

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

CÁSSIO MARQUES PERLIN

QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA NO
MUNICÍPIO DE CURITIBA - PR

CURITIBA
2016

CÁSSIO MARQUES PERLIN

QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA NO
MUNICÍPIO DE CURITIBA - PR

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Setor de Ciências das Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientadora: Prof.^a Dra. Astrid Wiens Souza

CURITIBA
2016

Perlin, Cássio Marques

Qualidade de vida de pacientes com hepatite C crônica no município de Curitiba - PR /
Cássio Marques Perlin - Curitiba, 2016.

148 f. : il. ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Setor de
Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 2016.

Inclui bibliografia

1. Qualidade de vida. 2. Hepatite C crônica. 3. SF-36. 4. EQ-5D. 5. CLDQ. I. Pontarolo, Roberto.
II. Souza, Astrid Wiens. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.


CDD 616.3623


TERMO DE APROVAÇÃO


CÁSSIO MARQUES PERLIN

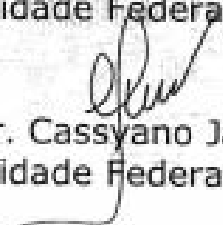
Título: "QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA NO MUNICÍPIO DE CURITIBA - PR"

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Programa Multi-institucional em rede - UFPR.


Profª. Drª. Astrid Wiens Souza
Co-orientadora


Profª. Drª. Ana Carolina Melchior
Universidade Federal do Espírito Santo


Profª. Drª. Luana Lenzi
Universidade Federal do Paraná


Prof. Dr. Cassiano Januário Correr
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 26 de fevereiro de 2016.

Com muita felicidade que dedico este trabalho
ao Senhor meu Deus que me fortaleceu durante
esta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Em 2016 completo mais um ciclo em minha formação. Os últimos 10 anos foram tempos de muito aprendizado, transformação, superação e principalmente renúncia. Nestes anos a distância da família e as saudades foram uma constante. Agradeço a todos que confiaram em mim e me ajudaram.

Agradeço ao Pr. Thiago Gomes e minha Querida Pra. Ana Maria Alves por fazerem parte da minha vida e por zelarem da minha vida espiritual.

Agradeço a Deus que iluminou os meus caminhos, que me presenteou com pessoas afáveis e com ambientes de prosperidade.

Ao meu orientador, Dr. Roberto Pontarolo, que acreditou no meu potencial e sempre esteve aberto ao diálogo. Mantenho meu respeito e admiração ao senhor.

A minha coorientadora, Dra. Astrid Wiens Souza, por entender minhas possíveis limitações e pelo tempo dedicado e compartilhado na execução deste trabalho.

A equipe de colaboradores que foram fundamentais na realização deste trabalho, Dra. Maria Lúcia Alves Pedroso, Dra. Cláudia Ivantes e Dra. Thais Piazza. Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e ao Centro de Orientação e Aconselhamento da Secretaria de Saúde de Curitiba, PR.

Aos Pacientes que participaram do projeto, que além de contribuir para a pesquisa tornaram minhas manhãs mais prazerosas e mais construtivas.

Aos meus amigos da Pós-graduação, em especial Camilla Madeira e Lorilei Wzorek amigas do coração por quem tenho grande carinho.

A minha família que de diversas formas e intensidades contribuiu para tal feito.

As minhas limitações, minha inexperiência, minha vida.

`` O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem buscar e vencer obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis``.

José de Alencar

RESUMO

A hepatite C crônica é considerada atualmente um importante problema de saúde pública devido a sua alta taxa de cronicidade e mortalidade. Sendo uma das principais indicações para transplante hepático, diminui consideravelmente a qualidade de vida do paciente desde o diagnóstico até o tratamento. **Objetivos:** O objetivo com este estudo foi avaliar a qualidade de vida de pacientes com hepatite C crônica. **Métodos:** Neste estudo foram utilizados dois questionários genéricos o *Short form SF-36* e o *EuroQol-5D* e um específico para doenças hepáticas o *Chronic Liver Disease Questionnaire*. Estes questionários foram aplicados em 147 pacientes com hepatite C crônica. **Resultados:** de acordo com os resultados a hepatite C reduz a qualidade dos pacientes, os fatores que mais contribuíram para a redução da qualidade de vida foram as comorbidades e tratamento. Quando comparado a outras doenças como diabetes e hipertensão arterial, pacientes com hepatite C apresentam uma menor qualidade de vida. Em relação a população geral do Brasil e de outros países, a amostra em estudo também apresentou menores escores nos questionários. **Conclusões:** Em pacientes com hepatite C crônica, indivíduos do gênero feminino, indivíduos que estão em tratamento assim como aqueles que tem comorbidades, possuem uma redução relevante na qualidade de vida, evidente nos baixos escores nos questionários. O tipo de terapia medicamentosa (dupla ou tripla) parece não contribuir para a redução da qualidade de vida. Considerando que essa doença diminui a qualidade de vida dos indivíduos é importante um maior cuidado e suporte da equipe multidisciplinar de saúde.

Palavras chave: Qualidade de vida; Hepatite C crônica; SF-36; EQ-5D; CLDQ.

