



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

LUISA FOURNIER ARAUJO

*Alterações antropométricas decorrentes do tratamento de Hepatite C
crônica com interferon e ribavirina em pacientes com diferentes
estadiamentos de fibrose hepática*

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

**Botucatu
2017**

LUISA FOURNIER ARAUJO

*Alterações antropométricas decorrentes do tratamento de Hepatite C
crônica com interferon e ribavirina em pacientes com diferentes
estadiamentos de fibrose hepática*

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Araujo, Luisa Fournier.

Alterações antropométricas decorrentes do tratamento de Hepatite C crônica com interferon e ribavirina em pacientes com diferentes estadiamentos de fibrose hepática / Luisa Fournier Araujo. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Fernando Gomes Romeiro
Capes: 40503003

1. Hepatite C - Tratamento. 2. Anemia. 3. Fígado - Insuficiência. 4. Antropometria. 5. Perda de Peso.

Palavras-chave: Anemia; Antropometria; Hepatite C; Perda de peso.

Luisa Fournier Araujo

**Alterações antropométricas decorrentes do tratamento de Hepatite C
crônica com interferon e ribavirina em pacientes com diferentes
estadiamentos de fibrose hepática**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Comissão examinadora:

Prof(a). Dr(a) Sérgio Alberto Rupp de Paiva
Unesp Botucatu

Prof(a). Dr(a) Adriane Gasparino dos Santos M. Uribe
Universidade Sagrado Coração

Prof(a). Dr(a) Fernando Gomes Romeiro
Unesp Botucatu

Botucatu, 22 de fevereiro de 2017.

Dedicatória

Aos meus pais, com amor, por todo carinho, respeito, confiança e dedicação em todos os momentos da minha vida. Pelos ensinamentos e por serem exemplos de generosidade, respeito ao próximo e honestidade. Pelo apoio e amor incondicional.

Gratidão.

Agradecimentos

A Deus, por se mostrar tão presente em minha vida e nunca me deixar desistir, mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro, pela orientação na condução deste trabalho, pela dedicação ao longo destes 3 anos, pelos ensinamentos valiosos e pelo exemplo de conduta ética, profissionalismo e amor à profissão.

A todos os participantes desta pesquisa, pela confiança e pelos exemplos de força e perseverança.

Às nutricionistas Dr^a Mariana de Souza Dorna e Beatriz Guerra Luchinni, pela generosidade e apoio na realização deste trabalho.

Ao Dr. Giovanni Faria Silva e Dr. Antonio Carlos Caramori, pela disponibilidade e conhecimento compartilhado durante o exame de Qualificação.

Aos colegas Dr. Gustavo Hideki Kawanami, Dr^a Beatriz Camargo Fontanella, Dr^a Geovana Momo, Dr^a Leticia de Campos Franzoni, Dr^a Renata Silveira Rocha, Ana Claudia Teixeira, Maria Celeste Rodelli e Valdirene Corradini, pelas quintas-feiras de muita dedicação, trabalho e risadas.

Aos funcionários dos Ambulatórios de Hepatites Virais da Faculdade de Medicina de Botucatu e do Hospital Estadual de Bauru pelo auxílio e apoio.

Ao Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP), em especial ao estatístico Hélio Rubens de Carvalho Nunes, pelo apoio na análise estatística deste trabalho e por todo o conhecimento compartilhado.

Epígrafe

“Mesmo que já tenha feito uma longa caminhada, sempre haverá mais um caminho a percorrer.”

Santo Agostinho

Resumo

A hepatite C crônica é uma doença causada pelo vírus da hepatite C e que cursa com inflamação hepática crônica, podendo levar à cirrose, insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular. O tratamento tem o objetivo de inibir permanentemente a replicação viral, porém quando se utiliza interferon peguilado e ribavirina alguns efeitos colaterais são comuns, como a perda de peso, que pode levar à interrupção do tratamento. A hipótese do estudo foi que o grau de fibrose e as doses de ribavirina pudessem influenciar a perda de peso e de outras medidas antropométricas durante o tratamento antiviral. O objetivo foi verificar a relação entre o grau de acometimento hepático, a idade, o sexo, a dose de ribavirina e a perda de medidas antropométricas em pacientes com hepatite C crônica em tratamento com interferon peguilado e ribavirina. Participaram do estudo 76 pacientes ambulatoriais avaliados por mensuração de peso, altura, dobra cutânea tricipital, circunferência do braço, circunferência muscular do braço e área muscular do braço, medidos antes e depois de 24 semanas de tratamento. Dados epidemiológicos foram obtidos do prontuário dos pacientes, analisando também resultados de biópsia hepática. Inicialmente a amostra foi dividida em dois grupos de acordo com a presença ou não de fibrose hepática avançada, sendo então realizada comparação entre valores observados em cada grupo ao longo do tratamento, utilizando o teste t pareado ou o teste de Wilcoxon. A seguir as alterações antropométricas ao longo do tratamento antiviral foram avaliadas através de um modelo proposto para mensurar o papel do grau de fibrose, do sexo, da idade e da dose de ribavirina nas alterações antropométricas, utilizando métodos estatísticos como a análise de resíduo e o coeficiente de determinação ajustado. Foi possível observar que o tratamento antiviral levou a reduções de várias medidas antropométricas, e o modelo utilizado mostrou que as principais variáveis envolvidas nessas alterações foram a idade e o sexo, sem que houvesse papel relevante do grau de fibrose ou das doses de ribavirina.

Palavras-chave: antropometria, hepatite C, perda de peso.

Abstract

Chronic hepatitis C is a disease caused by the hepatitis C virus and causes chronic hepatic inflammation, which can lead to cirrhosis, terminal liver failure and hepatocellular carcinoma. The treatment aims to stop viral replication definitively, but when using pegylated interferon and ribavirin some side effects are common, such as weight loss, which can lead to treatment discontinuation. The hypothesis of this study was that the degree of liver fibrosis and the ribavirin doses could have a role on the reductions of anthropometric measures during antiviral treatment. The aim was to assess the relationship between the degree of hepatic impairment, ribavirin doses, age, gender and anthropometric changes in patients with chronic hepatitis C submitted to 24 weeks of treatment with pegylated interferon and ribavirin. Seventy-six patients were included and their weight, height, triceps skin fold, arm circumference, arm muscle circumference and arm muscle area were measured before and after 24 weeks of treatment. Epidemiological data and liver biopsy findings were obtained from patients' charts. The sample was divided into two groups according to the presence or absence of advanced hepatic fibrosis. The values observed in each group were compared by paired t test or Wilcoxon test. Then, the anthropometric changes throughout the antiviral treatment by a model aimed to measure the role of fibrosis degree, age, sex and ribavirin doses on the anthropometric changes, using statistical methods such as residual analysis and adjusted determination coefficient. It was possible to observe that the antiviral treatment caused reductions of many anthropometric measures, and the model proposed showed that the main variables involved in such reductions were age and sex, without a significant role that could be attributed to the degree of liver fibrosis or to the ribavirin doses.

