmente identificados a partir de listagem fornecida pelo serviço de Estatística da Divisão de Arquivo Médico do HC-FMUSP. Aqueles atendidos na Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP no período de estudo foram incluídos. As informações foram coletadas a partir dos prontuários dos pacientes.

A revisão de prontuários dos pacientes identificados foi realizada por 6 médicos infectologistas da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP.

Os dados foram coletados seguindo-se um questionário específico (Anexo A), com informações relativas ao paciente e sua condição clínica.

Todas as informações obtidas a partir deste questionário foram transferidas para um banco de dados estruturado específico, criado exclusivamente para armazenamento desses dados.

Para esse banco de dados, utilizou-se o sistema *Modular Research System* (MRS). O MRS utiliza o banco de dados Postgre SQL, web server Apache, framework Ruby on Rails, ETL Pentaho e sistema operacional Ubuntu Server. O MRS é instalado em um servidor *na nuvem* e com isso um ou vários usuários podem ter acesso a ele, simultaneamente.

Este sistema permitia também rastrear e controlar as várias etapas das atividades de campo, durante o levantamento de dados. Tal característica permitiu corrigir em tempo hábil eventuais erros que ocorreram durante o processo de coleta de informações (inconsistências no preenchimento de dados, repetição de revisão de prontuários etc.). Ao final do levantamento dos dados, foi possível ainda, por meio desse sistema, analisar todas as informações inseridas no banco de dados.

4.6 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com diagnóstico de hepatite C atendidos na Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP entre janeiro de 2014 e outubro de 2016, com idade acima de 18 anos. O diagnóstico da hepatite C foi baseado em métodos sorológicos e em técnicas de biologia molecular.

Anticorpos anti-HCV foram pesquisados por meio da utilização de um *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ORTHO HCV 3.0, Biolab-Mérieux S/A, Rio de Janeiro, Brazil). O exame de PCR em tempo real (*real-time polymerase chain reaction*) detectou HCV-RNA por meio de kits comercialmente disponíveis no Hospital (Cobas AmpliPrep/CobasTaqMan HCV test, version 2.0; Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA e, mais recentemente, *Abbott Real Time HCV*).

4.7 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes não virêmicos por clareamento espontâneo, à época da inclusão no estudo. Clareamento espontâneo é definido pela identificação da presença do anticorpo para o VHC em níveis séricos, pela técnica de sorologia anti-HCV, associada a resultados não detectáveis de PCR, na ausência de tratamento prévio³. Portadores da coinfeção VHC/HIV também foram excluídos.

Pacientes sem informações referentes à genotipagem do VHC ou ao grau de fibrose hepática também foram excluídos do estudo.

4.8 Variáveis analisadas a partir do banco de dados

Foram avaliadas diferentes variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas, a saber:

4.8.1 Variáveis demográficas e epidemiológicas

- Idade, sexo, etnia;
- Mecanismos prováveis de exposição ao vírus da hepatite C:
 - Antecedente de hemotransusão;
 - Antecedente de uso de drogas injetáveis ou inalatórias;
 - Sexual (múltiplos parceiros sexuais sem proteção);
 - Transmissão vertical;
 - Outras possíveis transmissões parenterais: Antecedente de tatuagem, acidente com material biológico, hemodiálise, acupuntura;
- Hábitos de vida: etilismo, tabagismo.

4.8.2 Variáveis clínicas e laboratoriais

4.8.2.1 Estágio da fibrose hepática e atividade necroinflamatória hepática

A definição de cirrose seguiu os critérios da classificação *Metavir Cooperative Study Group* na biópsia hepática ou em exames não invasivos, como a elastografia hepática guiada por ultrassonografia (elastografia transitória e ARFI - Acoustic Radiation Force Image)^{43,48}. Os pontos de corte da elastografia para classificação do estadiamento de fibrose hepática conforme a escala METAVIR foram utilizados segundo modalidade de imagem e aparelho utilizado, conforme proposto no PCDT brasileiro para hepatite C e coinfeções⁴⁸.

Quadro 3 - Correlação entre classificação METAVIR e elastografia hepática

Estágio da Fibrose Hepática pela escala METAVIR	Philips (m/seg)	SuperSonic Imagine (m/seg)	Toshiba (m/seg)	GE (m/seg)	ET KPa	Siemens (m/seg)
Fibrose ≥ 2	1,22	1,5	NA	1,66	7,1	1,34
Fibrose ≥ 3	1,49	1,7	NA	1,77	9,5	1,55
Fibrose ≥ 4	2,21	1,9	2,23	1,99	12,5	1,8

Fonte : (Castera et al. 2005; Friedrich-Rust et al. 2012; RSNA 2015)

Sinais clínicos ou de imagem (ultrassonografia/tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética de abdome e endoscopia digestiva alta) sugestivos de hipertensão portal também foram utilizados para definir a presença de cirrose hepática.

Eventualmente, na ausência destes métodos, biomarcadores – APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) e FIB4 (*Fibrosis-4*) - foram utilizados para a definição do estágio da fibrose⁴⁸.

Quadro 4 - Avaliação de fibrose hepática pelos cálculos APRI e FIB-4 e sua correlação com a classificação METAVIR

APRI (avaliação de fibrose hepática avançada)			
Resultado	< 0,5	0,5 – 1,49	$\geq 1,5$
Interpretação	Baixa probabilidade de fibrose hepática F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de fibrose hepática F3 ou F4
APRI (avaliação de cirrose hepática)			
Resultado	< 1,0	1,0 – 1,49	$\geq 2,0$
Interpretação	Baixa probabilidade de cirrose (F4)	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de cirrose (F4)
FIB-4 (avaliação de fibrose hepática avançada ou cirrose)			
Resultado	< 1,45	1,45 – 3,24	$\geq 3,25$
Interpretação	Baixa probabilidade de F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de F3 ou F4

Fonte: CTA

Em caso de discrepância entre quaisquer dos resultados de análise da fibrose hepática, quando mais de um método de avaliação de fibrose hepática era disponível, a opinião do médico assistente em relação ao estadiamento hepático e anotada em prontuário definia de forma definitiva o estadiamento hepático a ser incluído no estudo.

4.8.2.2 Genotipagem do HCV

O exame de genotipagem do VHC foi realizado por meio da técnica da *Abbott Realtime HCV Genotype*⁵³, à época do estudo.

4.8.2.3 Presença de manifestações extra-hepáticas

Foram definidas como manifestações extra-hepáticas aquelas comorbidades que evidenciam forte associação com a presença da infecção pelo VHC, assim definidas na literatura: crioglobulinemia, linfoma não-Hodgkin e fenômenos autoimunes, como artrite reumatoide, esclerodermia, gamopatia monoclonal, liquen plano, porfiria cutânea tarda, psoríase, Sicca, vasculites, purpura trombocitopenica idiopática (PTI), hepatite autoimune e proteinúria¹³⁻¹⁶.

4.8.2.4 Presença de comorbidades e coinfeções associadas ou não ao vírus da hepatite C

Neste estudo foram definidas como comorbidades associadas ao VHC, aquelas condições que, de acordo com a literatura (condições cardiovasculares, renais, neurológicas, psiquiátricas, hematológicas, reumatológicas, endocrinológicas, infecciosas ou neoplásicas¹⁷), teriam alguma associação com essa infecção e que durante o acompanhamento

atual do paciente levaram a qualquer intervenção médica/farmacológica ou até mesmo adiaram ou contraindicaram o tratamento da hepatite C, por recomendação do médico assistente responsável pelo atendimento do paciente.

Especificamente, neste estudo foram consideradas como comorbidades associadas ao VHC: depressão, esquizofrenia, transtorno de ansiedade, transtorno bipolar, coronariopatia, aterosclerose de carótidas, neuropatia periférica, demência, acidente vascular cerebral, déficit de atenção, fibromialgia, poliartrite, sarcoidose, síndrome de Sjogren, vasculites, glomerulonefrite membranosa, nefrite, hipotireoidismo, hipertireoidismo, tireoidite, DM, intolerância a glicose, prurigo, trombocitopenia e pancitopenia¹⁷.

Neste estudo, as infecções associadas ao VHC identificadas foram a tuberculose e a infecção bacteriana. De acordo com os achados da literatura, a sepse de foco pulmonar é uma das principais infecções associadas ao VHC, com elevada mortalidade nessa população. A neoplasia maligna associada ao VHC encontrada no estudo foi o hepatocarcinoma.

A presença de síndrome metabólica também foi considerada como uma comorbidade associada ao VHC¹⁷. A presença de síndrome metabólica foi estabelecida de acordo com a definição da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, que a estabelece após a identificação concomitante de três dos cinco critérios abaixo^{19,20}:

- Obesidade central - circunferência da cintura superior a 88 cm na mulher e 102 cm no homem;
- Hipertensão Arterial - pressão arterial sistólica >130 e/ou pressão arterial diastólica >85 mmHg;
- Glicemia alterada (glicemia >110 mg/dl) ou diagnóstico de Diabetes;
- Triglicerídeos >150 mg/dl;
- HDL colesterol < 40 mg/dl em homens e <50 mg/dl em mulheres.

Neste estudo, as demais afecções (gastrointestinais, respiratórias, otorrinolaringológicas, urológicas, infecciosas, neoplásicas e até mesmo cardiovasculares, endocrinológicas e outras) que, durante o acompanhamento atual do paciente, levaram a qualquer intervenção médica/farmacológica ou até mesmo adiaram ou contraindicaram o tratamento da hepatite C foram classificadas como comorbidades não associadas ao VHC.

4.8.2.5 Complexidade clínica do paciente com diagnóstico de hepatite C crônica

Neste estudo, a complexidade clínica foi definida pelos pesquisadores como:

- Presença de doença hepática avançada (Metavir score F3/F4 *e/ou* presença de manifestações clínicas ou de imagem ou de endoscopia digestiva alta sugestivas de cirrose hepática) **e/ou**
- Presença de hepatocarcinoma **e/ou**
- Presença de 3 ou mais comorbidades ou manifestações extra-hepáticas.

Para a definição do número de comorbidades/manifestações extra-hepáticas (3 ou mais comorbidades ou manifestações extra-hepáticas) indicativo de complexidade, inicialmente calculamos a faixa endêmica para o número de comorbidades/manifestações extra-hepáticas apresentadas para todos os pacientes analisados (intervalo entre p25 e p75). A faixa endêmica (o intervalo entre p25 e p75) encontrava-se entre 0 e 2. Para aumentar a especificidade para complexidade clínica, adicionamos +1 ao valor do p75, que era 2, e chegamos ao número de 3 comorbidades/manifestações extra-hepáticas como indicativo de complexidade clínica.

4.9 Análise de dados

4.9.1 Análise de frequência

As características qualitativas dos pacientes foram descritas por meio do uso de frequências absolutas e relativas, e as idades e número de comorbidades foram descritas por meio do uso de medidas de resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo).

4.9.2 Análise bivariada

As variáveis independentes deste estudo foram as comorbidades e a fibrose hepática. A variável dependente foi a complexidade clínica dos pacientes. As manifestações extra-hepáticas e as comorbidades associadas e não associadas ao VHC que se apresentaram com frequência acima de 1% na análise descritiva foram incluídas na análise bivariada. Foi investigada a existência de associação com fibrose hepática avançada e complexidade clínica por meio do uso de testes qui-quadrado ou testes exatos (teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhanças)⁵⁴. As idades e número de comorbidades foram descritos por meio do uso de medida resumo e comparadas com uso de testes t-Student e testes Mann-Whitney respectivamente⁵⁴.

4.9.3 Análise multivariada

Foram estimados os *odds ratios* (OR) não ajustados com os respectivos intervalos com 95% de confiança com uso de regressão logística simples⁵⁵ para a fibrose hepática avançada e complexidade clínica.