ABSTRACT

The chronic hepatitis C is considered a major public health problem due to its high rate of chronicity and mortality. As one of the main indications for liver transplantation significantly reduces the quality of life of patients from diagnosis to treatment. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate the quality of life of patients with chronic hepatitis C. **Methods:** In this study we used two generic questionnaires the Short Form SF-36 and EuroQol-5D and a specific for liver disease the Chronic Liver Disease Questionnaire. These questionnaires were applied to 147 patients with chronic hepatitis C. **Results:** According to the results of hepatitis C reduces the quality of patients, the factors that contributed to the reduction in quality of life were the comorbidities and treatment. When compared to other diseases such as diabetes and hypertension, patients with hepatitis C have a lower quality of life. Regarding the general population of Brazil and other countries, the study sample also showed lower scores in the questionnaires. **Conclusions:** In patients with chronic hepatitis C, female individuals, individuals who are in treatment as well as those who have comorbidities, have a significant reduction in quality of life, evident in low scores on the questionnaires. The type of pharmaceutical therapy (double or triple) appears to contribute to the reduced quality of life. Whereas this disease decreases the quality of life of individuals is important greater care and support multidisciplinary health team.

Keywords: Quality of life; Chronic hepatitis C; SF-36; EQ-5D; CLDQ.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD - Associação Americana de Estudos das Doenças do Fígado

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BOC - Boceprevir

CHC - Hepatocarcinoma

CLDQ - *Chronic Liver Disease Questionnaire*

COA - Centro de Orientação e Aconselhamento

CONITEC - Comitê Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS

DAAs - Antivirais de Ação Direta

eIF3 - Fator 3 de iniciação eucariótica

EMA - *European Medicines Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

GT1 - Genótipo 1

GT2 - Genótipo 2

GT3 - Genótipo 3

GT4 - Genótipo 4

HC-UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HQLQ - *hepatitis Quality of Life*

HVR1 - Região hipervariável 1

HVR2 - Região hipervariável 2

IFNpeg - Interferon peguilado

IFN- α - Interferon Alfa

IP - Inibidor de Protease

IQOLA - *International Quality of Life Assessment*

IRES - Sítio de Entrada Interna do Ribossoma

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(continuação)

ISGs - Genes Estimuladores de Interferons

ISOQOL - *International Society for Quality of Life Research*

LDQOL - *Liver Disease Quality Of Life Questionnaire*

LDSI 2.0 - *Liver Disease Symptom Index 2.0*

LNA - Ácido nucléico bloqueado

LPV - Patícula lipoviral

MOS - *Medical Outcomes Study*

NAT - Teste para ácidos nucleicos

NI - Inibidores Nucleotídeos

NICE - Instituto Nacional de Saúde e excelência clínica

NNI - Inibidores Não Nucleotídeos

NPH - *Nottingham Health Profile*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Reação da polimerase em cadeia

PNA - Ácido peptídeo nucleico

PROs - *Patient Reported Outcomes*

QALYs - *Quality Adjusted Life Years*

QV - Qualidade de vida

QVRS - Qualidade de vida relacionada à saúde

RNA - Ácido ribonucleico

RVS - Resposta Viroológica Sustentada

SF-36 - *Short Form SF-36*

SG - *Standart Gamble*

SIP - *Sickness Impact Profile*

SMS - Secretaria Municipal de Saúde

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(conclusão)

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMA - Amplificação mediada por transcrição

TTO - *Time Trade Off*

TVR- Telaprevir

VAS - Escala analógica visual

VHA - Vírus da Hepatite A

VHB - Vírus da Hepatite B

VHC - Vírus da Hepatite C

VHD - Vírus da Hepatite D

VHE - Vírus da Hepatite E

VHG - Vírus da Hepatite G

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 HEPATITES VIRAIS.....	17
2.2 HEPATITE C	17
2.2.1 ETIOLOGIA.....	20
2.2.3 DISTRIBUIÇÃO.....	23
2.2.4 TRANSMISSÃO	25
2.2.5 DIAGNÓSTICO	26
2.2.6 TRATAMENTO.....	27
2.2.6.1 TERAPIA MEDICAMENTOSA A PARTIR DE 2011	31
2.2.6.2 DESAFIOS DA TERAPÊUTICA	33
3 QUALIDADE DE VIDA	34
3.1 UMA ABORDAGEM EM QUALIDADE DE VIDA.....	34
3.2 CONCEITO DE QUALIDADE DE VIDA	36
3.3 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE	39
3.4. QUALIDADE DE VIDA E HEPATITE C.....	42
3.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONA A SAÚDE.....	45
3.5.1 INSTRUMENTOS GENÉRICOS	48
3.5.1.1 MEDIDAS DE UTILIDADE	51
3.5.2 SHORT FORM 36 (SF-36)	54
3.5.3 EUROQOL 5D - (EQ-5D)	57
3.5.4 INSTRUMENTOS ESPECÍFICOS.....	60
3.5.4.1 CHRONIC LIVER DISEASE QUESTIONNAIRE (CLDQ).....	62
4 JUSTIFICATIVA	63
5 OBJETIVOS	64