Key words: anthropometry, hepatitis C, weight loss.

Lista de tabelas

Tabela 1 – Características da amostra de acordo com dados demográficos e genótipo viral.....36

Tabela 2 – Comparações entre as semanas 0 e 24 de tratamento no grupo com menor fibrose hepática37

Tabela 3 – Comparações entre as semanas 0 e 24 de tratamento no grupo com fibrose hepática avançada.....37

Tabela 4 – Aplicação do modelo de regressão linear para mostrar o papel das variáveis idade, sexo, grau de fibrose hepática e dose de ribavirina nas alterações antropométricas ao longo do tratamento antiviral38

Lista de figuras

Figura 1 – Variação percentual da dobra cutânea tricipital em 24 semanas de tratamento antiviral em homens e mulheres.....39

Lista de abreviaturas

AMBc – Área muscular do braço corrigida

ALP – Fosfatase alcalina

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

CB – Circunferência do braço

CMB – Circunferência muscular do braço

ELISA – Reação imunoenzimática

GGT – Gama glutamiltransferase

HIV – Vírus da imunodeficiência humana adquirida

IMC – Índice de massa corpórea

PCR – *Polimerase Chain Reaction*

PCT – Prega cutânea tricipital

PDW – Amplitude de distribuição do tamanho de plaquetas

RNA – Ácido ribonucleico

RDW – Amplitude de distribuição do tamanho de hemácias

RVS – Resposta virológica sustentada

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

VHC – Vírus da hepatite C

VPM – Volume plaquetário médio

Sumário

Introdução.....	22
Hipótese	27
Objetivos.....	29
Materiais e Métodos	31
Resultados	36
Discussão	41
Conclusões.....	45
Referências	47
Anexos.....	51

Introdução

Hepatites virais

As hepatites virais são doenças infecciosas causadas pelos vírus A, B, C, D e E, que possuem semelhanças clínicas e laboratoriais, porém diferem entre si na epidemiologia e na evolução das doenças por eles causadas. Suas manifestações são decorrentes da lesão direta e disfunção hepática^{1,2}. Podem manifestar-se de forma aguda ou crônica, com sintomas como cansaço, mal estar, febre, tontura, enjojo, vômito, dor abdominal, icterícia, urina escura e fezes claras. As hepatites causadas pelos vírus B, C e D podem tornar-se crônicas, podendo evoluir para cirrose ou câncer³.

Dados do Ministério da Saúde mostram que de 1999 a 2015 foram notificados 514.678 casos de hepatites virais no Brasil e destes, 152.712 são casos de hepatite C. De 2000 a 2014 foram 56.335 óbitos registrados relacionados às hepatites A, B, C e D, e 72,5% foram decorrentes da hepatite C³.

Hepatite C crônica

A hepatite C consiste na inflamação do fígado causada pela infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), pertencente ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae*⁴.

De acordo com a variação nas sequências de ácido ribonucleico (RNA), o VHC é dividido em genótipos, sendo identificados atualmente seis tipos (1, 2, 3, 4, 5 e 6). Os genótipos são divididos em inúmeros subtipos representados por letras minúsculas, que se baseiam na heterogeneidade da sequência de genomas. No Brasil, os mais frequentes são os genótipos 1, 2 e 3⁵.

Estima-se que a cada ano cerca de 3 a 4 milhões de pessoas sejam infectadas pelo vírus da hepatite C⁶ e cerca de 160 milhões de pessoas no mundo apresentem a forma crônica da doença⁷.

Após o contágio, a hepatite C evolui de forma lenta e é dividida em duas fases:

Aguda (até 6 meses) – caracterizada por período de incubação que varia de duas semanas a seis meses, que pode ser assintomático ou com sintomas muitas vezes inespecíficos, como astenia, anorexia, mal estar e dor abdominal. Em alguns casos pode haver icterícia e náuseas⁸.

Crônica (após 6 meses) – nessa fase a evolução da doença é mais lenta e depende de fatores como idade avançada na época da infecção, consumo crônico de álcool, infecção pelo genótipo 1 ou 3 ou ainda coinfecção pelos vírus da hepatite B ou

HIV⁸. As principais complicações da forma crônica são a cirrose, a insuficiência hepática terminal e o carcinoma hepatocelular. Além disso, o VHC apresenta alta taxa de cronicidade e baixa efetividade de tratamento com interferon e ribavirina⁹.

A transmissão do VHC ocorre através de transfusões sanguíneas, principalmente as realizadas antes de 1993, uso de drogas injetáveis, transplante de órgãos ou tecidos, através de material contaminado (agulhas, seringas, utensílios de manicure, “piercings” e tatuagem) e pela transmissão vertical. A transmissão por contato sexual sem preservativos é pouco frequente¹⁰.

Na fase crônica os sintomas são pouco específicos, como fadiga, mialgias, febre baixa e artralgias, por isso a suspeita diagnóstica normalmente começa através de exames laboratoriais, como elevação dos níveis séricos das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Também pode haver aumento da gama glutamiltransferase (GGT), que relaciona-se a lesões biliares ou metabólicas e à progressão da doença hepática, e da fosfatase alcalina (ALP), que pode apresentar-se elevada na doença hepática, mas é relativamente inespecífica⁸.

O diagnóstico de contato com o VHC começa com exames sorológicos, como a reação imunoenzimática (ELISA), que detecta anticorpos de antígenos virais no plasma e a confirmação da doença é feita por exame de PCR (*Polimerase Chain Reaction*), que determina a carga viral no soro ou plasma. A decisão de se iniciar tratamento passa ainda por exames histológicos como a biópsia hepática, que avalia a progressão da fibrose hepática pela doença e compõe um dos critérios de decisão terapêutica¹¹.