Foram estimados modelos de regressão logística múltipla com método de seleção *stepwise backward*⁶⁵ para fibrose avançada e complexidade, selecionando-se as variáveis que nos testes bivariados apresentaram níveis de significância inferiores a 0,20 ($p < 0,20$) mantendo-se nos modelos finais apenas as variáveis com nível de significância inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS for Windows versão 22.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4.10 Aspectos éticos

A consulta aos prontuários dos pacientes foi iniciada após aprovação do presente estudo pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP sob o protocolo número CAAE:37392414.5.0000.0068. Por se tratar de estudo que envolve apenas a análise de prontuários, foi solicitada dispensa da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

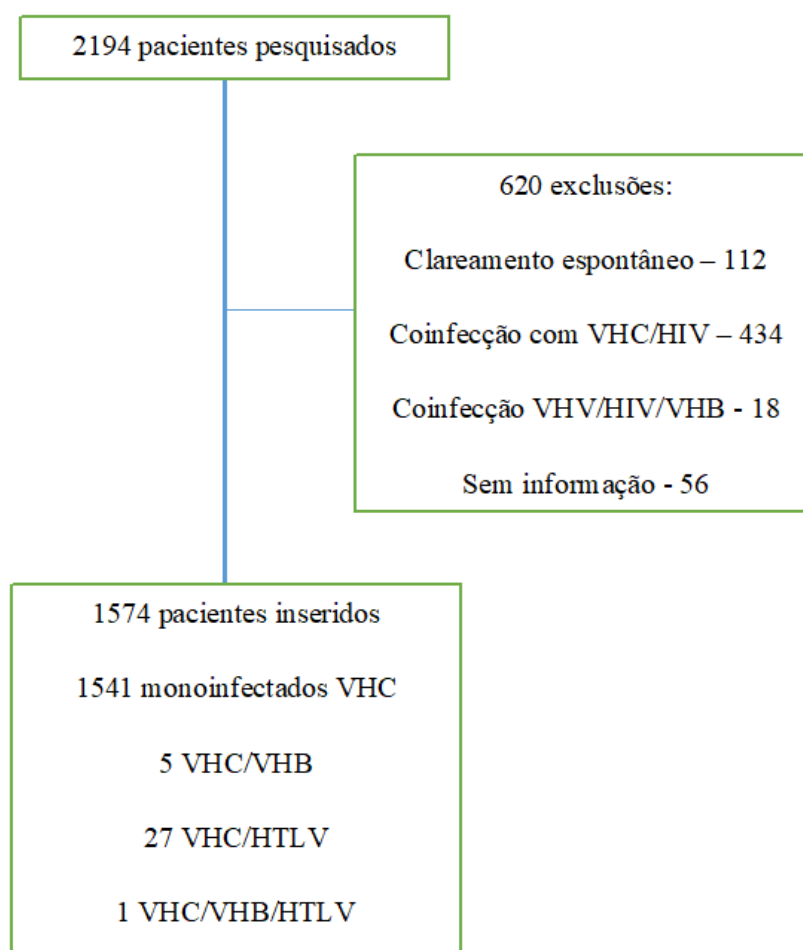
5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram identificados, no período de janeiro de 2014 a outubro de 2016, e inicialmente elegíveis ao estudo, 2.194 pacientes.

Após aplicação de critérios de inclusão e exclusão do estudo, foram finalmente incluídos 1574 pacientes e excluídos 620.

Os motivos de exclusão foram: 434 pacientes coinfectados com HIV, 18 coinfectados com HIV/HBV, 112 não virêmicos (clareamento espontâneo) e 56 pacientes com informações clínicas incompletas (Figura 1).



Fonte: HCFMUSP – Departamento de Moléstias Infecciosas

Figura 1 - Seleção dos pacientes do ambulatório de hepatite C, período janeiro de 2014 a outubro de 2016

5.1 Perfil demográfico e epidemiológico

A média de idade dos pacientes incluídos foi de 54,9±12,3 anos (variando entre 18 e 91 anos), com discreta prevalência no sexo feminino (53%) (Tabela 1). Houve predomínio da raça/cor branca (61,9%), seguida pela parda (11%) e preta (7,2%).

Dos 1574 pacientes, 765 tiveram os fatores de risco para exposição ao vírus da hepatite C identificados. A exposição parenteral foi a mais frequente (584 pacientes), com 336 casos de exposição a hemotransfusão anterior a 1993, seguida pelo uso de drogas ilícitas (112 casos). Houve 17 casos de transmissão vertical. Oitenta e dois casos tiveram procedimentos cirúrgicos/dentários/estéticos como fatores de exposição identificados. A transmissão sexual foi o mecanismo provável identificado em 82 casos, com 75 casos entre heterossexuais, 2 casos entre HSH, 2 casos entre bissexuais e 3 casos ignorados.

5.2 Características clínicas e laboratoriais

O genótipo 1(75,4%) foi o mais frequente, seguido pelo 3(19,8%), 2(3,9%), 4 e 5 (ambos 0,4%) (Tabela 1).

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação de fibrose hepática: 6,4% foram classificados como F0, 33,7% tiveram fibrose leve (F1), 25,2% apresentaram fibrose moderada (F2), 12,6% tiveram fibrose avançada (F3) e, por fim, 22,2% apresentaram cirrose hepática (Tabela 1). O hepatocarcinoma foi diagnosticado em 1,8% dos pacientes. Quinhentos e quarenta e sete pacientes (34,8%) foram considerados complexos pelo critério de fibrose avançada (somatória de F3 e F4).

O consumo ativo de álcool e tabaco foi de 8,5% e 12,6% respectivamente, de acordo com as avaliações de dados em prontuário, no momento da pesquisa.

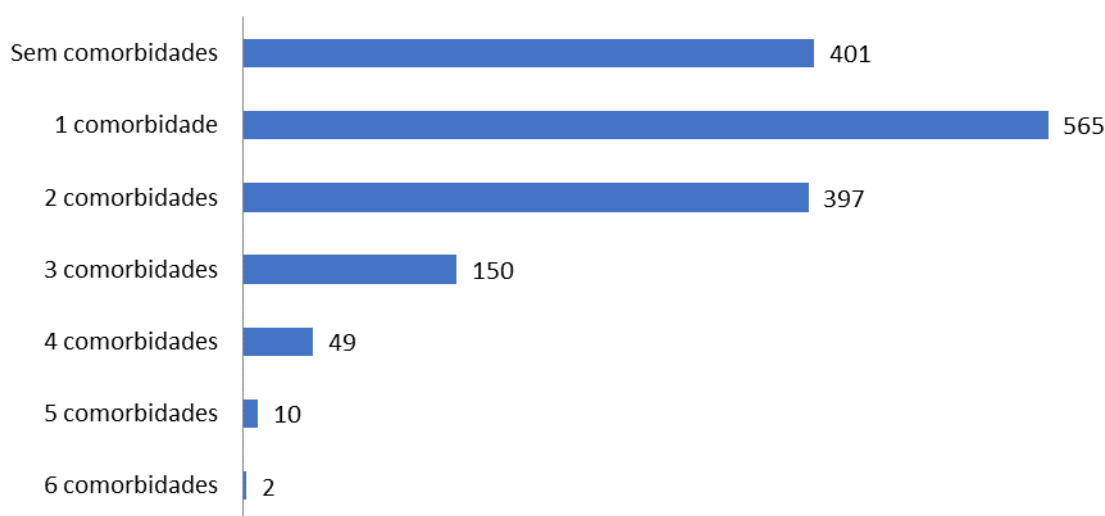
Tabela 1 - Características epidemiológicas e clínicas da população do estudo

Gênero	N 1574	%
Masculino	739	46,9
Feminino	835	53,1
Idade (em anos)		
Média	54,9	
Desvio padrão	12,27	
Mínimo	18	
Máximo	91	
≤ 40 anos	284	18
> 40 anos	1290	82
Genótipo		
1	1187	75,4
2	61	3,9
3	312	19,8
4	7	0,4
5	7	0,4
Estadiamento da fibrose		
F0	100	6,4
F1	530	33,7
F2	397	25,2
F3	198	12,6
F4	349	22,2
Hepatocarcinoma	28	1,8
Etnia		
	N	%
Amarelo	13	0,83
Branco	962	61,9
Pardo	172	10,9
Preto	114	7,2
Sem informação	313	19,9
Tabagismo		
	N	%
Presente	199	12,6
Ausente	1375	87,4
Total	1574	100
Etilismo		
	N	%
Presente	135	8,6
Ausente	1439	91,4
Total	1574	100

Fonte: HCFMUSP – Departamento de Moléstias Infecciosas

5.2.1 Comorbidades associadas e não associadas ao VHC e manifestações extra-hepáticas – visão geral

Em relação à distribuição das comorbidades, considerando as associadas ou não ao VHC e as manifestações extra-hepáticas: 401 pacientes (25,4%) não apresentavam nenhuma comorbidade no momento do estudo. A maioria dos pacientes (565 - 35,9%) apresentava pelo menos uma comorbidade. Trezentos e noventa e sete pacientes (25,2%) apresentavam 2 comorbidades concomitantemente e 211 (13,4%) apresentavam três ou mais comorbidades, preenchendo, portanto, o critério de complexidade pela somatória das comorbidades. A média do número de comorbidades foi $1,23 \pm 1,06$ e a mediana foi 1, (variando de 0 a 5). A distribuição das comorbidades está representada na Figura 2.

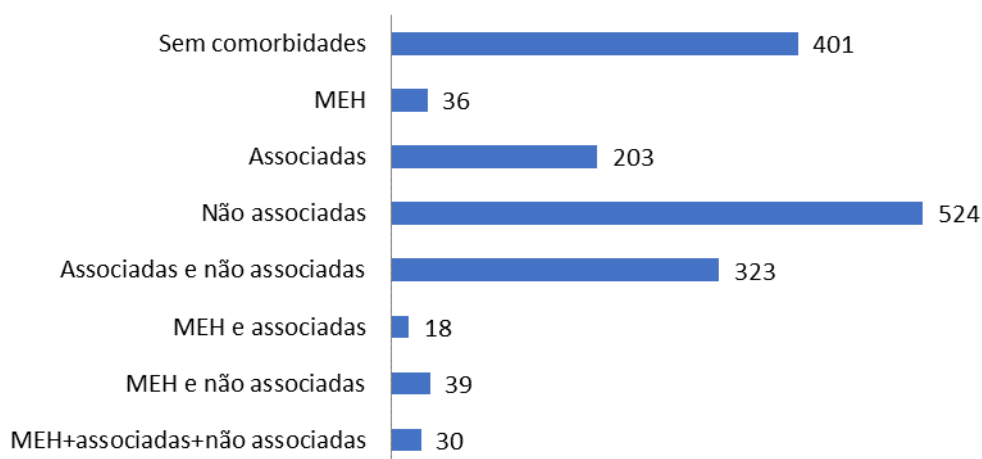


Fonte: HCFMUSP – Departamento de Moléstias Infecciosas

Figura 2 - Distribuição dos 1574 pacientes de acordo com o número de comorbidades apresentadas no estudo, incluindo as comorbidades associadas ou não ao VHC e as manifestações extrahepáticas

Como visto anteriormente, na Figura 2, vinte e cinco por cento da amostra estudada não apresentava comorbidades no momento do estudo. Dentre aqueles pacientes que apresentavam alguma comorbidade associada ou não ao VHC e/ou manifestações extra-hepáticas, pode-se observar na Figura 3, a distribuição dessas afecções nessa população: 123

apresentavam manifestações extra-hepáticas (MEH). Dentre esses 123 pacientes com MEH, 36 apresentavam alguma MEH isoladamente, ou seja, sem outra comorbidade associada. Dezoito pacientes com MEH também apresentaram alguma comorbidade associada ao VHC e 39 apresentaram MEH com alguma comorbidade não associada ao VHC. Trinta pacientes possuíam pelo menos uma comorbidade dos 3 grupos de afecções estudadas. Os pacientes com comorbidades associadas ao VHC, sem outras doenças associadas, representaram 12,89% (203 pacientes) da amostra estudada, enquanto 323 pacientes com comorbidades associadas também apresentaram comorbidades não associadas ao VHC ao mesmo tempo. A maioria dos pacientes, num total de 524, apresentou comorbidades não associadas ao VHC isoladamente (Figura 3).



Fonte: HCFMUSP – Departamento de Moléstias Infecciosas

Figura 3 - Distribuição das manifestações extra-hepáticas (MEH) e comorbidades associadas e não associadas ao VHC, entre os 1574 pacientes do estudo

5.2.1.1 Manifestações extra-hepáticas

As manifestações extra-hepáticas (MEH) foram identificadas em 123 pacientes (7,83%), sendo que um paciente apresentou duas MEH, totalizando, portanto, 124 manifestações extra-hepáticas. A artrite

reumatoide foi a mais frequente entre elas, totalizando 33 casos (2,09%), seguida de *porfiria cutânea tarda*, com 28 casos (1,77%), e da psoríase, com 19 casos (1,20%). O linfoma não-Hodgkin foi encontrado em 6 pacientes e a crioglobulinemia mista em 9 pacientes, 0,38% e 0,57% respectivamente. A Tabela 2 mostra a frequência das manifestações extra-hepáticas investigadas na população do estudo.