5.1 OBJETIVO GERAL	64
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	64
6 METODOLOGIA	65
6.1 ASPECTOS ÉTICOS	65
6.2 DESENHO DA PESQUISA	65
6.3 INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS PESQUISADAS.....	65
6.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	66
6.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	67
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	67
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO	69
7.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	70
7.2 QUALIDADE DE VIDA DE ACORDO COM O SF-36.....	72
7.2.1 QUANTO AO GÊNERO	72
7.2.2 QUANTO AS COMORBIDADES E VÍCIOS	74
7.2.3 QUANTO AO TRATAMENTO	76
7.2.4 COMPARAÇÃO DOS ESCORES OBTIDOS NO ESTUDO EM RELAÇÃO A OUTROS ESTUDOS PUBLICADOS.....	78
7.2.5 CORRELAÇÃO ENTRE OS ESCORES DOS DOMÍNIOS DO SF-36 E AS VARIÁVEIS CONTÍNUAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO	80
7.3 RESULTADOS OBTIDOS NO EQ-5D.....	83
7.3.1 QUANTO AO GÊNERO	86
7.3.2 QUANTO AO TRATAMENTO	87
7.3.3 QUANTO AO GENÓTIPO.....	88
7.3.4 QUANTO A COMORBIDADES	89
7.3.5 QUANTO A ESCOLARIDADE.....	89

7.3.6 CORRELAÇÃO ENTRE OS ESCORES DOS DOMÍNIOS DO EQ-5D E AS VARIÁVEIS CONTÍNUAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO	92
7.3.7 QUANTO AOS PROBLEMAS RELATADOS PELOS PACIENTES	93
7.4 RESULTADOS OBTIDOS NO CLDQ.....	94
7.4.1 QUANTO AO TRATAMENTO	94
7.4.2 CORRELAÇÃO ENTRE OS ESCORES DOS DOMÍNIOS DO CLDQ E AS VARIÁVEIS CONTÍNUAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO	95
7.5 ANÁLISES ENTRE OS QUESTIONÁRIOS.....	96
8. CONCLUSÃO	98
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99

1 INTRODUÇÃO

As Hepatites virais são doenças infecciosas transmissíveis, com evolução aguda ou crônica que, devido à sua alta morbidade universal, constituem um importante problema de saúde pública. Entre as hepatites virais encontra-se a hepatite C que em função de sua gravidade, é hoje no mundo ocidental a causa mais comum de indicação para transplante de fígado. A evolução desta doença é lenta, mas possui uma alta taxa de cronicidade o que a torna potencialmente fatal, em comparação com os diferentes tipos de hepatites virais (RODRIGUES NETO *et al.*, 2012).

Atualmente existem de 130 a 170 milhões de pessoas cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite C (VHC) e com grande possibilidade de desenvolverem cirrose ou hepatocarcinoma (CHC). Infelizmente, todo ano as doenças hepáticas acabam levando aproximadamente 350.000 pessoas a óbito no mundo (PEREIRA *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2014; THOMPSON, 2014; WIESSING *et al.*, 2014; ZENG *et al.*, 2014; ZHU *et al.*, 2014).

Na América Latina estima-se que a taxa de prevalência do VHC seja de 1,0 a 2,3% e pelos dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde estima-se que a prevalência da infecção por hepatite C no Brasil esteja entre 2,5% a 10% sendo o país latino-americano com a maior prevalência do vírus na população (PEREIRA *et al.*, 2013).

Quando falamos na progressão da hepatite C geralmente associa-se ao estágio cirrótico; um evento muito variável, que depende de cofatores que são capazes de acelerar o processo fibrótico como, por exemplo: grau avançado da infecção, gênero masculino, consumo crônico de álcool, obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e ainda o uso de imunossupressores (MULTIMER *et al.*, 2014).

A evolução da doença para cirrose hepática geralmente ocorre após 2 ou 3 décadas sendo comum em 20% a 30% dos pacientes com infecção crônica. Posteriormente a cirrose, desenvolve-se o carcinoma hepatocelular com frequência de 1% a 4% destes pacientes por ano (WENDT *et al.*, 2014).

A hepatite C, em especial, não é uma doença restrita ao fígado, mas também uma doença com implicações mental, psicológica, familiar e social. Além da história natural da doença, outros fatores como impacto do diagnóstico de infecção pela

hepatite C e o tratamento afetam fortemente a qualidade de vida dos pacientes. Os problemas de saúde mental frequentemente aparecem nos pacientes infectados e agravam-se durante o tratamento antiviral podendo apresentar sintomas neuropsiquiátricos de importância como fadiga, ansiedade, depressão, distúrbios cognitivos e comportamentais (SHARIF *et al.*, 2005; SOUSA; CRUVINEL, 2008; DAW *et al.*, 2012; MARINHO; BARREIRA, 2013; ISAACS *et al.*, 2013; MARINHO *et al.*, 2014).

O sofrimento causado no caso de doenças crônicas não é determinado apenas pela dor ou outros sintomas incômodos que elas possam causar, mas também pelos efeitos negativos impostos sobre a vida diária do paciente como sua capacidade para trabalhar e desenvolver suas relações sociais; efeitos estes que podem ter magnitude variável a depender de experiências prévias do indivíduo e de seus valores sociais e culturais (STEWART *et al.*, 1989; MEISSNER *et al.*, 2014).

A hepatite C interfere no modo de vida das pessoas, causando mudanças comportamentais e psicológicas que exigem do paciente uma forma de repensar seus hábitos e encontrar uma nova maneira para enfrentar esta realidade. Todas as alterações advindas com a doença desencadeiam uma gama de conflitos e sentimentos internos no paciente. Estes fatos e a complexidade dos efeitos crônicos da hepatite C tem despertado o interesse de se analisar o impacto desta condição e os aspectos relacionados a qualidade de vida que podem influenciar no tratamento (BURCKHARDT; ANDERSON, 2003; BATISTA-NEVES *et al.*, 2009; ALVES *et al.*, 2012).