O sistema METAVIR classifica o grau de estadiamento da doença de acordo com a presença ou não de fibrose¹². A importância da classificação do estadiamento da fibrose já está bem estabelecida, pois o grau de fibrose é fator determinante para o tratamento e prognóstico do portador de hepatite C, inclusive na presença de cirrose¹³.

O tratamento tem o objetivo primário de inibir permanentemente a replicação viral (ausência de RNA viral em exames de sangue) durante o tratamento e seis meses após o fim da terapia. A associação de interferon alfa peguilado 2a ou 2b e ribavirina foi muito utilizada por ter sido a terapia disponível mais eficaz durante vários anos, podendo alcançar a resposta virológica sustentada em cerca de 40 a 80% dos casos^{14,15}.

Atualmente novos esquemas terapêuticos estão sendo utilizados com taxas de resposta ainda maiores, variando de 70 a 95% e sem uso de interferon peguilado. A resposta virológica sustentada (RVS) é definida por RNA do vírus da hepatite C indetectável 24 semanas após o término do tratamento. Para portadores de VHC

genótipo 1 a taxa de RVS com interferon peguilado e ribavirina varia de 40-50%, podendo chegar a 80% nos genótipos 2 e 3¹⁶.

Interferon Peguilado

O interferon é uma citocina produzida pelo sistema imunológico na fase inicial de uma infecção, com o objetivo de impedir a replicação viral, bacteriana e de tumores¹⁷.

Os efeitos benéficos do interferon no tratamento da Hepatite C foram relatados pela primeira vez em 1986, e a sua posterior associação à ribavirina trouxe um aumento significativo na taxa de RVS¹⁸.

Atualmente, o interferon ainda pode ser utilizado, em combinação ou não à ribavirina, em esquemas de tratamento para pacientes portadores dos genótipos 3 e 4, associado às novas drogas disponíveis (sofosbuvir ou daclatasvir), desde que não haja contraindicação ao seu uso¹⁹.

Ribavirina

A ribavirina é um agente antiviral utilizado em combinação com o interferon no tratamento de hepatite C crônica em pacientes portadores de doença compensada, ou seja, sem ascite ou outros sinais de cirrose descompensada. Embora seu mecanismo de ação ainda seja parcialmente desconhecido, ela atua como inibidor da replicação e da síntese proteica viral²⁰.

A dose de ribavirina baseia-se no peso corporal do paciente e pode ser alterada em caso de reações adversas graves e/ou alterações laboratoriais. Dentre os efeitos colaterais, observa-se anemia (pela diminuição da meia vida das hemácias), neutropenia, anorexia, perda de peso, náuseas, vômito, dispepsia, cefaleia, tontura, xerostomia, perda de paladar, mialgia, fadiga, sonolência, depressão, ansiedade e instabilidade emocional, entre outros²¹.

Estado nutricional na hepatite C

A desnutrição é altamente prevalente em pacientes portadores de doença hepática crônica e causada por fatores como perda de peso, baixa ingestão alimentar, alterações na digestão, absorção e metabolismo de nutrientes². A perda de peso é vista em 10-29 % dos pacientes em tratamento da hepatite C com interferon peguilado e ribavirina, porém sua relação com as doses das medicações administradas ainda é desconhecida^{16,22}.

Por esses motivos, a avaliação nutricional tem sido uma importante ferramenta na avaliação das alterações corporais em portadores de hepatite C, através da verificação de peso e altura, que permitem o cálculo do índice de massa corporal (IMC), e outras medidas antropométricas que mostram o estado nutricional em relação à massa magra e massa de gordura (dobra cutânea tricipital, circunferência do braço, circunferência muscular do braço e área muscular do braço)².

Tem sido proposto que em casos de cirrose hepática duas das melhores medidas antropométricas para avaliação dos pacientes seriam a prega cutânea tricipital (PCT) e a circunferência muscular do braço (CMB), inclusive na presença de complicações da cirrose^{23,24}. Outros estudos têm associado a CMB à presença de sarcopenia em portadores de cirrose hepática e como preditora de mortalidade após transplante hepático^{25,26}.

Portadores de cirrose hepática tendem a desenvolver desnutrição calórico proteica e esta condição tem impacto direto no prognóstico destes pacientes, dos quais 75 % são desnutridos. Além disso, a desnutrição calórico-proteica (DCP) está fortemente associada a encefalopatia hepática, uma vez que alterações na massa muscular causadas pela DCP tem implicações significativas para o metabolismo do nitrogênio. A restrição proteica antes comumente utilizada no tratamento da encefalopatia hepática também aumenta o catabolismo muscular e a liberação de aminoácidos, aumenta os níveis séricos de amônia e piora a encefalopatia^{27,28}.

Embora a perda de peso seja comum durante o tratamento com interferon peguilado e ribavirina, e sabidamente causada pelos efeitos colaterais da terapia utilizada, não se sabe exatamente quais reservas corporais são mais afetadas pelas medicações. Outra questão ainda não respondida é se a presença de doença hepática com fibrose mais avançada e outras variáveis como idade, sexo e dose das medicações poderiam exercer influência sobre as alterações antropométricas dos pacientes.

Hipótese

A hipótese do estudo é que a diminuição de medidas antropométricas durante o tratamento antiviral da hepatite C com interferon peguilado e ribavirina seja causada principalmente pela perda de estoques de gordura, e que a idade, o sexo, o grau de fibrose hepática e as doses de ribavirina poderiam influenciar essas alterações

Objetivos

Objetivo geral

Investigar quais são os principais estoques corporais afetados pelo tratamento antiviral e avaliar a influência da idade, do sexo, da dose de ribavirina e do grau de acometimento hepático sobre a redução de medidas antropométricas em pacientes com hepatite C crônica em tratamento com interferon peguilado e ribavirina.

Objetivos específicos

- Avaliar quais medidas antropométricas são mais afetadas nesses pacientes;
- Investigar se o grau de acometimento hepático, a idade, o sexo e a dose de ribavirina exercem alguma influência na perda de cada uma das medidas antropométricas avaliadas no estudo;
- Aplicar um modelo matemático que permita estimar o quanto essas variáveis realmente influenciam as alterações antropométricas causadas pelo tratamento antiviral.