Tabela 2 - Distribuição das manifestações extra-hepáticas na população do estudo

Manifestações Extra-Hepáticas	Frequência	%
Artrite Reumatoide	33	2,09
Crioglobulinemia	9	0,57
Esclerodermia	3	0,19
Gamopatia Monoclonal	4	0,25
Líquen Plano	9	0,57
Porfiria Cutânea Tarda	28	1,77
Psoríase	19	1,20
SICCA	2	0,12
PTI	4	0,25
LNH	6	0,38
Hepatite Autoimune	3	0,19
Proteinúria	1	0,06
Vasculite	3	0,19
Total de MEH	124	7,87
Total de Pacientes com MHE	123	7,81
Total de Pacientes	1574	100

Fonte: HCFMUSP – Departamento de Moléstias Infecciosas

5.2.1.2 Comorbidades associadas ao VHC

Vale ressaltar que a distribuição das comorbidades apresentadas a seguir pode ser maior que o número total da população do estudo, pois um paciente pode apresentar mais de uma comorbidade ao mesmo tempo.

As comorbidades associadas ao VHC foram identificadas em 574 pacientes. As afecções endocrinológicas e as psiquiátricas foram as mais prevalentes, 14% e 11%, respectivamente. A síndrome metabólica foi identificada em 161 pacientes (10,2%), e o DM em 130 pacientes, prevalência de 8,3% da população do estudo. A depressão foi a comorbidade psiquiátrica mais encontrada, com 147 casos (9,3%). O hepatocarcinoma foi identificado em 28 pacientes. A tuberculose foi identificada em 11 indivíduos. As comorbidades associadas ao VHC estão identificadas na Tabela 3. A Tabela 4 estratifica as comorbidades associadas ao VHC por agrupamento de sistemas.

Tabela 3 - Distribuição das comorbidades associadas ao vírus da hepatite C na população do estudo

Comorbidades associadas ao VHC	Frequência	%
Psiquiátricas	173	10,99
Cardiovasculares	41	2,6
Neurológicas	23	1,5
Reumatológicas	23	1,5
Renais	2	0,1
Endocrinológicas	223	14
Síndrome metabólica	161	10,2
Dermatológicas	1	0,1
Hematológicas	3	0,2
Neoplasias	N	%
HCC	28	1,8
Infecções	N	%
Tuberculose	11	0,7
Infecções bacterianas	1	0,1
Total de comorbidades associadas ao VHC	690*	
Total de pacientes	1574	100

Fonte: HCFMUSP – Departamento de Moléstias Infecciosas

*O número de comorbidades é maior que o de pacientes porque um paciente pode ter mais de uma comorbidade.

Tabela 4 - Especificação das comorbidades associadas ao vírus da hepatite C por agrupamento de sistemas

Psiquiátricas	N	%
Depressão	147	9,3
Esquizofrenia	7	0,4
Transtorno de Ansiedade	12	0,8
Transtorno Afetivo Bipolar	7	0,4
Total	173	11
Cardiovasculares	N	%
Coronariopatia	40	2,5
Ateromatose/Estenose de Carótidas	1	0,1
Total	41	2,6
Neurológicas	N	%
Neuropatia Periférica	7	0,4
Demência	3	0,2
HSA/AVCH/AVCI	12	0,8
Déficit de Atenção	1	0,1
Total	23	1,5
Reumatológicas	N	%
Fibromialgia	15	1
Poliartrite	1	0,1
SD. Sjogren	4	0,3
Sarcoidose	3	0,2
Total	23	1,5
Renais	N	%
Glomerulonefrite Membranosa	1	0,1
Nefrite	1	0,1
Total	2	0,1
Endocrinológicas	N	%
Hipotireoidismo	85	5,4
DM	130	8,3
Intolerância a Glicose	1	0,1
Hipertireoidismo	5	0,3
Tireoidite	2	0,1
Total	223	14
Síndrome Metabólica	161	10,2

continua

conclusão

Tabela 4 - Especificação das comorbidades associadas ao vírus da hepatite C por agrupamento de sistemas

Dermatológicas	N	%
Prurido	1	0,1
Total	1	0,1
Hematológicas	N	%
Trombocitopenia	2	0,1
Pancitopenia	1	0,1
Total	3	0,2
Total de Comorbidades Associadas ao VHC	650*	
Total de Pacientes	1574	100

*O número de comorbidades é maior que o de pacientes porque um paciente pode ter mais de uma comorbidade.

5.2.1.3 Comorbidades não associadas ao VHC

Vale ressaltar que a distribuição das comorbidades apresentadas a seguir pode ser maior que o número total da população do estudo, pois um paciente pode apresentar mais de uma comorbidade ao mesmo tempo.

As comorbidades não associadas ao VHC foram identificadas em 916 pacientes. As afecções cardiovasculares, psiquiátricas e neurológicas foram as mais prevalentes (Tabela 5). As neoplasias malignas ginecológicas, incluindo as neoplasias de mama, foram as mais encontradas no grupo de neoplasias malignas não associadas ao VHC – 20 casos (1,3%). Dentre as infecções, a infecção pelo HTLV (Vírus Linfotrópico de células T Humano) foi a mais prevalente, com 28 casos (1,8%).

Tabela 5 - Distribuição das comorbidades não associadas ao vírus da hepatite C na população do estudo

Comorbidades NÃO associadas ao VHC	Frequência	%
Psiquiátricas	78	5
Cardiovasculares	662	42,1
Neurológicas	66	4,2
Reumatológicas	52	3,3
Renais	61	3,9
Endocrinológicas	46	3
Dermatológicas	27	1,7
Hematológicas	27	1,8
Respiratório	40	2,5
Gastrointestinais	38	2,4
Oftalmológicas	25	1,6
Otorrinolaringológicas	8	0,5
Urológicas	9	0,6
Neoplasias	N	%
Renal e urológico	13	0,8
Gastrointestinal	11	0,7
Respiratório	6	0,4
Ginecológico + mama	20	1,3
Pele	11	0,7
Endocrinológico	7	0,4
Hematológico	8	0,5
Neurológico	1	0,1
Não identificado	2	0,1
Infeciosas	N	%
HBV	6	0,4
HTLV	28	1,8
Chagas	8	0,5
HSV	1	0,1
Paracoccidiodomicose	1	0,1
Esquistossomose	3	0,2
Bartonelose	1	0,1
Total de comorbidades não associadas ao VHC	1.266*	
Total de pacientes	1.574	100

Fonte: HCFMUSP – Departamento de Moléstias Infeciosas

*O número de comorbidades pode ser maior que o de pacientes porque um paciente pode ter mais de uma comorbidade.

Na especificação das comorbidades não associadas ao VHC, as doenças mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (583 casos), LES (38 casos) e epilepsia (21 casos) (Tabela 6).

Tabela 6 - Especificação das comorbidades não associadas ao vírus da hepatite C por agrupamento de sistemas

Psiquiátricas	N	%
Transtorno de Personalidade	1	0,1
Transtorno Obsessivo Compulsivo	2	0,1
Síndrome do Pânico	4	0,3
Personalidade Histriônica	1	0,1
Dependência de Álcool/Drogas	10	0,6
Síndrome de Ekbon	1	0,1
Transtorno Psicótico	3	0,2
Transtorno Delirante/Delírios Paranoides	2	0,1
Distúrbio do Comportamento	1	0,1
Não tem Descrição sobre a Doença Psiquiátrica	53	3,4
Total	78	5
Cardiovasculares	N	%
Fibrilação Atrial	10	0,6
Prótese Valvar	3	0,2
Miocardiopatia Hipertrófica/Dilatada/Chagásica	9	0,6
Insuficiência Cardíaca Congestiva	19	1,2
Insuficiência Venosa Periférica	1	0,1
Valvulopatia	6	0,4
Arritmia não Caracterizada/Ventricular/Paroxística	10	0,6
HAS	583	37
Marca-passo/BAVT/Bloqueio Sino Atrial	4	0,3
Cardiopatia não Caracterizada	6	0,4
Tetralogia de Fallot	4	0,3
Trombose Venosa Profunda/Trombose Veia Mesentérica	2	0,1
Aneurisma de Artéria Oftálmica/Cerebral/ Aorta	3	0,2
Doença Hemorroidal	2	0,1
Total	662	

continua

continuação

Tabela 6 Especificação das comorbidades não associadas ao vírus da hepatite C por agrupamento de sistemas

Neurologicas	N	%
Epilepsia	21	1,3
Alzheimer	2	0,1
ELA	2	0,1
Doença de Devic	1	0,1
Doença Neurologia não Especificada	2	0,1
Doença de Parkinson	1	0,1
Hernia de Disco	11	0,7
Distrofia Facioescapular	2	0,1
Paralisia Cerebral/Paralisia Facial	3	0,2
Hidrocefalia	2	0,1
Meningioma de Coluna Vertebral	1	0,1
Neurite	3	0,2
Paraplegia	2	0,1
Síndrome das Pernas Inquietas	2	0,1
Enxaqueca	3	0,2
Deficiência Mental	3	0,2
Sequela de Neurotoxoplasmose	1	0,1
Corea de Huntington	2	0,1
Estenose Óssea do Canal Medular	1	0,1
Adenoma Hipófise	1	0,1
Total	66	4,2
Reumatológicas	N	%
LES	38	2,4
Gota	4	0,3
Febre Reumática	3	0,2
Síndrome de Raynaud	1	0,1
Tromboangeite Obliterante	1	0,1
Vasculite Churg Straus	1	0,1
Livedo Reticular	1	0,1
Doença Mista do Tecido Conjuntivo	1	0,1
Vasculite Córnea Anca Associada	1	0,1
Cirrose Biliar Primaria	1	0,1
Total	52	3,3

continua

continuação

Tabela 6 Especificação das comorbidades não associadas ao vírus da hepatite C por agrupamento de sistemas

Renais	N	%
Doença Renal Crônica	7	0,4
Cisto Renal	5	0,3
Litíase	15	1
IRC Dialítica	11	0,7
IRC Não-Dialítica	9	0,6
Nefrectomia	3	0,2
Nefropatia	2	0,1
Nefrocalcinose	1	0,1
Transplante Renal	7	0,4
Rim Único	1	0,1
Total	61	3,9
Endocrinológicas	N	%
Dislipidemia	11	0,7
Sobrepeso/Obesidade	17	1,1
Paratireoidectomia	1	0,1
Hiperparatireoidismo	3	0,2
Nódulos Tireoidianos	7	0,4
Bócio Multinodular	4	0,3
Tireoidectomia	1	0,1
Nódulo Adrenal	1	0,1
Hormonioterapia	1	0,1
Total	46	3
Dermatológicas	N	%
Acne	1	0,1
Dermatites/Atopias/Alergias	6	0,4
Alopecia	1	0,1
Vitiligo	8	0,5
Infecções	5	0,3
Eritema Polimorfo	1	0,1
Pênfigo	4	0,3
Neoplasia Benigna	1	0,1
Total	27	1,7

continua

conclusão

Tabela 6 Especificação das comorbidades não associadas ao vírus da hepatite C por agrupamento de sistemas

Hematológicas	N	%
Agamaglobulinemia	1	0,1
Hemocromatose	4	0,3
Anemia	6	0,4
Gamopatia Policlonal	1	0,1
Hemossiderose	5	0,3
Deficiência Hereditária	3	0,2
Imunodeficiência Primária	2	0,1
Hemofilia	1	0,1
Esplenomegalia	1	0,1
Doença Autoimune	1	0,1
Neutropenia	2	0,1
Total	27	1,8
Total de Comorbidades não Associadas ao VHC	1.019*	
Total de Pacientes	1574	100

*O número de comorbidades pode ser maior que o de pacientes porque um paciente pode ter mais de uma comorbidade.

5.2.2 Complexidade

Levando-se em consideração os critérios utilizados para a definição de complexidade neste estudo e especificados na metodologia, 674 pacientes (42,8%) apresentavam critérios F3-F4-HCC e/ou 3 ou + comorbidades e foram, portanto, classificados como complexos.

A Tabela 7 detalha a associação entre doença hepática avançada e algumas variáveis clínicas, de acordo com análise bivariada. De acordo com este tipo de análise, a doença hepática avançada esteve independentemente associada a idade acima de 40 anos ($p < 0,001$), gênero masculino ($p = 0,010$), genótipo ($p = 0,142$), comorbidades associadas ao VHC ($p < 0,001$), comorbidades não associadas ao VHC ($p = 0,008$) e número de comorbidades ($P < 0,001$). As seguintes comorbidades também estiveram

associadas a doença hepática avançada, a saber: HCC ($p < 0,001$), HAS ($p = 0,072$), DM ($p = 0,002$), síndrome metabólica ($p = 0,002$), depressão ($p = 0,098$), litíase renal ($p = 0,129$) e neoplasias malignas ($p = 0,038$).