Conhecer a qualidade de vida de pacientes com doenças crônicas, pode ajudar no conhecimento do impacto da doença sobre as atividades diárias, na identificação de problemas individuais, na avaliação dos tratamentos e adesão a eles, além da obtenção de informações que permitam a comparação entre diferentes tratamentos (CHAMBERS *et al.*, 1987; BAKAS *et al.*, 2012; BIANCO *et al.*, 2013).

Com este trabalho o objetivo foi avaliar a qualidade de vida dos pacientes com VHC e verificar quais domínios da vida deste paciente é mais afetado pela doença e quais fatores podem contribuir para a percepção da qualidade de vida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HEPATITES VIRAIS

O primeiro relato que temos na literatura científica, de algo que se correlacione indiretamente com a hepatite está contido na literatura chinesa há cerca de cinco mil anos e refere-se ao aparecimento de icterícia em sua população. O termo hepatite só foi introduzido no século XVIII por Bianchi, no seu trabalho científico denominado ``*Historia hepática sem thoria et praxis omnius morborum hepatitis et bñlis*`, publicado em 1725. Somente em 1989, após diversos estudos de biologia celular, Choo *et al* identificaram o genoma de um agente viral responsável por 80 a 90% das hepatites pós transfusionais não A e não B, que foi denominado vírus da hepatite C, com características biológicas peculiares que o diferenciam dos demais agentes virais hepatotrópicos. De 1994 até 2001 diversos vírus foram descobertos e relacionados com o fígado, a exemplo: Vírus da hepatite G (VHG), vírus das hepatites GB-C, vírus Sanban, vírus Delta, vírus Yonban, vírus TLMV e vírus SEN (FONSECA, 2010; GUPTA *et al.*, 2014).

A etiologia viral da hepatite foi estabelecida somente na primeira metade do século XX. Entre os tipos mais comuns de vírus hepáticos podemos citar o vírus da hepatite A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) e E (VHE), sendo o VHA e VHE transmitidos via oral/fecal e os outros por via parenteral. Além destes, também são descritos o vírus F, não aceito como hepatotrópico, porém com importância para casos esporádicos agudos com desfecho em hepatite fulminante, o VHG que é amplamente distribuído entre pessoas que receberam múltiplas transfusões e usuários de drogas intravenosa e o vírus TT (vírus transmitido por transfusão) (BANKER, 2003; HEIAT *et al.*, 2014).

2.2 HEPATITE C

O fígado é um órgão importante que realiza uma série de funções, entre outras, o processamento e armazenamento de nutrientes e vitaminas, metabolismo e eliminação de metabólitos e a síntese de proteínas do plasma, incluindo fatores de coagulação. Outra característica é a sua grande capacidade de regeneração, o que

lhe permite ``sobreviver`` há vários anos a constantes injúrias sem perda relativa de sua função ou capacidade. Entre as lesões hepáticas que contribuem para a incapacitação do fígado, está a hepatite C que resulta inicialmente em uma inflamação que quando persistente e prolongada, pode causar fibrose conduzindo a cirrose (JAFFERBHOY *et al.*, 2010).

A hepatite C foi considerada uma doença sem um agente etiológico identificado por vários anos. A causa das hepatites pós transfusionais não A e não B permaneceu como uma interrogação entre pesquisadores e estudiosos durante um longo período. Somente na década de 80, em um centro em Atlanta nos Estados Unidos, conseguiu-se pela primeira vez identificar o vírus denominando-o de agente de forma tubular. Renomeado por Choo *et al* em 1989, de vírus da hepatite C. Foi classificado como vírus constituído de ácido ribonucleico (RNA), pertencente à família Flaviviridae e ao gênero Hepacivírus cuja transmissão se dá via sangue e hemoderivados (CZEPIEL *et al.*, 2008; FONSECA, 2010; RODRIGUES NETO *et al.*, 2012; ZALTRON *et al.*, 2012).

O VHC apresenta uma alta heterogeneidade, de forma que originalmente pensava-se que existia ao menos 11 genótipos e por volta de 80 subtipos. Hoje sabe-se que há 6 genótipos mais prevalentes (1, 2, 3, 4, 5 e 6) sendo que as variantes 7, 8, 9, 10 e 11 encontrados no Vietnã, Tailândia, Burma e Indonésia respectivamente, deveriam ser reclassificados dentro do subtipo 6a e 3a. Atualmente há autores, que sugerem uma nova classificação de 7 genótipos e 67 subtipos, mas o que ocorre de fato é uma taxa de diferença de nucleotídeos entre os genótipos por volta de 31 a 34% e entre 20 a 23% nos subtipos. Pode ocorrer também que dentro de um mesmo genótipo ou subtipo ocorram mutações, que dão origem as quasispécies. Diante dessa elevada variabilidade genômica e a alta taxa de mutação, a população infectada pelo vírus da hepatite C é heterogênea, o que facilita a sobrevivência do vírus aos ataques do sistema imune do hospedeiro. Como resultado, o VHC que sofre mutação não é eliminado do corpo pelos anticorpos anti-VHC dificultando sua eliminação (CZEPIEL *et al.*, 2008; DREXLER *et al.*, 2009; JAFFERBHOY *et al.*, 2010; PENAFORT; RODRIGUES, 2012; SAITO; UENO, 2013; ZHANG *et al.*, 2013; SMITH *et al.*, 2014).