Materiais e métodos

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – nº 855.565, e pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Estadual de Bauru (HEB) – nº 393.857, de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde – Brasil, e suas Complementares.

Delineamento

O estudo foi do tipo coorte (longitudinal e observacional), retrospectivo e prospectivo, realizado através da avaliação de dados de pacientes tratados no Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB/UNESP no período de abril de 2010 a maio de 2011 e de pacientes tratados no Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital Estadual de Bauru – HEB/FAMESP no período de julho de 2014 a setembro de 2015.

Foram incluídos portadores de hepatite C crônica em terapia dupla com interferon peguilado e ribavirina, segundo o protocolo do Ministério da Saúde vigente no momento do estudo. Os pacientes incluídos neste estudo nunca haviam sido tratados (naïve) ou estavam sem receber tratamento antiviral há mais de um ano.

Critérios de inclusão

- ✓ Ser portador de hepatite C crônica confirmada por exame de PCR (*Polimerase Chain Reaction*) e biópsia hepática, com indicação segundo protocolo de tratamento para iniciar terapia com interferon peguilado e ribavirina;
- ✓ Ter idade igual ou superior a dezoito anos.

Critérios de exclusão

- ✓ Coinfecção por vírus da hepatite B ou da imunodeficiência humana adquirida (HIV);
- ✓ Contraindicações ao tratamento da hepatite C: gestação, neoplasia, ascite, cirrose descompensada, insuficiência cardíaca grave, insuficiência renal crônica, distúrbios psiquiátricos graves.

Cálculo do tamanho da amostra

A determinação do tamanho amostral foi calculada pela fórmula de Fisher e Belle, utilizando intervalo de confiança de 95% e precisão de 10% para a prevalência esperada de perda de peso de pelo menos 5 kg em portadores de hepatite C em tratamento²³. Tomou-se como base a proporção de pacientes com perda de peso de pelo menos 5 kg, que no estudo utilizado como base para o cálculo do tamanho amostral foi de 71%.

Fórmula de Fisher e Belle

$$N = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

N= Tamanho amostral

$Z_{\alpha/2}$ = valor relativo à tabela de distribuição normal para intervalo de confiança de 95% =1,96

p= Proporção de pacientes com perda de peso de pelo menos 5 kg = 71 %²³

q= Proporção de pacientes sem perda de peso de pelo menos 5 kg = 29 %²³

d= precisão = 10%

$$N = \frac{(1,96)^2 \times 2 \times 0,71 \times 0,29}{(0,1)^2} = \frac{3,92 \times 0,2059}{0,01} = \frac{0,807128}{0,01} \cong 80$$

O tamanho amostral ideal, de acordo com a fórmula, seria de 80 indivíduos.

Análise estatística

A análise estatística foi feita através de comparações entre as variáveis antropométricas nos momentos das semanas 0 e 24 do tratamento, momento que corresponde ao final do tratamento de pacientes com VHC genótipo 3 e metade do tratamento para os com VHC genótipo 1. Inicialmente a amostra foi dividida em dois grupos, de acordo com o grau de fibrose hepática: o primeiro grupo tinha grau de fibrose baixo e o segundo tinha fibrose avançada, de acordo com o laudo da biópsia hepática. A seguir as alterações antropométricas ao longo do tratamento antiviral foram avaliadas através de um modelo proposto para mensurar o papel do grau de fibrose, do sexo, da idade e da dose de ribavirina nas alterações antropométricas, utilizando métodos estatísticos como a análise de resíduo e o coeficiente de determinação ajustado.

Variáveis contínuas e de distribuição normal foram apresentadas em média e desvio padrão, enquanto as demais variáveis foram apresentadas em mediana, primeiro e terceiro quartis. Comparações entre os mesmos indivíduos em diferentes momentos as análises foram feitas através de teste t pareado para variáveis contínuas e de distribuição normal e o teste de Wilcoxon para as demais variáveis. Foram considerados significantes os resultados com valor $p < 0,05$.

Avaliação antropométrica

Para a avaliação nutricional foi realizada avaliação antropométrica com mensuração de peso, altura, prega cutânea tricipital (PCT), circunferência do braço (CB), circunferência muscular do braço (CMB) e área muscular do braço (AMB)²⁴. Foram utilizados os valores absolutos das variáveis antropométricas.

Avaliação clínica

Para avaliação clínica foram utilizados dados epidemiológicos e do grau de fibrose hepática coletados do prontuário médico, sendo considerados os dados obtidos até 3 meses antes da avaliação nutricional.

Classificação do grau de fibrose

A classificação do estadiamento da fibrose hepática foi feita através do sistema METAVIR¹² (Quadro 1). Estes resultados foram obtidos através do prontuário médico dos participantes.

Quadro 1. Classificação do estadiamento da fibrose hepática de acordo com o sistema METAVIR

Estadiamento	Classificação
F0	Sem fibrose
F1	Fibrose portal sem septo
F2	Fibrose portal com poucos septos
F3	Numerosos septos sem cirrose
F4	Cirrose hepática

Bedossa e Poynard, 1996

Resultados

Foram triados 86 pacientes, dos quais 10 foram excluídos ao longo do estudo, por perda de seguimento ou falta de dados, resultando no total de 76 participantes incluídos. Destes, 56,57% (43) eram do sexo masculino e 43,42% (33) do sexo feminino. Fibrose hepática avançada (grau de fibrose F3-F4 de acordo com o sistema METAVIR) foi confirmada em 52,63% (40 casos) pelas biópsias hepáticas, enquanto 47,36% (36 casos) tinham fibrose hepática pouco avançada (grau de fibrose F0-F2, classificada pelo mesmo sistema). Houve predomínio de portadores do genótipo 1 do vírus da hepatite C (46 indivíduos, correspondendo a 60,52% do total), sendo os restantes portadores do genótipo 3. A média de idade foi de 47,97 anos (Tabela 1). A dose inicial de ribavirina foi de 17,60

Tabela 1- Características da amostra de acordo com dados demográficos e genótipo viral

Variável	Valores (n=76)
Idade (anos)	47,97 ± 11,35*
Masculino (% , n)	56,57% (43)#
Fibrose hepática avançada (% , n)	52,63% (40)#
Genótipo 1 (% , n)	60,52% (46)#
Dose inicial de ribavirina	17,60 ± 2,87*
Dose de ribavirina na semana 12	18,71 ± 2,73*

*= Dados expressos em média ± desvio padrão

#= Dados expressos em percentual e número absoluto

Para avaliar se o grau de fibrose teria impacto significativo na variação das medidas antropométricas, a amostra foi inicialmente dividida em dois grupos: um grupo de indivíduos com grau de fibrose baixo (F0 a F2 no sistema METAVIR), e outro grupo formado pelos casos de fibrose hepática avançada (F3 e F4 no sistema METAVIR). As Tabelas 2 e 3 mostram as variações antropométricas em cada um desses grupos nos momentos inicial e final de tratamento. O tratamento antiviral levou a redução de diversas medidas antropométricas, porém o peso, a CB e a PCT diminuíram de forma mais significativa que as demais (Tabelas 2 e 3), tanto no grupo com fibrose avançada como no grupo de menor fibrose hepática.