Tabela 7 - Descrição da fibrose avançada segundo as características avaliadas por análise bivariada

Variável	Fibrose avançada		OR	IC (95%)		P
	Ausente (N = 1027)	Presente (N = 547)		Inferior	Superior	
Idade (anos)			1,04	1,03	1,05	<0,001**
média ± DP	52,8 ± 12,3	58,8 ± 11,2				
mediana (mín.; máx.)	53 (18; 91)	60 (26; 83)				
Faixa etária (> 40 anos), n (%)						<0,001
≤ 40	227 (79,9)	57 (20,1)	1,00			
> 40	800 (62)	490 (38)	2,44	1,79	3,33	
Sexo, n (%)						0,010
Feminino	569 (68,1)	266 (31,9)	1,00			
Masculino	458 (62)	281 (38)	1,31	1,07	1,62	
Genótipo, n (%)						0,142#
1	795 (67)	392 (33)	1,00			
2	38 (62,3)	23 (37,7)	1,23	0,72	2,09	
3	185 (59,3)	127 (40,7)	1,39	1,08	1,80	
4	4 (57,1)	3 (42,9)	1,52	0,34	6,83	
5	5 (71,4)	2 (28,6)	0,81	0,16	4,20	
HCC, n (%)						<0,001
Não	1027 (66,4)	519 (33,6)	1,00			
Sim	0 (0)	28 (100)	&			
Com. associada a hcv, n (%)						<0,001
Não	692 (69,2)	308 (30,8)	1,00			
Sim	335 (58,4)	239 (41,6)	1,60	1,30	1,98	
Com. não associadas ao hcv, n (%)						0,008
Não	454 (69)	204 (31)	1,00			
Sim	573 (62,6)	343 (37,4)	1,33	1,08	1,65	
Manifestações extra-hepática, n (%)						0,805
Não	948 (65,3)	503 (34,7)	1,00			
Sim	79 (64,2)	44 (35,8)	1,05	0,72	1,54	

continua

continuação

Tabela 7 Descrição da fibrose avançada segundo as características avaliadas por análise bivariada

Variável	Fibrose avançada		OR	IC (95%)		P
	Ausente (N = 1027)	Presente (N = 547)		Inferior	Superior	
Tabagismo, n (%)						0,980
Não	897 (65,2)	478 (34,8)	1,00			
Sim	130 (65,3)	69 (34,7)	1,00	0,73	1,36	
Etilismo, n (%)						0,838
Não	940 (65,3)	499 (34,7)	1,00			
Sim	87 (64,4)	48 (35,6)	1,04	0,72	1,50	
HAS, n (%)						0,072
Não	663 (66,9)	328 (33,1)	1,00			
Sim	364 (62,4)	219 (37,6)	1,22	0,98	1,51	
DM, n (%)						0,002
Não	958 (66,3)	486 (33,7)	1,00			
Sim	69 (53,1)	61 (46,9)	1,74	1,21	2,50	
Síndrome Metabólica, n (%)						0,002
Não	940 (66,5)	473 (33,5)	1,00			
Sim	87 (54)	74 (46)	1,69	1,22	2,35	
HTLV, n (%)						0,363
Não	1011 (65,4)	535 (34,6)	1,00			
Sim	16 (57,1)	12 (42,9)	1,42	0,67	3,02	
Neoplasia, n (%)						0,038
Não	984 (65,8)	511 (34,2)	1,00			
Sim	43 (54,4)	36 (45,6)	1,61	1,02	2,54	
Depressão, n (%)						0,098
Não	922 (64,6)	505 (35,4)	1,00			
Sim	105 (71,4)	42 (28,6)	0,73	0,50	1,06	
Coronariopatia, n (%)						0,762
Não	1000 (65,2)	534 (34,8)	1,00			
Sim	27 (67,5)	13 (32,5)	0,90	0,46	1,76	
Insuficiência cardíaca congestiva, n (%)						0,437
Não	1013 (65,1)	542 (34,9)	1,00			
Sim	14 (73,7)	5 (26,3)	0,67	0,24	1,86	

continua

conclusão

Tabela 7 Descrição da fibrose avançada segundo as características avaliadas por análise bivariada

Variável	Fibrose avançada		OR	IC (95%)		P
	Ausente (N = 1027)	Presente (N = 547)		Inferior	Superior	
Epilepsia, n (%)						0,746
Não	1014 (65,3)	539 (34,7)	1,00			
Sim	13 (61,9)	8 (38,1)	1,16	0,48	2,81	
Lupus, n (%)						0,784
Não	1003 (65,3)	533 (34,7)	1,00			
Sim	24 (63,2)	14 (36,8)	1,10	0,56	2,14	
Fibromialgia, n (%)						0,330
Não	1019 (65,4)	540 (34,6)	1,00			
Sim	8 (53,3)	7 (46,7)	1,65	0,60	4,58	
Litíase, n (%)						0,129
Não	1020 (65,4)	539 (34,6)	1,00			
Sim	7 (46,7)	8 (53,3)	2,16	0,78	6,00	
Hipotireoidismo, n (%)						0,296
Não	976 (65,5)	513 (34,5)	1,00			
Sim	51 (60)	34 (40)	1,27	0,81	1,98	
Sobrepeso/Obesidade, n (%)						0,329
Não	1014 (65,1)	543 (34,9)	1,00			
Sim	13 (76,5)	4 (23,5)	0,58	0,19	1,77	
Número de comorbidades			1,21	1,10	1,34	<0,001£
média ± DP	1,16 ± 1,07	1,38 ± 1,04				
mediana (mín.; máx.)	1 (0; 5)	1 (0; 5)				

Fonte: HCFMUSP – Departamento de Moléstias Infecciosas

Teste qui-quadrado; *Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças;

**Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; & Não foi possível estimar; \$ Nem todos os pacientes possuem a informação.

De acordo com os resultados da análise multivariada, a presença fibrose avançada esteve associada a idade superior a 40 anos ($p < 0,001$), sexo masculino ($p = 0,003$), diagnóstico de depressão ($p = 0,010$) e número de comorbidades apresentadas ($p < 0,001$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Fatores associados à presença de fibrose hepática avançada dos pacientes do estudo, análise multivariada

Variável	OR	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
Faixa etária (> 40 anos)	2,30	1,68	3,15	<0,001
Sexo (masculino)	1,38	1,12	1,71	0,003
Depressão	0,59	0,40	0,88	0,010
Número de comorbidades	1,25	1,12	1,38	<0,001

Regressão logística múltipla com método de seleção *stepwise backward*

Para a avaliação das associações entre presença de complexidade clínica e algumas variáveis clínicas, foram levadas em consideração apenas as variáveis não incluídas na definição de complexidade clínica, a saber: idade, sexo e genótipo do vírus da hepatite C. Em análise univariada e multivariada ($p < 0,001$) somente idade superior a 40 anos esteve associada a presença de complexidade clínica (Tabelas 9 e 10).

Tabela 9 - Descrição da complexidade clínica segundo as características avaliadas por análise bivariada

Variável	Complexidade clínica		OR	IC (95%)		P
	Ausente (N = 900)	Presente (N = 674)		Inferior	Superior	
Idade (anos)			1,05	1,04	1,06	<0,001**
média ± DP	51,9 ± 12,1	58,8 ± 11,4				
mediana (mín.; máx.)	52 (18; 87)	60 (26; 91)				
Faixa etária (> 40 a), n (%)						<0,001
≤ 40	208 (73,2)	76 (26,8)	1,00			
> 40	692 (53,6)	598 (46,4)	2,37	1,78	3,14	
Sexo, n (%)						0,383
Feminino	486 (58,2)	349 (41,8)	1,00			
Masculino	414 (56)	325 (44)	1,09	0,90	1,34	
Genótipo, n (%)						0,470#
1	694 (58,5)	493 (41,5)	1,00			
2	34 (55,7)	27 (44,3)	1,12	0,67	1,88	
3	164 (52,6)	148 (47,4)	1,27	0,99	1,63	
4	4 (57,1)	3 (42,9)	1,06	0,24	4,74	
5	4 (57,1)	3 (42,9)	1,06	0,24	4,74	

Fonte: HCFMUSP – Departamento de Moléstias Infeciosas
 Teste qui-quadrado; *Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças;
 **Teste t-Student; & Não foi possível estimar.

Tabela 10 - Idade acima de 40 anos como fator associado à complexidade clínica, análise multivariada

Variável	OR	IC (95%)		P
		Inferior	Superior	
Faixa etária (> 40 anos)	1,74	1,29	2,34	<0,001

Fonte: HCFMUSP – Departamento de Moléstias Infecciosas
Regressão logística múltipla com método de seleção *stepwise backward*.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo geral descrever e analisar características epidemiológicas e clínicas de uma coorte de pacientes portadores de hepatite C crônica atendidos no “Ambulatório de Hepatites Virais” da Divisão de Moléstias Infeciosas e Parasitárias do HC-FMUSP, considerado serviço de complexidade terciária, de acordo com as diretrizes do SUS.

Também foram objetivos do estudo descrever e analisar a prevalência das manifestações extra-hepáticas (MEH) e comorbidades dessa coorte, bem como descrever a complexidade clínica desses pacientes.

Importante mencionar que à época da realização do presente estudo, iniciava-se no Brasil a introdução dos medicamentos de ação direta, e no momento da realização desse estudo e do levantamento de dados, poucos pacientes haviam recebido essa classe de medicamentos (<30).

Tivemos então a oportunidade única, de avaliar as características clínicas dessa doença, independente desse tipo de intervenção medicamentosa.

De acordo com os dados do presente estudo, a média de idade dos pacientes analisados foi 54,9±12,3 anos, com discreta prevalência do sexo feminino – 53% (Anexo B). Esse achado difere um pouco da literatura nacional e mundial, onde ainda há predomínio do sexo masculino, mesmo que essa razão entre os sexos tenha caído nos últimos anos no Brasil, passando de 2,2 em 1.999 para 1,3 em 2019⁹. A média de idade está dentro dos achados epidemiológicos do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2020⁹.

O genótipo 1 foi o mais prevalente, encontrado em 75,4% dos casos, seguido pelo genótipo 3, com 19,8%. O genótipo 2 foi encontrado em 3,9% da amostra e os genótipos 4 e 5 em 0,4% cada. A literatura corrobora esses achados no mundo ocidental^{3,5-7}.

Um terço dos pacientes apresentava fibrose hepática avançada ou cirrose, caracterizada pela classificação Metavir F3 e F4. Em centros de complexidade terciária espera-se que os casos mais graves, ou seja, que cirróticos tenham maior prevalência. Em estudo semelhante, realizado em Oman, publicado em 2017, a mesma proporção de pacientes cirróticos foi encontrada⁵⁶.

Cabe lembrar que em serviços como o nosso, muitos pacientes complexos por outras comorbidades não relacionadas à hepatite C e sim a outras especialidades médicas são encaminhados para tratar hepatite C. Isso pode ser uma das explicações para a baixa prevalência de casos com fibrose avançada/cirrose. Outro fator importante é a estruturação dos mecanismos de encaminhamento para esses serviços, que não seguem uma priorização considerando a complexidade do paciente X classificação do serviço de saúde. Na realidade, não há uma definição clara de complexidade desses pacientes, que guie as instituições reguladoras a encaminhar casos complexos para serviços terciários. Dessa maneira, casos graves podem ser erroneamente encaminhados a serviços de menor complexidade e vice-versa. Já no *Plano de Eliminação da Hepatite C*, recentemente proposto pelo Ministério da Saúde, propõem-se uma escala de hierarquização do encaminhamento dos pacientes levando-se em consideração sua complexidade clínica. Nosso estudo propõe uma definição de complexidade, que poderia eventualmente auxiliar nesse sentido, de maneira prática.