Em princípio a doença possui dois estágios: o agudo e o crônico. O estágio agudo da doença é definido como os seis primeiros meses da infecção pelo VHC. Embora nesta fase, o RNA viral seja elevado na circulação, muitos pacientes

permanecem assintomáticos com apenas 15% deles conseguindo eliminar espontaneamente o vírus e cerca de 70 a 85% evoluindo para a condição crônica da doença, sendo frequente o diagnóstico tardio já nesta fase. A inflamação crônica resulta em um grau de fibrose que pode levar a cirrose hepática em aproximadamente 20 anos. Nos primeiros anos da cirrose, não há manifestação de sintomas, mas eventualmente produz complicações graves como hemorragias, acúmulo de líquido no abdômen, transtornos mentais e finalmente resultando na morte do paciente. Na fase aguda ocorre também um aumento das transaminases (entre 10 a 30 vezes o valor normal) e quando há sintomas os pacientes experimentam fadiga, mialgia, náuseas, vômitos, dor abdominal, pele e olhos amarelados e urina escura. Já na fase crônica, os sintomas experimentados incluem também náuseas e fadiga além de um desconforto abdominal. Esses fatores não estão relacionados a gravidade e progressão da doença. Entre os fatores que aceleram a progressão da doença pode-se incluir o consumo de álcool, co-infecção por hepatite B ou HIV, infecção após os 40 anos de idade, uso de drogas e obesidade. No geral as mulheres parecem progredir mais lentamente que os homens (SHIN, 2006; SHERMAN *et al.*, 2007; OTON NIETO, 2011; DEUTSCH *et al.*, 2013; ULSENHEIMER *et al.*, 2013; HOLMES *et al.*, 2013; SUNG *et al.*, 2014).

Entre as consequências crônicas mais graves da infecção pelo VHC podemos citar a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular, que acabam levando a insuficiência hepática e resultando na morte de 20% a 40% dos pacientes. Mesmo na cirrose parece existir uma fase assintomática, chamada de ``compensada`` onde o fígado ainda consegue de certo modo desempenhar algumas de suas funções por vários anos ou décadas seguindo para uma fase ``descompensada`` onde o fígado entra em colapso. O doente, que se encontra nesta fase tem em média uma sobrevida de dois anos com uma piora na sua qualidade de vida como reflexo das internações e reinternações. Em caso de descompensação apenas o transplante de fígado é realmente eficaz para a sobrevivência em longo prazo (MARINHO; BARREIRA, 2013).

Apesar do fígado ser o órgão mais afetado pela hepatite C, essa doença não está limitada a ele. Na verdade, trata-se de uma doença sistêmica, silenciosa e por vezes assintomática, onde frequentemente ocorre o aparecimento de importantes manifestações extra-hepáticas como crioglobulinemia mista, crônica estimulação de linfócitos, Síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso, resistência à insulina e diabetes

mellitus, linfoma de células B, alterações reumáticas, dermatológicas e endócrinas. Além disso, em pacientes infectados o vírus tem um importante papel no metabolismo de lipídios sendo observados níveis baixos de colesterol total sérico e triglicérides (JACOBSON *et al.*, 2010; ALVARES-DA-SILVA *et al.*, 2012; HEIM, 2012; BLAISING; PECHEUR, 2013; PEVELING-OBERHAG *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2013; ISAACS *et al.*, 2013; HUFFMAN; MOUNSEY, 2014).

2.2.1 Etiologia

O VHC é um hepacivírus envelopado de cadeia de RNA sentido positivo integrante da família Flaviviridae. Apresenta em sua composição um nucleocapsídeo rodeado por uma membrana contendo duas glicoproteínas virais: E1 e E2. Essas duas proteínas permanecem unidas na forma de heterodímeros ligados de maneira não covalente e estabilizados por pontes dissulfeto, que juntamente com os lipídios e receptores do hospedeiro, levam ao processo de entrada das células virais (processo mediado por quinases) e a fusão primária do endossoma. Na sua forma infectante, chamada de partícula lipoviral (LPV), o vírus aproveita-se de partículas lipídicas (VLDL, LDL) englobando as apolipoproteínas para posteriormente ser direcionado ao hepatócito (MORADPOUR *et al.*, 2007; SAUTTO *et al.*, 2012; FAFI-KREMER *et al.*, 2012; FELMLEE *et al.*, 2013; ZONA *et al.*, 2013; LINDENBACH; RICE, 2013; DRUMMER, 2014; ZHU *et al.*, 2014).