Tabela 2 - Comparações entre variáveis observadas nas semanas 0 e 24 de tratamento no grupo com menor fibrose hepática (F0 a F2 pelo sistema METAVIR)

Variáveis	Semana 0	Semana 24	p
Peso (kg)	72,43 ± 13,26	67,00 ± 12,68	<0,001
CB (cm)	32,98 ± 3,13	31,24 ± 3,82	<0,001
CMB (cm)	25,69 ± 3,80	25,31 ± 3,54	0,318
AMBc (mm²)	45,32 ± 14,20	45,02 ± 15,81	0,857
PCT (mm)	23,50 (18,50 – 30,00)	17,00 (13,00 – 26,00)	<0,001

Dados expressos em média, desvio padrão, mediana, 1º e 3º quartil. CB: circunferência do braço; CMB: circunferência muscular do braço; AMB: área muscular do braço corrigida; PCT: prega cutânea tricipital.

Tabela 3 - Comparações entre variáveis observadas nas semanas 0 e 24 de tratamento no grupo com fibrose hepática avançada (F3 e F4 pelo sistema METAVIR)

Variáveis	Semana 0	Semana 24	p
Peso (kg)	75,79 ± 16,21	70,15 ± 15,72	<0,001
CB (cm)	33 (31,50 – 35,50)	31 (28 – 34,25)	<0,001
CMB (cm)	26,65 (24,68 – 27,85)	22,60 (24,48 – 27,11)	0,068
AMBc (mm²)	46,86 (39,59 – 53,04)	43,50 (39,9 – 52,90)	0,097
PCT (mm)	21,26 ± 10,45	16,50 ± 8,61	<0,001

Dados expressos em média, desvio padrão, mediana, 1º e 3º quartil. CB: circunferência do braço; CMB: circunferência muscular do braço; AMB: área muscular do braço corrigida; PCT: prega cutânea tricipital.

A seguir foi aplicado modelo de regressão linear para avaliar o papel das variáveis idade, sexo, grau de fibrose hepática e dose de ribavirina em cada alteração antropométrica observada ao longo tratamento antiviral (Equação 1), na qual a variável dependente Y é modificada de acordo com uma constante α (em que a reta intercepta o eixo das ordenadas) e a soma das variáveis independentes multiplicada por outra constante β (o coeficiente angular da reta), também somadas às variáveis independentes multiplicadas pela constante ϵ (que representa os fatores residuais e os possíveis erros de medição). Os fatores residuais são as diferenças entre os valores medidos e os valores estimados pela equação.

$$Y = \alpha + \beta X_1 + \beta X_2 + \beta X_3 + \beta X_4 + \epsilon X_1 + \epsilon X_2 + \epsilon X_3 + \epsilon X_4 \quad (\text{Eq. 1})$$

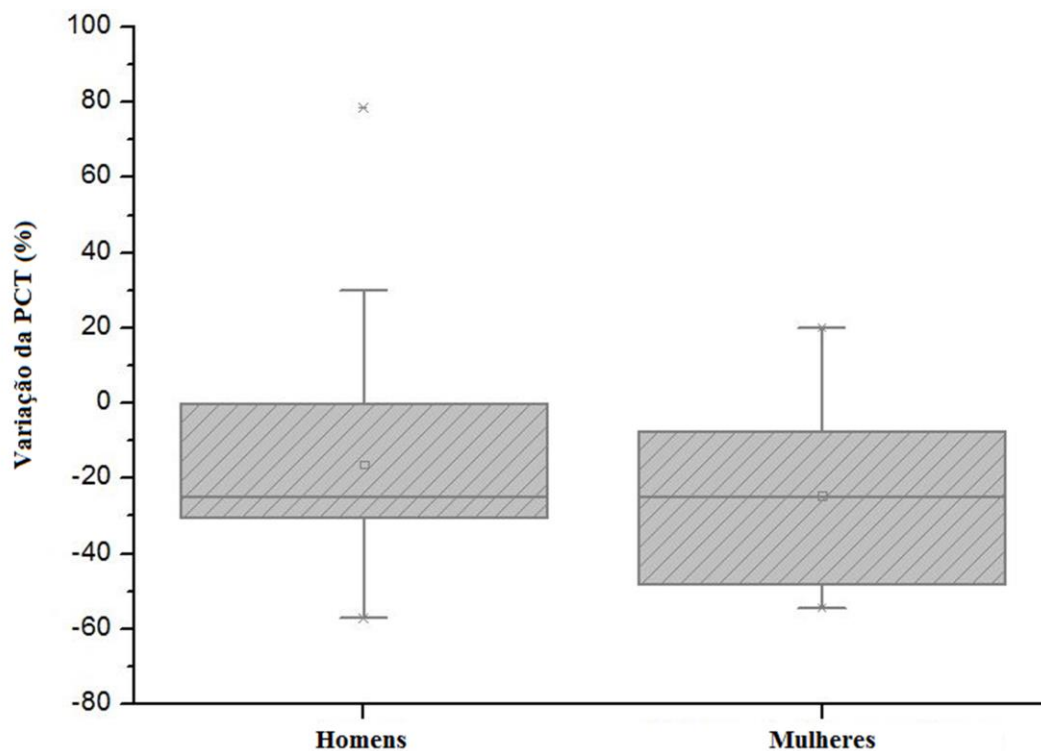
(X1= idade; X2= sexo; X3= grau de fibrose hepática; X4= dose de ribavirina)

A Tabela 4 mostra a aplicação do modelo para cada variável antropométrica medida durante o estudo, bem como a análise de resíduos pelo teste de Shapiro-Wilk e o coeficiente de determinação ajustado de acordo com cada desfecho.