De acordo com nossos dados, por meio de análise multivariada, observamos que a presença de fibrose hepática avançada esteve associada a idade acima de 40 anos, sexo masculino e presença de comorbidades. Também a presença de complexidade clínica esteve associada a idade acima de 40 anos. Nossos dados confirmam, de forma geral, o já observado na literatura por outros autores a esse respeito. Idade acima de 40 anos aumenta o risco de exposição ao VHC, de exposição a medicações hepatotóxicas e mesmo de desenvolvimento de outras comorbidades que contribuam para a deterioração hepática³. Interessante observar que, em

nosso estudo, a presença de depressão se mostrou como fator “*protetor*” em relação ao desenvolvimento de fibrose hepática avançada. Que seja de nosso conhecimento, tal associação ainda não havia sido descrita na literatura e merece, portanto, algumas considerações. Seria plausível se supor que pacientes com quadro clínico de depressão tenderiam a buscar serviços de saúde com maior frequência do que a população não acometida por este agravo, e como consequência apresentaria maior chance de ter seu diagnóstico de doença hepática crônica identificado, de forma a permitir algum tipo de intervenção que minorasse a chance de progressão da mesma.

A literatura aponta que cerca de dois terços dos pacientes com hepatite C crônica apresentam manifestações extra-hepáticas e/ou comorbidades associadas ao VHC, muitas vezes coexistindo mais de uma comorbidade no mesmo paciente, como mostramos nas figuras 2 e 3¹⁵. Em nosso estudo, 123 pacientes (7,8%) apresentaram manifestações extra-hepáticas. A artrite reumatoide foi a mais prevalente, ocorrendo em 2,09% dos casos. Estudos que avaliaram a prevalência mundial de artrite reumatoide na população geral apontam para 460 em 100.000 habitantes, ou seja, 0,46%, de 1999 a 2019⁵⁷. Dados brasileiros apontam para a mesma prevalência em sua população estudada⁵⁸. Isso significa que encontramos uma prevalência de artrite reumatoide quase cinco vezes maior no nosso estudo quando comparado à população geral mundial e nacional^{57,58}. Em relação à *Porfiria cutânea tarda* (PCT), nosso estudo encontrou 28 casos (1,77%). A relação com a infecção pelo VHC já é bem estabelecida⁵⁹, com elevadas taxas de prevalência do VHC nos portadores de PCT, variando de 40-70% na América do Sul⁵⁹. Para psoríase, nossa terceira manifestação extra-hepática mais frequente no estudo, com uma prevalência de 1,2%, a literatura mundial aponta para 2% de prevalência, enquanto estudos nacionais encontraram uma prevalência semelhante à nossa, que variou de 1,31 a 2,5%⁶⁰. Nosso estudo identificou uma baixa prevalência de crioglobulinemia – 0,6% - quando comparado a estudos que evidenciam que 5 a 10% dos

VHC+ desenvolvem manifestações clínicas decorrentes da presença das crioglobulinas circulantes⁶¹.

Identificamos as comorbidades associadas ao VHC em 36,5% da população estudada. No nosso estudo, síndrome metabólica, depressão e DM foram as principais comorbidades associadas ao VHC, com 10,2%, 9,3% e 8,3% respectivamente. A prevalência da síndrome metabólica na população geral vem aumentando nos últimos anos, com acréscimos nas taxas de prevalência de mais de 35% entre os anos 90 e os anos 2.000⁶². Uma das razões é o aumento do número de obesos⁶². A prevalência varia, chegando nos EUA a um terço de sua população⁶². Em relação ao DM2, sabemos que o Brasil ocupa o quinto lugar do mundo em prevalência, que se encontra em torno de 8,9%, muito semelhante ao encontrado na nossa população VHC+⁶². Em relação à depressão, estudos de revisão sobre a incidência e prevalência da doença na população mundial apontam para um aumento global nos últimos anos⁶³. Estima-se que mais de 322 milhões de pessoas tenham depressão⁶³. Os estudos apontam dificuldades em analisar essa estatística de maneira objetiva e sugerem que os números devam estar subestimados⁶³. A pandemia de COVID19 tem contribuído para a piora dessa estatística, no sentido de exacerbar os sintomas de pânico e ansiedade daqueles já diagnosticados ou devido ao aumento do número de casos decorrentes do isolamento social, do medo, das perdas financeiras e pessoais⁵¹.

Outros dados que evidenciaram a relação estreita entre as manifestações extra-hepáticas e comorbidades associadas ao VHC à presença do vírus no organismo foram extraídos de publicações referentes ao impacto da RVS na era dos DAAs¹⁵. Observou-se a redução da mortalidade do paciente VHC+ por causas extra-hepáticas, a remissão da vasculite associada à crioglobulinemia, a melhora da resposta ao tratamento das doenças linfoproliferativas, a redução da resistência à insulina no seguimento dos pacientes em RVS, além de um efeito protetor na incidência de DM¹⁵.

O consumo de álcool foi evidenciado em 8,5% da amostra estudada. Como esse dado foi retirado de prontuário médico, provavelmente há uma subnotificação dessa informação. De acordo com o Boletim Epidemiológico “Tendências temporais de comportamentos de risco e proteção relacionados às doenças crônicas entre adultos: diferenças segundo sexo, 2006-2019”, de março de 2021, houve um aumento considerável do consumo de álcool na população brasileira entre 2006 e 2019, de 15,7% para 18,8%, quase dobrando entre as mulheres, nesse período⁶⁴. Essa informação reforça a impressão que tivemos sobre a subnotificação do consumo de álcool entre os participantes da pesquisa. Os 10 casos classificados como dependência de álcool/droga foram separados do etilismo na descrição da amostra, pois foram definidos assim pelo médico assistente.

Em relação à frequência de pacientes que foram classificados como complexos, apenas 42,8% preencheram critérios para complexidade, justificando sua permanência no serviço de complexidade terciária do HCFMUSP.

Importante também comentar que a partir dos resultados do presente estudo, algumas medidas internas foram tomadas, no âmbito da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias (DMIP-FMUSP). Aqueles pacientes considerados menos complexos foram redirecionados para atendimento em unidade de atendimento de nível secundário, a partir do HC-FMUSP, no intuito de poder melhor adequar a capacidade de atendimento das unidades da DMIP-FMUSP, de forma que este serviço pudesse receber casos novos que preenchessem os critérios de complexidade compatíveis com atendimento em nível terciário.

Importante também comentar que o conceito de complexidade clínica também não está completamente definido, no âmbito do SUS.

Acreditamos que as informações descritas neste trabalho possam, de alguma maneira, ser úteis no enfrentamento da hepatite C no Brasil.

A heterogeneidade da assistência médica entre as regiões do Brasil reforça a necessidade de se padronizar o manejo da hepatite C em cenário tão díspare e complexo. A cascata de cuidados pode e deve ser aplicada ao

manejo da hepatite C. Em primeiro lugar, é fundamental que se garanta acesso ao diagnóstico da hepatite C aos grupos vulneráveis a essa doença⁴⁶. Essa ação deveria ser prioritariamente desempenhada em nível do atendimento primário. O segundo passo seria a organização do fluxo de encaminhamentos utilizando-se os critérios já bem descritos no Plano de Eliminação da Hepatite C do Ministério da Saúde⁴⁶. Os serviços de atendimento primário, secundário e terciário deveriam melhorar o diálogo entre si por meio dos sistemas de regulação do SUS (SIGA, CROSS).

Seria importante comentarmos, no entanto, algumas limitações de nosso estudo.

Em primeiro lugar, trata-se de um estudo observacional, transversal, retrospectivo, e, portanto, torna-se importante ponderar sobre suas limitações. Não há grupo controle VHC negativo para compararmos os achados e analisarmos a frequência de distribuição das comorbidades e conseqüentemente a complexidade de ambos os grupos. Como a fonte de informações foi o prontuário médico, provavelmente algumas informações importantes podem não refletir a realidade, como hábitos de vida (quantificação do consumo de álcool, cigarro ou de drogas ilícitas) e exposição (parenteral, sexual, substâncias hepatotóxicas). Além disso, os pacientes com informações incompletas consideradas fundamentais para inclusão no estudo foram excluídos, com perda na amostra analisada.

E por fim, trata-se de estudo realizado em um único centro terciário do Brasil e seus achados podem não refletir o que ocorre na maioria de outros centros com as mesmas características. No entanto, avalia uma casuística bastante expressiva, talvez a maior coorte de pacientes com hepatite C crônica analisados em um serviço de complexidade terciária em nosso país, podendo dessa forma contribuir para o conhecimento do perfil dos pacientes atendidos em centros da mesma natureza.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Em resumo, nosso estudo analisou 1574 pacientes portadores de hepatite C crônica de um único centro terciário do Brasil.

Entre estes pacientes, a presença de manifestações extra-hepáticas e comorbidades associadas ou não a esse vírus foi alta. No entanto, menos da metade dos pacientes atendidos neste serviço de nível terciário, foi considerada complexa. Acreditamos que as informações aqui descritas reforçam a necessidade do delineamento e execução de um plano de eliminação dessa doença em nível nacional, levando-se em consideração as altas taxas de RVS e a alta morbidade a ela associada no que tange às suas complicações clínicas a médio e longo prazo, na ausência de tratamento específico. Além disso, acreditamos que seja fundamental um melhor delineamento da linha de atendimento aos pacientes com diagnóstico de hepatite C, no âmbito do SUS, levando-se em consideração as diferentes necessidades desses pacientes e seus graus de complexidade.

8 ANEXOS

8.1 Anexo A – Questionário aplicado

Codificação 1=sim 2=não 3=ignorado 9=não se aplica

1 - Identificação:

Matrícula: _____

Nome: _____

Telefone: _____

Data de Nascimento: ____/____/____, Idade: _____ Sexo: ()M ()F

Etnia: ()Branco ()Amarelo ()Mulato ()Negro ()Outro _____

Peso: _____Kg, Alt: _____ IMC: _____

(Os dados de peso, altura, IMC devem ser respondidos em relação à última consulta)

Data Primeira Consulta: ____/____/____ Data Última Consulta: ____/____/____

Idade: _____

2-Diagnóstico Etiológico Confirmado

HCV() HBV() Outra Hepatite() Outro Diagnóstico()

Se outro:

3 – Exposição ao HCV:

Há informação sobre mecanismo de transmissão ()

Se sim: Transmissão vertical ()

Sexual ()

homossexual ()

bissexual ()

heterossexual ()

Não se aplica ()

Parenteral ()

Uso de drogas injetáveis ilícitas ()

Uso de droga inalatória ()

Transfusão sanguínea antes de 1993 ()

Acidente com material biológico com posterior soroconversão em 6 meses ()

Hemodiálise ()

Tatuagem /Acupuntura ()

Outro () Se outro _____

4 – Genótipo HCV:

Informação disponível ()

Se disponível:

Data	1	Sub	2	Sub	3	Sub	4	Sub	5	Sub	6	Sub

5 - PCR HCV na última Consulta

Há informação sobre PCR na última consulta ()

Se sim, resultado PCR HCV última consulta:

Positivo ()

Negativo ()

Indetectável ()

6 - Estadiamento Fibrose Hepática

Há informação sobre avaliação da fibrose hepática? () Número de biópsias disponíveis ()

Se sim:

Data				
SBP	AA() A P() PP() P/L()			
Metavir	F () A()			
Elastografia				
ARFI				
APRI				
Outro Teste Não Invasivo				
Evidências Hipertensão portal	Sim () Não ()			

Calculadora APRI, clique aqui.