O genoma viral possui na sequência de RNA, duas regiões não traduzidas e conservadas em ambas as extremidades, denominadas: UTR (5' e 3') (Figura 1) e aproximadamente 9600 nucleotídeos que codificam uma poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos. Essa proteína inicialmente traduzida contém três proteínas estruturais e sete proteínas não estruturais. As estruturais compõem o capsídeo (core) e o envelope viral (E1 e E2) e as não estruturais são essenciais para o ciclo de vida viral são elas: p7, NS2 (proteína transmembrana com atividade de auto-protease), NS3 (com atividade de protease e helicase localizada no retículo endoplasmático complexada a NS4A), NS4A (cofator de NS3), NS4B (uma proteína de membrana com 4 domínios localizada no retículo endoplasmático), NS5A (uma fosfoproteína moduladora) e NS5B (RNA polimerase dependente de RNA que catalisa a amplificação do genoma viral) (MORADPOUR *et al.*, 2007;

BARTENSCHLAGER *et al.*, 2010; VIEIRA *et al.*, 2011; BUHLER; BARTENSCHLAGER, 2012; CALLAND *et al.*, 2012; STRAHOTIN; BABICH, 2012; IRSHAD *et al.*, 2013; LANGE; ZEUZEM, 2013; THOMPSON, 2014; SALUDES *et al.*, 2014; LANGE *et al.*, 2014; LU *et al.*, 2014)..

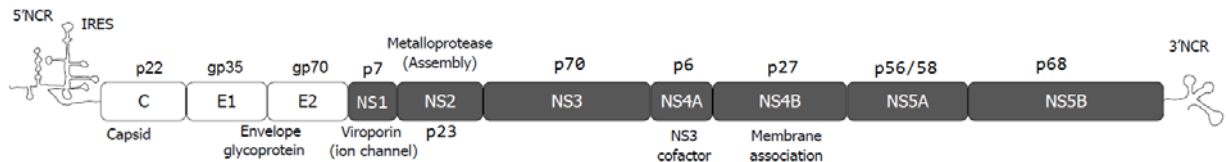


FIGURA 1- DIAGRAMA DO GENOMA VIRAL

FONTE: Adaptado de IRSHAD *et al* (2013); SALVATIERRA *et al* (2013)

Uma outra particularidade desse vírus é que ele só é capaz de se replicar dentro dos hepatócitos. Embora outros tecidos e células (linfócitos B e T, monócitos e células dendríticas) sejam positivos para RNA viral, estes locais não suportam a replicação viral. Possivelmente esses locais constituem um reservatório natural para a persistência e transmissão do vírus para o fígado (BLAISING; PECHEUR, 2013).

Entre os principais fatores responsáveis pela entrada do VHC na célula hospedeira podemos citar a formação do complexo tetraspanina (membro da superfamília CD81) e a junção com a proteína claudin 1 (CLDN1) na membrana celular do hospedeiro assim como o envolvimento de fatores como occludin (OCLN) e receptor BI. Após o VHC se ligar aos seus receptores celulares acontece uma endocitose mediada por receptor e ruptura do envelope, o que leva à liberação do genoma de VHC para o citoplasma que serve como um RNA mensageiro para o precursor da poliproteína do VHC. Importante destacar que na 5'UTR, encontra-se uma estrutura de quatro domínios que forma o sítio de entrada interna do ribossoma (IRES), uma estrutura que é obrigatória para a iniciação adequada da tradução do RNA viral. A formação do complexo IRES/subunidade ribossômica 40S/fator 3 de iniciação eucariótica (eIF3) é o início para que ocorra a tradução do RNAm do VHC. Pela sua importância, a região do IRES é hoje alvo de alguns inibidores oligonucleotídeos quimicamente modificados como morfolino, ácido peptídeo nucléico (PNA) e ácido nucléico bloqueado (LNA) (HASHIM *et al.*, 2013; SOURISSEAU *et al.*, 2013; WESTHAUS *et al.*, 2013; ZHOU, S. *et al.*, 2013; ZONA *et*

al., 2013; BALL *et al.*, 2014; DIBROV *et al.*, 2014; XIAO *et al.*, 2014; FRENTZEN *et al.*, 2014; LANGE *et al.*, 2014).

A partir da poliproteína do VHC inicialmente traduzida, as três proteínas estruturais e as sete proteínas não estruturais do VHC são processadas tanto pelas proteases virais quanto do hospedeiro. A proteína NS2 é uma cisteína protease com características estruturais que medeia uma única clivagem na junção NS2/NS3, levando a autoinibição e geração do terminal N NS3. Já a protease NS3 4A cliva as junções entre NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A e NS5A/NS5B. Além disso, a NS3 é necessária para replicação de RNA do VHC e está possivelmente envolvida em desenrolamento do RNA viral pela sua atividade de helicase e montagem de novas partículas virais. A NS4B e NS5A também desempenham um papel essencial na replicação do VHC RNA. NS4B é uma proteína hidrofóbica que oligomeriza e coopera com outras proteínas não estruturais do VHC (especialmente NS5A) para induzir a formação da teia membranosa que serve como um andaime para o complexo de replicação do VHC. Além destas proteínas virais, proteínas celulares como a ciclofilina A são cofatores essenciais para replicação do RNA VHC. Curiosamente, a replicação do RNA de VHC também depende crucialmente de um específico micro RNA do fígado descoberto em 1993 (mir-122), o que pode em parte explicar o hepatotropismo de VHC. Além desse micro RNA outros como o mir-448 e mir-196 também são capazes de atenuar a replicação viral (LANFORD *et al.*, 2010; MORIKAWA *et al.*, 2011; LINDENBACH, 2013; LOHMANN, 2013; ROSEN, 2013; ZEISEL *et al.*, 2013; SCHEEL; RICE, 2013; JONG, DE; JACOBSON, 2014; GAETANO, 2014; LANGE *et al.*, 2014).