Tabela 4 – Aplicação do modelo de regressão linear para avaliar o papel das variáveis idade, sexo, grau de fibrose hepática e dose de ribavirina em cada alteração antropométrica observada ao longo do tratamento antiviral de 24 semanas

Desfecho: Variação do peso				
Variável	β	IC95%		<i>p</i>
Fibrose hepática estadiamento 3 ou 4 (referência= estadiamento 0 a 2)	-0,48	-2,53	1,58	0,647
Sexo masculino (referência= feminino)	0,06	-1,88	2,01	0,949
Idade (em anos)	-0,08	-0,15	0,00	0,048
Dose inicial de ribavirina (em mg/Kg de peso)	-0,08	-0,28	0,12	0,415
<i>Análise de resíduo: p (SW)= 0,349; Análise de diagnóstico: Plot Residuals x Predict aleatory behavior; R2aj = 61%</i>				
Desfecho: Variação da circunferência do braço				
Variável	β	IC95%		<i>p</i>
Fibrose hepática estadiamento 3 ou 4 (referência= estadiamento 0 a 2)	-0,30	-1,43	0,84	0,605
Sexo masculino (referência= feminino)	0,27	-0,80	1,35	0,614
Idade (em anos)	-0,05	-0,10	-0,01	0,010
Dose inicial de ribavirina (em mg/Kg de peso)	0,04	-0,07	0,15	0,431
<i>Análise de resíduo: p (SW)= 0,333; Análise de diagnóstico: Plot Residuals x Predict aleatory behavior; R2aj = 41%</i>				
Desfecho: Evolução da circunferência muscular do braço				
Variável	β	IC95%		<i>p</i>
Fibrose hepática estadiamento 3 ou 4 (referência= estadiamento 0 a 2)	-0,25	-2,77	2,27	0,843
Sexo masculino (referência= feminino)	-0,42	-2,81	1,96	0,724
Idade (em anos)	-0,14	-0,23	-0,05	0,003
Dose inicial de ribavirina (em mg/Kg de peso)	0,06	-0,18	0,31	0,620
<i>Análise de resíduo: p (SW)= 0,485; Análise de diagnóstico: Plot Residuals x Predict systematic behavior; R2aj = 59%</i>				
Desfecho: Evolução da área muscular do braço corrigida				
Variável	β	IC95%		<i>p</i>
Fibrose hepática estadiamento 3 ou 4 (referência= estadiamento 0 a 2)	-2,70	-7,84	2,43	0,297
Sexo masculino (referência= feminino)	0,34	-4,51	5,19	0,888
Idade (em anos)	-0,09	-0,27	0,10	0,342
Dose inicial de ribavirina (em mg/Kg de peso)	0,25	-0,24	0,75	0,310
<i>Análise de resíduo: p (SW)= 0,212; Análise de diagnóstico: Plot Residuals x Predict aleatory behavior; R2aj = 0%</i>				
Desfecho: Evolução da prega cutânea tricipital				
Variável	β	IC95%		<i>p</i>
Fibrose hepática estadiamento 3 ou 4 (referência= estadiamento 0 a 2)	0,09	-2,58	2,75	0,948
Sexo masculino (referência= feminino)	2,96	0,44	5,48	0,022
Idade (em anos)	-0,10	-0,20	0,00	0,043
Dose inicial de ribavirina (em mg/Kg de peso)	-0,08	-0,34	0,18	0,528
<i>Análise de resíduo: p (SW)= 0,242; Análise de diagnóstico: Plot Residuals x Predict aleatory behavior; R2aj = 43%</i>				
β = coeficiente de regressão; IC= intervalo de confiança; R2aj = Coeficiente de determinação ajustado; SW= teste de Shapiro-Wilk. As análises de adequação do modelo são mostradas em itálico para cada variável dependente avaliada no estudo				

A Figura 1 representa a diferença entre a variação da prega cutânea tricipital observada em homens e mulheres. Os resultados da Tabela 4 e da Figura 1 mostram que



as mulheres tiveram redução mais significativa dessa medida do que os homens.

Figura 1- Variação percentual da prega cutânea tricipital em 24 semanas de tratamento antiviral mostrada separadamente em homens e mulheres. DC= dobra cutânea tricipital.

Discussão

O tratamento com interferon peguilado e ribavirina foi um marco na luta contra a hepatite C no mundo todo, permitindo que milhares de pacientes fossem curados da infecção e evitados complicações como a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Entretanto, essas medicações também foram responsáveis por efeitos indesejados durante o tratamento, como infecções, febre, sintomas depressivos, cefaleia, mialgia, anemia, xerostomia, rinossinusopatia (por ressecamento da mucosa de vias aéreas superiores), tosse seca, queda de cabelos e perda de peso. Essas complicações ocorrem, isoladamente ou em conjunto, na maioria dos pacientes que recebem tratamento antiviral baseado nesses medicamentos. Algumas são facilmente contornadas pela equipe de saúde, porém quando a intensidade de uma ou mais dessas complicações passa a trazer riscos maiores do que a própria infecção viral. Esses riscos são ainda maiores nos portadores de fibrose hepática avançada, que mais precisam da cura virológica.

A perda de peso e de outras medidas antropométricas relevantes são complicações já esperadas pelos profissionais de saúde e pelos próprios pacientes, mas que podem levar à necessidade de redução das doses das medicações e até a interrupção do tratamento. A perda de peso pode ser parcialmente manejada pela redução das doses dessas medicações, mas nem sempre isso é suficiente. A anemia é considerada um sinal de que o paciente está suportando o uso de doses adequadas de ribavirina e o tratamento antiviral está produzindo os efeitos desejados. Por analogia, a perda de peso tem sido questionada como outro possível marcador de que o efeito do interferon está sendo obtido pelo tratamento, embora essa relação não esteja bem estabelecida.

Neste trabalho, indivíduos com hepatite C recebendo tratamento com interferon peguilado e ribavirina foram avaliados no início e após 24 semanas de tratamento para estudar a relação entre o grau de acometimento hepático, a idade, o sexo, a dose de ribavirina e a perda de medidas antropométricas, buscando investigar se estas variáveis tiveram influência significativa na alteração dessas medidas antropométricas.