7-Dados Sorológicos para Hepatite B

Há informação sobre sorologia Hepatite B? ()

Data	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
AntiHBc total +							
AntiHBc IgM+							
AgHBs+							
AgHBs (valor)							
AntiHBs+							
AntiHBs (valor)							
AgHBe+							
AntiHBe+							
Data PCR VHB	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
PCR VHB Qualitativo							
PCR VHB Quantitativo (valor)							
Data Genótipo VHB	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Genótipo VHB							

8-Dados Sorológicos para Hepatite A

Há informação sobre sorologia Hepatite A ()

Data: __/__/__ Anti VHAIgM () Anti VHAIgG ()

9-Exames Imagem

Ultrassom Abdominal/ Tomografia Data	Nódulo suspeito ou incharacterístico	Hipertensão portal	Hepatopatia Crônica	Esteatose	Sem alteração
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					

6 - Tratamento do VHC

Há informação sobre tratamentos prévios? ()

Se não:

Paciente nunca desejou ser tratado ()

Paciente tem indicação de tratamento, mas o tratamento adequado não é disponível ()

De acordo com dados de prontuário paciente não tem indicação formal de tratamento ()

Não foi possível identificar motivo pelo qual o paciente não foi tratado, através da análise dos dados de prontuário ()

Não há dados no prontuário que permitam responder a essa pergunta ()

Paciente não aderente ao tratamento ou seguimento ()

Paciente tem contraindicação para tratamento com as medicações disponíveis ()

Se paciente tem contraindicação ao tratamento, identificar a contraindicação:

Não identificada no prontuário ()

Descompensação hepática prévia ()

Distúrbio psiquiátrico ()

Anemia () Plaquetopenia () Neutropenia ()

Intolerância a medicação ()

Outro () _____

Se sim:

Fez tratamento prévio com Interferon convencional? ()

Se sim: Quantas vezes foi tratado com interferon convencional? ()

**Início _____/_____/_____ Fim _____/_____/_____ (Obrigatório)

****Se paciente tratado mais de uma vez com interferon convencional considerar apenas o último tratamento**

Tipo da resposta obtida: RVS () Não respondedor () Não há informação ()

Se não respondedor:

Recidivante ()

Positivo ao final do tratamento ()

Não há informação sobre PCR ao final do tratamento ()

Houve **interrupção desse tto do HCV:** ()

Se sim, o motivo foi:

Abandono ()

Descompensação hepática ()

Evento Adverso ()

Intolerância a medicação ()

Outro () _____

Não foi possível identificar a causa da interrupção ()

Fez tratamento prévio com Peg Interferon? ()

Atualmente em tratamento ()

Se previamente ou atualmente: ()

Quantas vezes foi tratado com Peg interferon**? ()

****Se paciente tratado mais de uma vez com Peg interferon considerar apenas o último tratamento para data de início e término. Identificar os tipos de PegInterferon**

Se sim: PegIntron 2b() Pegasys 2a ()

Início ____/____/____ Fim ____/____/____ (Data fim não obrigatória)

Tipo da resposta obtida: RVS() Não respondedor() Não há informação ()

Se não respondedor:

Recidivante () Não há informação sobre PCR ao final do tratamento ()

Breakthrough() Positivo ao final do tratamento() Interrupção por regra de parada ()

Houve **interrupção desse tto do HCV** ()**Se sim, o motivo foi:**

Abandono ()

Descompensação hepática ()

Evento Adverso ()

Intolerância a medicação ()

Outro() _____

Não foi possível identificar a causa da interrupção ()

Fez tratamento prévio com IP?()

Atualmente em tratamento ()

Quantas vezes foi tratado com Telaprevir ou Boceprevir? ()

Se sim:

Telaprevir () Boceprevir ()

Início ____/____/____ Fim ____/____/____

Tipo da resposta obtida: RVS () Não respondedor ()

Se não respondedor:

Recidivante () Não há informação disponível ()

Breakthrough () Interrompido por regra de parada ()

Houve **interrupção desse tto do HCV:** ()**Se sim, o motivo foi:**

Abandono () Interrompido por regra de parada () Evento Adverso ()

Se EA:

()Anemia ()Rash ()Intolerância ()Desconforto Anal

()Quadro Psiquiátrico ()Infecção ()Descompensação Hepática

Outro() _____

Participou de algum protocolo de pesquisa clínica para tratamento da hepatite C? ()

Se sim, qual? _____

Fez tratamento prévio com sofosbuvir? ()

Atualmente em tratamento ()

Quantas vezes foi tratado com sofosbuvir? ()

Início ____/____/____ Fim ____/____/____ (Data fim não obrigatória)

Tipo da resposta obtida: RVS() Não respondedor() Não há informação ()

Se não respondedor:

Recidivante () Não há informação disponível ()

Breakthrough () Interrompido por regra de parada ()

Houve interrupção desse tto do HCV: ()

Se sim, o motivo foi:

Abandono () Interrompido por regra de parada () Evento Adverso ()

Se EA :

Anemia() Rash() Intolerância() Desconforto Anal()

Quadro Psiquiátrico() Infecção() Descompensação Hepática()

Outro () _____

Não foi possível identificar a causa da interrupção ()

Fez tratamento prévio com daclatasvir? ()

Atualmente em tratamento ()

Quantas vezes foi tratado com daclatasvir? ()

Início ____/____/____ Fim ____/____/____ (Data fim não obrigatória)

Tipo da resposta obtida: RVS () Não respondedor() Não há informação ()

Se não respondedor :

Recidivante () Não há informação disponível ()

Breakthrough () Interrompido por regra de parada ()

Houve interrupção desse tto do HCV ()

Se sim, o motivo foi:

Abandono () Interrompido por regra de parada() Evento Adverso ()

Se EA:

Anemia() Rash() Intolerância() Desconforto Anal()

Quadro Psiquiátrico() Infecção() Descompensação Hepática()

Outro () _____

Não foi possível identificar a causa da interrupção ()

Fez tratamento prévio com simeprevir? ()

Atualmente em tratamento ()

Quantas vezes foi tratado com simeprevir? ()

Início ____/____/____ Fim ____/____/____ (Data fim não obrigatória)

Tipo da resposta obtida: RVS () Não responder() Não há informação ()

Se não responder :

Recidivante () Não há informação disponível ()

Breakthrough () Interrompido por regra de parada ()

Houve interrupção desse tto do HCV: ()

Se sim, o motivo foi:

Abandono () Interrompido por regra de parada () Evento Adverso ()

Se EA:

Anemia() Rash() Intolerância() Desconforto Anal ()

Quadro Psiquiátrico() Infecção() Descompensação Hepática ()

Outro () _____

Não foi possível identificar a causa da interrupção ()

Paciente foi tratado com algum medicamento não previsto nas perguntas anteriores?

()

Se sim, Qual o medicamento utilizado? _____

Atualmente em tratamento ()

Quantas vezes foi tratado com _____? ()

Início ____/____/____ Fim ____/____/____ (Data fim não obrigatória)

Tipo da resposta obtida: RVS() Não responder() Não há informação ()

Se não responder:

Recidivante () Não há informação disponível ()

Breakthrough () Interrompido por regra de parada ()

Houve interrupção desse tto do HCV: ()

Se sim, o motivo foi:

Abandono () Interrompido por regra de parada() Evento Adverso ()

Se EA:

Anemia() Rash() Intolerância () Desconforto Anal ()

Quadro Psiquiátrico() Infecção() Descompensação Hepática ()

Outro () _____

Não foi possível identificar a causa da interrupção ()

Tratamento não identificado ou descrito no prontuário ()

7- Comorbidades:

tabagismo (*) (* Não tabagista, tabagista, ex-tabagista, não há informação)

etilismo (*) (* Não etilista, etilismo, ex-etilista, não há informação)

HAS() DM() HTLV() Síndrome metabólica ()

INSTRUCIONAL:

Definição de síndrome metabólica segundo a Sociedade Brasileira de endocrinologia e Metabologia: Segundo os critérios brasileiros, a **Síndrome Metabólica** ocorre quando estão presentes três dos cinco critérios abaixo:

- Obesidade central - circunferência da cintura superior a 88 cm na mulher e 102 cm no homem;
- Hipertensão Arterial - pressão arterial sistólica > 130 e/ou pressão arterial diastólica > 85 mmHg;
- Glicemia alterada (glicemia >110 mg/dl) ou diagnóstico de Diabetes;
- Triglicerídeos > 150 mg/dl;
- HDL colesterol < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres

Quadro psiquiátrico grave? ()

Neoplasia (). Se sim, qual? _____

Outra comorbidade (). Qual? _____

Manifestação extra-hepática (). Qual? _____

Descompensação hepática prévia? ()

Se sim:

Ascite() Encefalopatia() HDA() PBE()

8- Avaliação Laboratorial ()

IL28B: rs12979860 ()CC ()CT ()TT

IL28B: rs8090917 ()GG ()GT ()TT

9 – Avaliação MELD/CHILD

Paciente cirrótico ()

Se sim:

Os dados de prontuário permitem a avaliação de MELD na primeira consulta? ()

Os dados de prontuário permitem a avaliação de MELD na última consulta? ()

Os dados de prontuário permitem a avaliação de CHILD na primeira consulta? ()

Os dados de prontuário permitem a avaliação de CHILD na última consulta? ()

Se sim:

DATA	MELD	CHILD
Primeira consulta		
Última consulta		

Link para página web calculadora MELD

Link para página web calculadora CHILD

10- Adesão

De acordo com a análise dos dados de prontuário foi possível observar alguma evidência de não adesão ao: tratamento() seguimento() não se aplica()

Se sim:

Mais do que 3 faltas não justificadas em consultas ()

Não realização procedimentos /exames solicitados em pelo menos 3 consultas ()

Utilização inadequada da medicação em pelo menos 3 consultas ()

Período prolongado de abandono de seguimento ()

Motivo alegado:

Pessoais()

Dificuldade de compreensão das informações recebidas()

Dificuldade para remarcação consulta ()

Dificuldade para marcação ou realização exames ()

Se for esse o caso: Imagem () Laboratorial() Biópsia ()

Motivos relacionados com a relação com a equipe médica/enfermagem ()

Não foi possível identificar pelos dados do prontuário ()

8.2 Anexo B- Artigo publicado



ORIGINAL ARTICLE

Characteristics of a hepatitis C patient cohort at a specialized tertiary care facility: Identifying criteria to improve the allocation of public health resources

Maria Laura Mariano de Matos,¹ Rosário Quiroga Ferrufino,¹ Ana Catharina de Seixas Santos Nastri,¹ Fatuma Catherine Atieno Odongo,¹ Aléia Faustina Campos,¹ André Machado Luiz,¹ Gaspar Lisboa-Neto,¹ Steven S. Witkin,^{II} Maria Cássia Mendes-Correa^{I,III,*}

¹Departamento de Molestias Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, SP, BR. ^{II}Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Cornell Medicine, New York, New York (S.S.W.), USA. ^{III}Laboratório de Virologia – LIM 52, Instituto de Medicina Tropical (IMT), São Paulo, SP, BR.

Matos MLM, Ferrufino RQ, Nastri ACS, Odongo FCA, Campos AF, Luiz AM, et al. Characteristics of a hepatitis C patient cohort at a specialized tertiary care facility: Identifying criteria to improve the allocation of public health resources. *Clinics*. 2019;74:e1286

*Corresponding author. E-mail: maria.cassia@hc.fm.usp.br

OBJECTIVES: Our objective was to analyze, in a population treated for hepatitis C infection at a tertiary care treatment unit, the prevalence of comorbidities and extrahepatic manifestations, the range and degree of the clinical complexity and the associations between advanced liver disease and clinical variables.

METHODS: Medical records from chronically infected hepatitis C patients seen at a dedicated treatment facility for complex cases in the Infectious Diseases Division of Hospital das Clínicas in Brazil were analyzed. Clinical complexity was defined as the presence of one or more of the following conditions: advanced liver disease (Metavir score F3 or F4 and/or clinical manifestations or ultrasound/endoscopy findings consistent with cirrhosis) or hepatocellular carcinoma and/or 3 or more extrahepatic manifestations and/or comorbidities concomitantly.

RESULTS: Among the 1574 patients analyzed, only 41% met the definition of being clinically complex. Cirrhosis or hepatocarcinoma was identified in 22.2% and 1.8% of patients, respectively. According to multiple logistic regression analysis, male sex ($p=0.007$), age > 40 years ($p<0.001$) and the presence of metabolic syndrome ($p=0.008$) were independently associated with advanced liver disease.

CONCLUSION: The majority of patients did not meet the criteria for admittance to this specialized tertiary service, reinforcing the need to reevaluate public health policies. Enhanced utilization of existing basic and intermediate complexity units for the management of less complex hepatitis C cases could improve care and lower costs.

KEYWORDS: Hepatitis C; Complexity; Tertiary Care; Public Health; Brazil.

INTRODUCTION

Designing services with the capacity and expertise to optimally allocate resources to meet the needs of hepatitis C-infected populations requires a detailed understanding of their characteristics and healthcare needs. In 2016, the World Health Organization (WHO) adopted viral hepatitis elimination targets, aiming for a 90% reduction in new infections and a 65% reduction in mortality within the next 14 years (1). Brazil, with an estimated 670,000 hepatitis C-infected individuals (2), is one of nine countries currently on track to achieve hepatitis C elimination by 2030 (3). In 2015, the Ministry of Health concluded price negotiations with pharmaceutical companies

and gained access to affordable direct-action antivirals (4). As of 2018, the Ministry of Health is committed to providing free treatment for hepatitis C to all those infected (5).