Outra proteína do VHC que merece importância é a NS5B, que é uma polimerase dependente de RNA que executa a replicação do VHC através da produção de RNAs de cadeia negativa complementares. Subsequentemente, estes RNAs de cadeia negativa servem como modelos para catálise da síntese de novos genomas de cadeia positiva do RNA do vírus. A característica principal do NS5B é uma alta taxa de erro que combinada com uma elevada flexibilidade de VHC em tolerar mutações sem muitas perdas relevantes no seu desempenho viral promovem a alta variabilidade genética do VHC, o que pode levar à geração e seleção rápida de variantes resistentes a drogas durante a terapia com alguns DAAs (antivirais de ação direta) (BUHLER; BARTENSCHLAGER, 2012; KIM; CHANG, 2013; IMRAN *et al.*, 2013; MEISSNER *et al.*, 2014; LANGE *et al.*, 2014).

Assim, diante de sua complexidade estrutural e seus mecanismos de infecção, o VHC oferece vários alvos que podem ser pontos de ataque para alguns fármacos que atuem como inibidores para NS3, NS4A, NS5A, NS5B, como mostrado na figura a seguir.

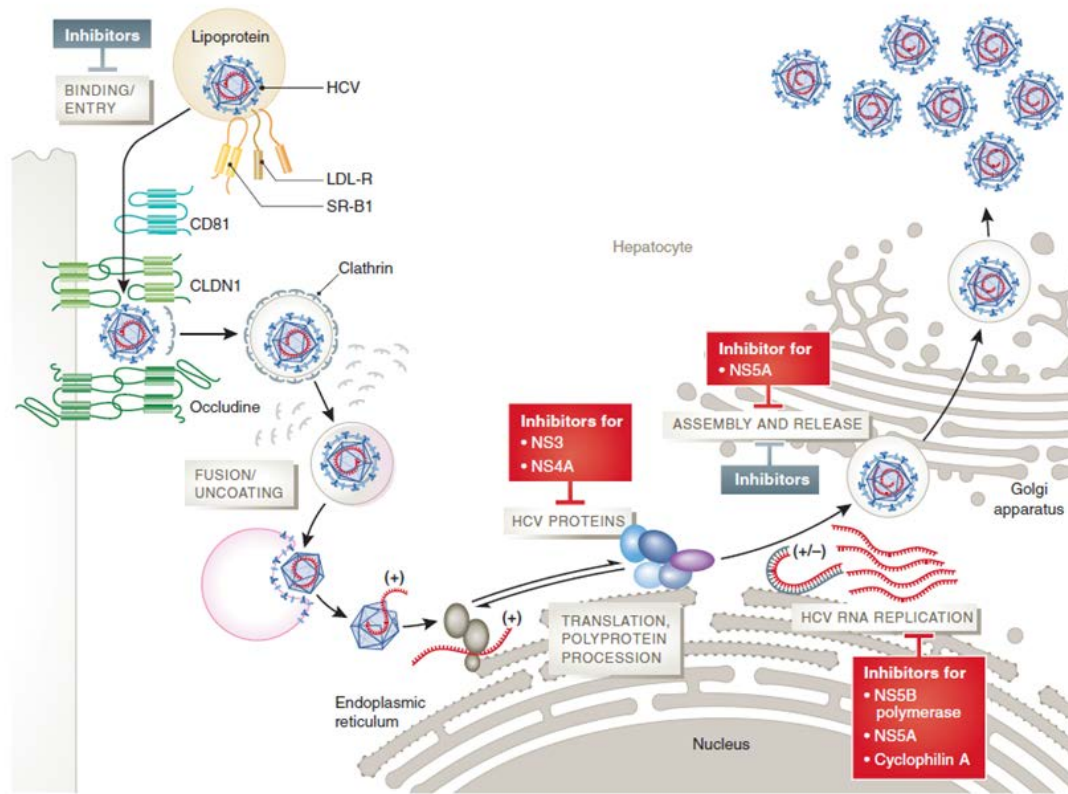


FIGURA 2- CICLO DE VIDA VIRAL E ALVOS PARA A TERAPIA ANTIVIRAL
 FONTE: LANGE *et al* (2014)

2.2.3 Distribuição

Quando se fala em prevalência do vírus da hepatite C é preciso ter em mente que essa doença é considerada um problema global de saúde pública. Estima-se que a taxa de infecção pelo VHC seja de 3%, representando mais de 180 milhões de pessoas infectadas. Apesar da hepatite C ser considerada uma endemia mundial, existe um elevado grau de variação geográfica de sua distribuição. Nem todos os países dispõem de dados e as estimativas são baseadas em médias ponderadas para as regiões. Também é importante considerar que a grande maioria dos estudos são realizados em populações específicas, como doadores de sangue e pacientes clínicos, que não são representativos da população em geral. Além disso, a prevalência pode ser subestimada ou superestimada porque os doadores de sangue

são mais saudáveis do que a população em geral e os pacientes clínicos já apresentaram os sintomas (RODRIGUES NETO *et al.*, 2012; MARTINS *et al.*, 2013; GUPTA *et al.*, 2014; LEE, 2014).