A amostra foi composta por 76 pacientes com média de idade de 48 anos, sendo que houve maior prevalência do sexo masculino, de infecção pelo genótipo 1 e de fibrose hepática avançada. Kershenovich et.al (2011) mostraram que no Brasil a prevalência da infecção pelo vírus da Hepatite C foi maior entre indivíduos com mais de 30 anos, sendo o pico de prevalência entre 50-59 anos. Além disso, o genótipo 1 do vírus foi o mais frequente em todas as regiões estudadas (64,9%)²⁵.

Como o grau de fibrose já é sabidamente associado à chance de cura virológica em tratamentos com ou sem interferon peguilado²⁶, a amostra foi dividida em dois grupos de acordo com o laudo da biópsia: um grupo com pouca fibrose hepática e outro com fibrose avançada. Essa divisão foi importante para avaliar o efeito do tratamento sobre variáveis antropométricas relevantes, comparando o impacto sofrido pelos indivíduos mais acometidos pela doença com o restante da amostra.

Ao analisar as variações antropométricas dentro de cada grupo separadamente nos momentos inicial e final do tratamento (semanas 0 e 24), os dois grupos tiveram redução significativa do peso, da CB e da PCT. A redução dessas três variáveis em ambos os grupos mostra que o tratamento medicamentoso causou diminuição dos estoques de gordura em todos os pacientes. A observação isolada das Tabelas 2 e 3 poderia sugerir que o grupo com fibrose hepática avançada teve redução maior de CMB e a AMBc, que aparentemente teriam diminuído mais nesse grupo, mas a redução dessas duas variáveis não atingiu o nível de significância estatística (Tabela 3). Esse resultado é relevante pelo fato da CMB e a PCT terem relação direta com o prognóstico desses pacientes³⁴. Talvez a análise com tamanho amostral maior, especialmente com mais casos de cirrose, mostrasse perda significativa de ambas as medidas no grupo com fibrose avançada. A PCT é usada para medir basicamente o conteúdo de gordura enquanto a CMB reflete também a massa magra. Dessa forma, os resultados mostram que na amostra estudada a perda teria sido limitada principalmente aos estoques de gordura, com menor impacto na massa magra. Impacto maior sobre os estoques de gordura e de massa magra também poderiam ter sido encontrados se o período de observação fosse de um ano ou mais.

Gowda e colaboradores em 2014 mostraram que mesmo em casos de baixo grau de fibrose hepática a perda de massa muscular avaliada pela CB e pela CMB é nítida em casos de hepatite C crônica, e que essas duas medidas antropométricas podem ser incorporadas ao exame clínico, juntamente com aferição de peso e altura³⁶.

A aplicação do modelo de regressão linear foi útil para que as alterações antropométricas observadas possam ser estimadas em trabalhos futuros. A equação proveniente do modelo permitiria que os profissionais de saúde estimassem, antes do tratamento, o risco de desnutrição ou de outras complicações quando o modelo sugerisse diminuição de medidas antropométricas relevantes, como as que foram utilizadas no presente estudo.

Como mostrado na Tabela 4, a variável que teve maior impacto na redução de medidas antropométricas foi a idade. Entretanto, a prega cutânea tricipital também teve influência do sexo, pois houve maior redução dessa medida nas mulheres.

De acordo com as análises utilizadas para avaliar a adequação dessa estratégia para estimar as alterações antropométricas, esse modelo de regressão linear poderia ser utilizado para estimar a perda de peso, da circunferência do braço e da prega cutânea tricipital, variáveis de grande interesse na prática clínica. Apenas duas variáveis de desfecho não seriam adequadamente estimadas por esse modelo: a circunferência muscular do braço, em que o modelo não teve comportamento aleatório mas sim sistemático, comprometendo suas estimativas, e a área muscular do braço corrigida, em que o coeficiente de determinação ajustado teve valor muito baixo.

Sobre a perda de estoques de gordura terem sido maiores em indivíduos do sexo feminino, o fato da maior parte da amostra ter sido composta por indivíduos com fibrose hepática avançada sugere que os resultados estão de acordo com a literatura. Estudo prévio realizado por Carvalho e Parise *et al.* realizado com 300 portadores de cirrose mostrou que reduções de CMB foram muito mais evidentes em homens do que em mulheres, enquanto diminuições da PCT foram mais significativas em mulheres³⁷. Resultados semelhantes foram observados em estudo realizado por Riggio *et al.*, em que os autores utilizaram exames de *Dual-Energy X-ray Absorptiometry* (DXA) para avaliar alterações da composição corporal em portadores de cirrose³⁸.

Embora a amostra que fez parte do presente estudo tenha sido composta majoritariamente por homens, apenas 52,63% dela tinha fibrose avançada. Este fato pode ter tido influência negativa sobre a adequação do modelo proposto para a estimativa de perda da CMB, mas tal fato não deve impedir que o modelo seja utilizado em trabalhos futuros com amostras compostas por indivíduos com cirrose, preferencialmente aplicando o modelo de forma separada para cada sexo.

Conclusões

Quanto ao objetivo geral do estudo, os resultados mostraram que os estoques corporais de gordura foram os mais afetados pelo tratamento antiviral, e que a idade e o sexo foram as variáveis que tiveram maior impacto sobre a redução de medidas antropométricas dos pacientes com hepatite C crônica em tratamento com interferon peguilado e ribavirina.

Em relação aos objetivos específicos, houve redução significativa da prega cutânea tricipital, do peso e da circunferência do braço. Os resultados não permitiram avaliar adequadamente o impacto do tratamento sobre medidas como a circunferência muscular do braço e a área muscular do braço corrigida.

A idade teve influência sobre a redução de todas as variáveis antropométricas estudadas e o sexo também influenciou a diminuição da prega cutânea tricipital, visto que essa medida diminuiu mais nas mulheres.

O modelo matemático aplicado permitiu estimar razoavelmente a influência da idade e do sexo sobre algumas alterações antropométricas causadas pelo tratamento antiviral, como a prega cutânea tricipital, o peso e a circunferência do braço.