Information derived from a reference center at a tertiary care hospital can serve as a guide to identify specific deficiencies, revise strategies to better meet the needs of infected individuals and more effectively pinpoint areas for improvements in public health interventions. The aims of this study are to describe, in a large patient population treated at a hepatitis C tertiary medical care unit in Brazil, (1) their demographic and clinical characteristics, (2) prevalence of comorbidities or extrahepatic manifestations, (3) the range and degree of clinical complexity in this population, and (4) the associations between advanced liver disease and clinical variables. Based on this information, new recommendations for improved clinical public health services are described.

MATERIAL AND METHODS

Patient population

In this retrospective study, the patients analyzed were those registered at the Hepatitis C Outpatient Clinic in the

Copyright © 2019 CLINICS – This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium or format, provided the original work is properly cited.

No potential conflict of interest was reported.

Received for publication on March 30, 2019. Accepted for publication on July 30, 2019

DOI: 10.6061/clinics/2019/e1286

Hepatitis C in a specialized facility
de Matos MLM et al.



CLINICS 2019;74:e1286

Infectious Diseases Division of Hospital das Clínicas, a tertiary care hospital in Sao Paulo, Brazil. This is an ambulatory reference center specifically for patients with complex complications of hepatitis C viral infections.

Hepatitis C-associated comorbidities were defined as any cardiovascular, renal, neurological, psychiatric, dermatological, rheumatologic or endocrinological condition associated with this infection that required clinical or pharmacological intervention from the attending physician. Additional comorbidities included conditions (gastrointestinal, pulmonary, infectious, musculoskeletal, otorhinolaryngological, urologic and alcohol consumption) not traditionally associated with HCV that could have a negative impact on the response to hepatitis C treatment or even postpone or contraindicate intervention.

Clinical complexity was thus defined as the presence of advanced liver disease (Metavir score F3/F4 and/or clinical manifestations or ultrasound/endoscopy findings consistent with cirrhosis) or hepatocarcinoma and/or 3 or more comorbidities or extrahepatic manifestations, including cryoglobulinemia, vasculitis and other autoimmune phenomena, lymphoproliferative disorders, systemic scleroderma, porphyria cutanea tarda, rheumatoid-like arthritis, lichen planus or metabolic syndrome. Metabolic syndrome was defined as proposed by the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) (6), that is as the presence of any three of the following five traits: (1) abdominal obesity, defined as a waist circumference ≥ 102 cm (40 in) in men and ≥ 88 cm (35 in) in women; (2) serum triglycerides ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or drug treatment for elevated triglycerides; (3) serum high-density lipoprotein (HDL) cholesterol < 40 mg/dL (1 mmol/L) in men and < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women or drug treatment for low HDL cholesterol; (4) blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or drug treatment for elevated blood pressure; or (5) fasting glucose ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) or drug treatment for elevated blood glucose.

The included patients were hepatitis C-infected patients treated from January 2014 to December 2016, age over 18 years and viremic at enrolment. The excluded patients were those who were negative for hepatitis C RNA (spontaneous virus clearance) and those coinfecting with HIV. Outpatient care of HIV-infected patients occurred at another outpatient unit, a specific ambulatory setting specifically for HIV-infected patients and their sexual partners.

Data collection

Clinical and laboratory data were extracted from a database routinely prepared and maintained for each patient. The variables analyzed included age, sex, HIV status, hepatitis A and B or HTLV coinfection, hepatitis C virus genotype, stage of liver fibrosis, and the presence of extrahepatic manifestations and comorbidities. All patients had undergone a percutaneous liver biopsy, except those with clinical manifestations or ultrasound/endoscopy findings consistent with cirrhosis. On histopathological analysis, structural liver injury was assessed and graded according to the Metavir classification system (7). Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection were diagnosed by standard protocols in the appropriate clinical laboratory.

This study was approved by the Ethics Committee for the Analysis of Research Projects (Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq) of the Clinics

Hospital of the Medical School of the University of São Paulo (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP) under protocol no. CAAE: 37392414.5.0000.0068, and all subjects provided informed written consent.

Statistical analysis

We initially conducted an analysis of the frequency distribution for each selected variable. Pearson's chi-square test was used to compare proportions of demographic, virological, and clinical variables among patients characterized as complex or not complex and among individuals with or without advanced liver disease. Continuous parameters were compared between groups using Student's t-test. Odds ratios (ORs) were calculated as association measures, with their respective 95% confidence intervals (95% CI). Two-tailed *p*-values were calculated and considered statistically significant if < 0.05 . Variables with *p* values less than 0.20 on bivariate analysis were selected for multivariate analysis.

Multiple logistic regression analysis was performed to examine the association of variables with advanced liver disease. Statistical analyses were performed using Stata software version 13.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

RESULTS

A total of 2,194 patients were identified in the database, and 1574 of them were included in the final study. The remaining 620 patients were excluded due to testing negative for hepatitis C RNA ($n=112$), having HIV coinfection ($n=452$) or lacking complete clinical data ($n=56$).

Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of the study population. Their mean age (standard deviation) was 54.8 (12.3) years, and a small majority were female (52.6%). HCV genotype 1 was most prevalent (75.4%), followed by genotypes 3 (19.8%), 2 (3.9%), 4 (0.4%) and 5 (0.4%). All patients underwent a liver fibrosis evaluation: 12.6% had severe fibrosis (F3), 25.2% had moderate fibrosis (F2), 33.7% had mild fibrosis (F1) and 6.4% had no evidence of fibrosis. In addition, 22.2% had cirrhosis. Hepatocarcinoma was diagnosed in 1.8% of the patients. The majority of patients (62.3%) had at least one HCV-associated comorbidity, while 41.2% had another comorbidity not typically regarded as being HCV-associated.

Among our study population, only 646 (41%) met the definition of being clinically complex. The associations between clinical complexity and demographic and clinical characteristics are shown in Table 2. The only variable associated with clinical complexity was age above 40 years ($p < 0.001$).

Table 3 details the associations between advanced liver disease and other characteristics. According to bivariate analysis, advanced liver disease was independently associated with male sex ($p=0.012$), age over 40 years ($p < 0.001$), HCV-associated comorbidities ($p=0.004$), other comorbidities ($p=0.025$) and the presence of metabolic syndrome ($p=0.001$). According to multiple logistic regression analysis, male sex ($p=0.007$), age > 40 ($p < 0.001$) and the presence of metabolic syndrome ($p=0.008$) remained independently associated with advanced liver disease (Table 4).

DISCUSSION

The present study describes the demographic and clinical characteristics of patients treated in a hepatitis C tertiary

CLINICS 2019;74:e1286

Hepatitis C in a specialized facility
de Matos MLM et al.

medical care unit in Brazil and the associations between advanced disease and clinical variables. We observed that approximately one-third of subjects had advanced liver disease, and 41% were clinically complex. Our observation that 34.8% of patients had advanced liver disease parallels a prior national investigation reporting that 28.8% of chronic hepatitis C cases in Brazil present with advanced forms of liver disease (2).

Table 1 - Demographics and clinical characteristics of the study population.

Characteristic	Value
Female sex	52.6%
Mean age (SD)	54.8 (12.3) years
Age >40 years	82.0%
HCV genotype	
1	75.4%
2	3.9%
3	19.8%
4	0.4%
5	0.4%
Liver fibrosis	
None (METAVIR F0)	6.4%
Mild (METAVIR F1)	33.7%
Moderate (METAVIR F2)	25.2%
Severe (METAVIR F3)	12.6%
Cirrhosis	22.2%
Extrahepatic manifestations ^a	8.3%
Hepatocarcinoma	1.8%
HCV-associated comorbidity ^b	62.3%
Non-HCV-associated comorbidity ^c	41.2%

A total of 1,574 HCV-infected individuals were evaluated.

^aExtrahepatic manifestations include the presence of cryoglobulinemia, vasculitis and other autoimmune phenomena, lymphoproliferative disorders, systemic sclerosis, porphyria cutanea tarda, rheumatoid-like arthritis and lichen planus.

^bHCV-associated comorbidity includes any cardiovascular, renal, neurological, psychiatric, dermatological, rheumatologic, endocrinological condition known to be associated with this infection that required clinical or pharmacological intervention from the attending physician.

^cNon-HCV-associated comorbidity includes any clinical condition (gastrointestinal, pulmonary, infectious, musculoskeletal, otorhinolaryngological and urologic) not traditionally associated with HCV that could have a negative impact on the response to hepatitis C treatment or even postpone or contraindicate intervention.

In our study, the level of complexity of the patients analyzed took into consideration the presence of comorbidities associated with hepatitis C virus and/or the presence of advanced liver disease and its complications. Following the convention of Feinstein (8), the term comorbidity refers to any distinct clinical entity that has existed or that may occur during the course of hepatitis C disease. As such, these are not limited to those classically associated with this viral infection or its treatment. It is important to mention, however, that the presence of comorbidities may not necessarily significantly impact hepatitis C clinical management. This is also true with respect to hepatitis C-associated extrahepatic manifestations. Numerous extrahepatic manifestations have been reported (9,10) that vary in severity, from clinical situations often unobserved to highly disabling conditions. However, to quantify the clinical situations of greater complexity, we included only comorbidities that resulted in a clinical or pharmacological intervention.

All extrahepatic manifestations were considered in the analysis, as detailed in the inclusion criteria. In addition, we took into account the presence of 3 or more comorbidities or extrahepatic manifestations to define clinical complexity. According to these criteria, only 41% of the population analyzed had clinical comorbidities or had advanced liver disease that justified their stay in a high-complexity hospital unit for the care of patients with hepatitis C.

The association between advanced liver disease and clinical variables was evaluated. According to multivariate analysis, advanced liver disease was independently associated with male sex, age over 40 years and the presence of metabolic syndrome. The association of age over 40 years with advanced liver disease has been extensively described previously and is confirmed by our data (6,11-13). Patients' age at the time of hepatitis C diagnosis has been shown to be a risk factor for the progression of liver fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (11-13). Additionally, the association between hepatitis C and metabolic syndrome has been evaluated previously. HCV is thought to induce metabolic alterations resulting in hypolipidemia, hepatic steatosis, insulin resistance (IR), metabolic syndrome, and diabetes. These effects may lead to clinically relevant consequences affecting both liver disease progression and response to antiviral therapy (14-16).

It is important to mention the limitations of this study. The investigation was cross-sectional and retrospective.

Table 2 - Demographic and clinical characteristics of patients according to the presence or absence of clinical complexity.

Characteristic	Complexity		OR (IC 95%)	p-value
	No N=928	Yes N=646		
Male sex	45.8%	49.7%	1.16 (0.96-1.43)	0.128
Female sex	54.2%	50.3%	NS	
Age ≤40 years	23.0%	11.0%	NS	
>40 years	77.0%	89.0%	2.43 (1.08-3.22)	<0.001
Genotype				
1	77.5%	72.4%		0.131
2	3.8%	4.0%		
3	17.9%	22.6%		
4+5	0.9%	0.9%		
Mean age, years (SD)	52.1 (12.2)	58.8 (11.3)		<0.001

Clinical complexity is defined as the presence of one or more of the following conditions: advanced liver disease (Metavir score F3 or F4 and/or clinical manifestations or ultrasound/endoscopy findings consistent with cirrhosis) or its consequences (hepatocellular carcinoma and/or portal hypertension) and/or 3 or more extrahepatic manifestations and/or comorbidities concomitantly.

**Table 3** - Demographic and clinical characteristics of patients according to the presence or absence of advanced liver disease* according to univariate analysis.

Characteristic	Complexity		OR (IC 95%)	p-value
	No N=1027	Yes N=547		
Male sex	45.1%	51.7%	1.31 (1.06-1.61)	0.012
Female sex	54.9%	48.3%	NS	
Age ≤40 years	22.2%	10.2%	NS	
>40 years	77.8%	89.8%	2.50 (1.82-3.42)	<0.001
Genotype				
1	77.3%	71.8%	NS	
2	3.7%	4.2%	NS	
3	18.1%	23.0%	NS	
4+5	0.9%	0.9%	NS	
HCV-associated comorbidity	59.8%	67.1%	1.37 (1.10-1.70)	0.004
Non-HCV-associated comorbidity	39.1%	45.0%	1.27 (1.03-1.56)	0.025
Metabolic syndrome	8.4%	13.7%	1.73 (1.25-2.41)	0.001
Extrahepatic manifestations	7.8%	9.1%	NS	

Advanced liver disease* is defined as Metavir score F3 or F4 and/or clinical manifestations or ultrasound/endoscopy findings consistent with cirrhosis.

Table 4 - Factors independently associated with advanced liver disease according to multiple logistic regression analysis.

Characteristic	OR (adjusted)	95% CI	p value
Male sex	1.34	1.08-1.65	0.007
Age >40 years	2.43	1.77-3.34	<0.001
Metabolic syndrome	1.57	1.12-2.18	0.008

Variables were obtained from a database used for patient follow-up and, therefore, may not have been complete. In addition, our study presents the findings of a single tertiary center and may possibly not be representative of other tertiary centers in Brazil or elsewhere.

Our study contained the largest cohort of patients with chronic hepatitis C analyzed in a tertiary center in Brazil, and the findings are consistent with and reinforce conclusions from prior studies. The analysis reveals that the majority of patients did not meet the criteria for admittance to this highly complex and specialized tertiary service. Many of these individuals could have been satisfactorily followed in other lower complexity health units. Thus, our data reinforces a continued need to establish more appropriate resource allocation and public health policies to more effectively manage individuals with hepatitis C infection. Health services in Brazil, as in other low- and middle-income countries, have a limited capacity to provide specialized care for all deserving conditions.

There are many competing priorities in health care, and all require adequate resources and attention. The utilization of health care providers at basic and intermediate complexity units for the diagnosis and management of hepatitis C-infected patients who are presently managed in more highly specific services could result in the improved utilization of existing resources at a lower cost. By working in collaboration, these different levels of services could more effectively advance the goals of increasing the availability of treatment and potential for the cure of hepatitis C-infected patients. We believe that the distribution and tasks attributed to each level of care should also be adjusted according to regional demand and availability. The absence of a structured cascade of care may lead to a delay in the achievement of the targets set by the Brazilian Ministry of Health for the elimination of hepatitis C.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by an unrestricted grant from Gilead Sciences.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Mendes-Correa MC and Matos MLM were responsible for the study conception and design. Matos MLM, Ferrufino RQ, Nastri ACSS, Odongo FCA, Campos AF and Luiz AM collected the data. Mendes-Correa MC, Lisboa-Neto G and Matos MLM were responsible for analyzing the results. Witkin SS, Matos MLM and Mendes-Correa MC were responsible for critical revision of the manuscript.

REFERENCES

- World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/strategy-2016-2021/ghss-hep/en/>.
- Benzaken A, Catapan E, Girade R, Razavi H, Schmelzer J, Pessoa M, et al. Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. *Journal of Hepatology*. 2018;68:S193. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(18\)30598-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(18)30598-1)
- World Hepatitis Alliance. Nine countries now on track to eliminate hepatitis C. Sao Paulo: World Hepatitis Alliance; 2017 [updated November 1st, 2017; cited April 4th, 2018]. Available from: <http://www.worldhepatitisalliance.org/news/nov-2017/nine-countries-now-track-eliminate-hepatitis-c>.
- Mesquita F, Santos ME, Benzaken A, Corrêa RG, Cattapan E, Sereno LS, et al. The Brazilian comprehensive response to hepatitis C: from strategic thinking to access to interferon-free therapy. *BMC Public Health*. 2016; 16(1):1132. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3784-4>
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite C e Co-Infecções- 2018. BrasíliaDF: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2018. Available from: <https://central3.to.gov.br/arquivo/387533/>
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93. <https://doi.org/10.1002/hep.510240201>
- Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF COMORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455-68. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8)
- Gill K, Ghazianian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatology*. 2016;62(3):415-23. <https://doi.org/10.1002/slt2072-015-9684-3>
- Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savy L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection.

CLINICS 2019;74:e1286

Hepatits C in a specialized facility
de Matos MLM et al.

- Ther Adv Infect Dis. 2016;3(1):3-14. <https://doi.org/10.1177/2049936115585942>
11. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*. 2001;34(5):730-9. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)00097-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)00097-0)
 12. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, Neal KR, Underwood JC; Trent Hepatitis C Study Group. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut*. 2004;53(3):451-5. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.021691>
 13. Oliveira AC, Bortotti AC, Nunes NN, El Bacha IA, Parise ER. Association between age at diagnosis and degree of liver injury in hepatitis C. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(5):507-11. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.04.003>
 14. Kuo YH, Tsai MC, Kee KM, Chang KC, Wang JH, Lin CY, et al. Associated Factors for Metabolic Syndrome in the Older Adults with Chronic Virus Hepatitis in the Community. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155544>
 15. Negro F. Steatosis and insulin resistance in response to treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012;19 Suppl 1:42-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01523.x>
 16. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut*. 2006;55(1):123-30. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.069757>

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. 83p.
2. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014 May;21(Suppl 1):5-33.
3. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S58-68.
4. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;18(12):2650-66.
5. 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 Nov;61(1 Suppl):S45-57. [Review]
6. Younossi ZM. Hepatitis C infection: a Systemic disease. *Clin Liver Dis.* 2017 Aug;21(3):449-53.
7. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, Almeida EC, Vivaldini S, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis.* 2019;23(3):182-90.
8. Polaris Observatory. CDA Foundation. *The authoritative resource for epidemiological data, modeling tools, training, and decision analytics to support global elimination of hepatitis B and C by 2030* [Internet]. 2020 [cited 2020 dez] Available from: <https://cdfound.org/polaris/>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. *Hepatites virais* [Internet]. 2019 [citado em dez 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2019>.
10. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis.* 1995 Feb;15(1):41-63.
11. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on. *J Gen Virol.* 2004 Nov;85(Pt 11):3173-88.

12. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr;244(4902):359-62.
13. Cacoub P, Comarmond C. Considering hepatitis C virus infection as a systemic disease. *Semin Dial*. 2019;32(2):99-107.
14. Younossi Z, Papatheodoridis G, Cacoub P, Negro F, Wedemeyer H, Henry L, et al. The comprehensive outcomes of hepatitis C virus infection: a multi-faceted chronic disease. *J Viral Hepat*. 2018;25(Suppl 3):6-14.
15. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological reponse on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Nov;67(11):2025-34.
16. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis*. 2014;46(Suppl 5):S165-73.
17. 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):415-23.
18. Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C, Rocatello D, Ferri C. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: time for reappraisal. *J Hepatol*. 2016;65(1):S82-S94.
19. Serfaty L. Metabolic manifestations of hepatitis C virus: diabetes mellitus, dyslipidemia. *Clin Liver Dis*. 2017 Aug;21(3):475-86.
20. Desbois AC, Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: a contemporary review. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar;23(9):1697-711.
21. Cacoub P, Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: a review. *J Adv Res*. 2017 Mar;8(2):89-97.
22. Cacoub P, Comarmond C, Desbois AC, Saadoun D. Rheumatologic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*. 2017 Aug;21(3):455-64.
23. Féray C. Is HCV infection a neurologic disorder? *Gastroenterology*. 2012 Mar;142(3):428-31.
24. Thames AD, Castellon SA, Singer EJ, Nagarajan R, Sarma MK, Smith J, et al. Neuroimaging abnormalities, neurocognitive function, and fatigue in patients with hepatitis C. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(1):e59.

25. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M, Zanusso G, Gajofatto A, et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: advances in 2015. *World J Gastroenterol.* 2015;21(42):11974-83.
26. Iriana S, Curry MP, Afdhal NH. Neurologic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis.* 2017 Aug;21(3):535-42.
27. Domont F, Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? *Liver Int.* 2016 May;36(5):621-7.
28. Goossens N, Negro F. Cardiovascular manifestations of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis.* 2017;21(3):465-73.
29. 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.* 2014 Jun;20(23):7089-103.
30. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrera B, Marrone A, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2014 Apr;20(13):3410-7.
31. Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1345-60.
32. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1145-60.
33. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A, et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology.* 2016;150(1):145-55.
34. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1246-56.
35. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. EHM of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1599-608.
36. Ferreira PRA, Brandão-Mello CE, Estes C, Gonçalves Júnior FL, Coelho HSM, Razavi H, et al. Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Inf Dis.* 2015;19(4):363-8.

37. Gomez EJ, Jungmann S, Lima AS. Resource allocations and disparities in the Brazilian health care system: insights from organ transplantation services. *BMC Health Serv Res*. 2018 Feb;18(1):90.
38. Mello GA, Pereira A, Uchimura LYT, Iozzi FL, Demarzo MMP, Viana ALD. A systematic review of the process of regionalization of Brazil's Unified Health System, SUS. *Cien Saude Colet*. 22(4):1291-310.
39. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Liver transplantation in Brazil. *Liver Transpl*. 2016;22(9):1254-8.
40. Signorelli IV, Goncalves PL, Goncalves LL, Ferreira LS, Mendonca AT, Franklin GL, et al. Socioeconomic disparities in access to a hepatocellular carcinoma screening program in Brazil. *Clinics*. 2016;71(7):361-4.
41. Pinero F, Poniachik J, Ridruejo E, Silva M. Hepatocellular carcinoma in Latin America: Diagnosis and treatment challenges. *World J Gastroenterol*. 2018;24(37):4224-9.
42. World Health Organization. *Prevention and control of viral hepatitis infection: framework for global action* [internet]; 2012. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/Framework/en/>.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano de enfrentamento das hepatites virais na região norte do Brasil, com enfoque na hepatite delta – fase I. Brasília (DF); 2017. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/noticia/2017/64865/audiencia_publica_-_plano_amazonico.pdf.
44. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. Genebra, Suíça; 2016. 56p.
45. Razavi H. The case for simplifying and using absolute targets for viral hepatitis elimination goals. *J Viral Hepat*. 2021;28(1):12-9.
46. Castro R, Crathorne L, Perazzo H, Silva J, Cooper C, Varley-Campbell J, et al. Cost-effectiveness of diagnostic and therapeutic interventions for chronic hepatitis C: a systematic review of model-based analyses. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Jun;18(1):53.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano para eliminação da hepatite C no Brasil. Brasília (DF); 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/plano-para-eliminacao-da-hepatite-c-no-brasil>.

48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>.
49. da Fonseca EM, Shadlen K, Bastos FI. Brazil's fight against hepatitis C-universalism, local production, and patents. *New Engl J Med*. 2019 Feb;380(7):605-7.
50. Chaves GC, Osorio-de-Castro CGS, Oliveira MA. Compras públicas de medicamentos para hepatite C no Brasil no período de 2005 a 2015. *Cienc Saúde Col*. 2017;22(8):2527-38.
51. Coutinho C, Bastos FI, Fonseca EM, Shadlen K. Nota técnica hepatite C no Brasil: panorama atual e desafios em face à pandemia de COVID-19. Fundação Getúlio Vargas, a Fundação Oswaldo Cruz e London School of Economics. 2021; Disponível em: <https://bibliotecadigital.fgv.br/dspace/bitstream/handle/10438/30238/Nota%20T%C3%A9cnica.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
52. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [Homepage on the Internet]. São Paulo: HC/FMUSP; 1997 [citado 23 jul 2019]. Disponível em: <https://www.hc.fm.usp.br/>.
53. Abbott Laboratories. Abbott RealTime HCV Genotype II; 2018. Available from: <https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/realtime-hcv-genotype-ii>.
54. Kirkwood BR, Sterne J. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2003. 513p.
55. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. Nova Jersey: John Wiley & Sons; 2000. 397p.
56. Al-Busafi SA, Al-Shuaili H, Omar H, Al-Zuhaibi H, Jeyaseelan L, Al-Naamani K. Epidemiology of chronic hepatitis C Infections at a tertiary care centre in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2017 Nov;17(4):e404-e410.
57. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021 May;41(5):863-77.

58. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria conjunta nº 16, de 05 de novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Disponível em: <https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/novembro/08/SIT E-Portaria-Conjunta-PCDT-Artrite-Reumatoide.pdf>.
59. Castiella A, Zapata E, de Juan MD, Múgica F, Barrio J, Otazua P, et al. [Porphyria cutanea tarda. An analysis of HFE gene mutations, hepatitis viruses, alcohol intake, and other risk factors in 54 patients from Guipúzcoa, Basque Country, Spain]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008 Dec;100(12):774-8.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria conjunta nº 10, de 06 de setembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/11/Portaria-Conjunta-PCDT-Psor--ase-2019.pdf>.
61. Petta S, Craxì A. Extrahepatic manifestations of chronic viral C hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Jun;49(2):347-60.
62. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020 Jul 14;12:60.
63. Moreno-Agostino D, Wu YT, Daskalopoulou C, Hasan MT, Huisman M, Prina M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021 Feb;281:235-43.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Tendências temporais de comportamentos de risco e proteção relacionados às doenças crônicas entre adultos: diferenças segundo sexo, 2006-2019.* *Bol Epidemiol.* 2021;5252(7):1-7.