Referências

- 1 – Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Rev. Bras. Epidemiol. 2004; 7(4): 473-87.
- 2 – Gomes AP, et al. Hepatites virais: abordagem clínica com ênfase nos vírus A e E. Rev. Bras. Clin. Med. 2012 Mar; 10(2): 139-46.
- 3 – Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/hepatites-virais>.
- 4 – Choo QL, Kuo G, Weiner A, Wang KS, Overby L, Bradley D, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359-362.
- 5 – Rosen HR, Gretch DR. Hepatitis C virus: current understanding and prospects for future therapies. Mol Med Today. 1999; 5:393-399.
- 6 – World Health Organization [Internet]. Hepatitis C. 2013 [Acesso em 10 jun 2016]; 164. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
- 7 – European Association for Study of Liver. EASL recommendation on treatment of hepatitis C. J Hepatol 2015 Jul; 63(1): 199-236.
- 8 – Hino K, Sainokatni S, Shimoda K et al. Clinical course of acute hepatitis C and changes in HCV markers. Dig Dis Sci 1994; 39:19-27.
- 9 – Poynard T, Ratziu V, Opolon P et al. Natural history of HCV infection. Baillière Clinical Gastroenterol 2000; 14: 211-28.
- 10 – Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2008. 61 p.
- 11 – Brandão ABM, Fuchs SC, Silva MAA, Emer LF. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão de literatura. Rev. Panam. de Salud Publica. 2001 Mar; 9(3).
- 12 – Bedossa P, Poynard T. An algorithm of the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology. 1996; 24(2): 289-93.
- 13 – Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. Hepatology. 2010; 51: 388-97.
- 14 – Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterology. 2010 Nov; 139(5):1593-601.

- 15 – Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26; 347(13): 975-82.
- 16 – Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22; 358(9286): 958-65.
- 17 – Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol*. 2001; 55: 255-81.
- 18 – Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov; 36(5 suppl 1): 121-127.
- 19 - 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: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; 20015. 101 p.
- 20 – Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, Hezode C, Germanidis G, Lonjon I, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):703-14.
- 21 – Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S237-44.
- 22 – Lorena S, Sevá-Pereira T, Fioravante M, Almeida JRS, Moreira MCGD, Soares EC. [Adverse effects in patients with chronic hepatitis C treated with standard combination therapy with PEG-Interferon alpha and Ribavirin]. *Annals of Hepatology*. 2010;9(3):342
- 23 – Suwantararat N, Tice AD, Khawcharoenporn T, Chow DC. Weight loss, leukopenia and thrombocytopenia associated with sustained virologic response to Hepatitis C treatment. *Int J Med Sci*. 2010 Jan 22;7(1):36-42.
- 24 – Hoffma D, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Composição corpórea. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu, 2001:225-39.
- 25 – Kershenobich D, Homie A, Razavi JFSA et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Inter*. 2011; 31: 18-29.
- 26 – Prati GM, Aghemo A, Rumi MG et al. Hyporesponsiveness to PegIFN α 2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. *J. Hepatol*. 2012; 56: 341–347.
- 27 – Lechner K, Niessner H, Thaler E. Coagulation abnormalities in liver disease. *Semin Thromb Hemost*. 1977(4): 40-56.

- 28 – Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol* 2000;14 (Suppl D):60D-6D.
- 29 – Kawasaki T, Takeshita A, Souda K et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1918-22.
- 30 – Peck-Radosavljevic M, Zacherl J, Meng YG et al. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver? *J Hepatol.* 1997; 27:127-31.
- 31 – Dittrich S, Alves de Mattos A et al. Correlação entre a contagem de plaquetas no sangue e o gradiente de pressão venosa hepática em pacientes cirróticos. *Arq. Gastroenterol.* 2005; 42(1):35-40.
- 32 – Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26.
- 33 – Poynard T, Bedossa P. Age and platelets count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Metavir and Clinivir Cooperative Study Groups. J Viral Hepat.* 1997;4:199-208.
- 34 – Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445-450 doi: 10.1016/S0899-9007(01)00521-4.
- 35 – Loguercio C, Sava E, Marmo R et al. Malnutrition in cirrhotic patients: anthropometric measurements as a method of assessing nutritional status. *Br J Clin Pract.* 1990 Mar; 44(3): 98-101.
- 36 – Gowda C, Compher C, Amorosa VK, Lo Re V. Association between chronic hepatitis C virus infection and low muscle mass in US adults. *J Viral Hepat* 2014 Dez; 21(12): 938-943.
- 37 – Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2006; 43:269-274.
- 38 – Riggio O, Andreoli A, Diana F, Fiore P, Meddi P, Lionetti R, Montagnese F, Merli M, Capocaccia L, De Lorenzo A. Whole body and regional body composition analysis by dual-energy X-ray absorptiometry in cirrhotic patients. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51:810-814

Anexos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12 –CNS-MS)

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa chamado “Alterações antropométricas decorrentes do tratamento de Hepatite C crônica com interferon e ribavirina em pacientes com diferentes estadiamentos de fibrose hepática”, que pretende estudar a relação entre o grau de acometimento hepático e a perda de massa magra durante o tratamento com ribavirina e interferon peguilado.

O(A) Sr.(a) foi selecionado para participar dessa pesquisa por ser portador de hepatite C crônica em terapia com interferon peguilado e ribavirina. A hepatite C crônica é uma doença que tem como principais complicações a cirrose, a insuficiência hepática terminal e o carcinoma hepatocelular. Além disso, são observadas alterações nutricionais decorrentes de perda de peso, alterações de apetite, náuseas, vômitos, entre outros sintomas.

A pesquisa consta de avaliação do estado nutricional, com verificação de peso, altura, medidas antropométricas (circunferência do braço e dobra cutânea tricipital), realizadas pela pesquisadora Luisa Fournier Araujo durante o tratamento. Também serão coletados dados do prontuário médico, sem que isso cause nenhum tipo de desconforto.

Caso o(a) Sr.(a) não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento. O(A) Sr.(a) poderá retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome, imagem, resultado de exame ou informações sobre a doença em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, o(a) Sr.(a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome _____

Assinatura: _____

Autorizo ser examinado no ambulatório e autorizo que informações sobre minha doença (exames de sangue) sejam retiradas do meu prontuário médico.

Bauru, _____ de _____ de _____

Pesquisadora

Orientador da pesquisa e responsável clínico

Luisa Fournier Araujo
luhfournier@yahoo.com.br
Fone: (14) 99705-7492

Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro
Distrito de Rubião Jr. s/n CP 510, Botucatu / SP
fgromeiro@fmb.unesp.br / Fone: (14) 3880-1171