Em países economicamente desenvolvidos a prevalência do VHC é relativamente baixa, com uma taxa de 1% a 2% entre a população adulta enquanto que nos países menos desenvolvidos esta taxa é de 5% a 10%. Entre os países com maior prevalência estão àqueles localizados na África, Mediterrâneo Oriental, Ásia Oriental e Pacífico Ocidental; áreas com menor prevalência englobam a América do Norte, norte e oeste Europeu e Austrália (LAVANCHY, 2011; MARTINS *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2014).

Juntamente com a prevalência, a distribuição do genótipo varia ao redor do mundo. Entre os 6 genótipos identificados, o genótipo 1 (GT1) se destaca como sendo o mais prevalente. É responsável por cerca de 46% do total de infecções, seguido pelo genótipo 3 (GT3) com 22% e pelo genótipo 2 (GT2) e (GT4), ambos com 13%. Conhecer a prevalência do GT1 é de extrema importância pois este é o tipo mais difícil de atingir a cura ou remissão com o padrão de tratamento interferon peguilado (IFNpeg) associado a Ribavirina (RBV) (WENDT *et al.*, 2014; MULTIMER *et al.*, 2014; GOWER *et al.*, 2014).

Em relação aos subtipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3a todos são encontrados no Brasil, Europa Ocidental e Estados Unidos. O genótipo 3 é mais comum na Índia, Bangladesh e outras partes da Ásia. No norte da África e no Oriente Médio, particularmente no Egito, há a predominância do genótipo 4. E por último os genótipos 5 e 6 são encontrados em regiões geográficas específicas, como África do Sul e Ásia, respectivamente (PINTO *et al.*, 2011; ZALTRON *et al.*, 2012; MARTINS *et al.*, 2013).

No Brasil, estima-se que cerca de 1,5% da população brasileira (mais de 2,5 milhões de pessoas) são anti-VHC positivo. Entre os anos de 1998 a 2006 a distribuição dos casos de hepatite C por rotas de transmissão mostrou que 21% dos casos estavam associados ao uso de drogas intravenosas e 16 % relacionados com transfusões de sangue, mas em 40% dos casos não havia nenhum fator de risco conhecido. No Brasil também há dados de prevalência em adultos saudáveis e/ou doadores de sangue divididos pelas diferentes regiões. Na região Norte 0,9 a 2,4%, Nordeste 1,7 a 3,4 %, Centro Oeste 1,0 a 1,4 %, Sudeste 0,8 a 2,8 % e Sul 1,1 a

2,1%. (MARTINS *et al.*, 2011; PINTO *et al.*, 2011; VIEIRA *et al.*, 2011; KHOURY, EL *et al.*, 2014).

O Ministério da Saúde, através da vigilância epidemiológica, define os casos confirmados de hepatite C como aqueles indivíduos que apresentam anti-VHC positivo e RNA viral detectável. Assim dados de 1999 a 2011, demonstram um total de 82.041 casos confirmados sendo 75% deles registrados em indivíduos entre 30 a 59 anos de idade (Quadro 1).

QUADRO 1- CASOS CONFIRMADOS DE HEPATITE C NO BRASIL

REGIÕES	NÚMERO DE CASOS EM CADA ANO													
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	1999-2011
Norte	2	30	19	34	70	68	128	100	226	268	274	230	195	1644
Nordeste	1	0	6	34	106	208	383	426	382	549	671	637	728	4131
Sudeste	110	166	363	1423	2791	5126	6073	6600	6430	6571	7095	6528	5946	55222
Sul	72	111	223	400	910	1530	1743	1924	2105	2248	2143	2561	2337	18307
Centro Oeste	3	2	21	140	144	203	245	230	374	300	351	365	359	2737
Todas Regiões	188	309	632	2031	4021	7135	8572	9280	9517	9936	10534	10321	95665	82041

FONTE: KRETZER *et al* (2014)

2.2.4 Transmissão

A investigação dos fatores de risco para infecção pelo VHC pode ser realizada por estudos prospectivos ou retrospectivos. Diversos trabalhos apontam que os principais fatores de risco incluem: transfusão de sangue e hemoderivados, doadores não testados para anti-VHC, transplantes de órgãos de doadores infectados, uso de drogas injetáveis, hemodiálise, exposição ocupacional ao sangue, pessoas que receberam transfusões de sangue ou transplantes de órgãos antes da triagem feita em 1992, pessoas com múltiplos parceiros sexuais, nascidos de mãe VHC positivo, transmissão perinatal e transmissão sexual. Além disso alguns procedimentos estéticos, culturais e religiosos como: tatuagem, piercing, serviços de barbearia, rituais de escarificação, acupuntura, além do compartilhamento de objetos de higiene pessoal são também vias de contaminação e transmissão (HERNANDEZ; SHERMAN, 2011; DAW *et al.*, 2012; ZALTRON *et al.*, 2012; FLOREANI, 2013; KVITKO *et al.*, 2013; MARTINS *et al.*, 2013; CHA; BUDOVICH, 2014; KRETZER *et al.*, 2014; LEE, 2014; REZAEI-ZAVAREH; EINOLLAHI, 2014).

Hoje, em países desenvolvidos, a hepatite pós transfusional é relativamente rara, já em países em desenvolvimento, a transfusão de sangue continua sendo uma importante via de transmissão viral. A maioria destes países estão localizados na África e Ásia, onde a segurança do sangue é ameaçada pela insuficiência de instrumentos laboratoriais e reagentes, limitação de mão de obra qualificada além das barreiras culturais tradicionais, e as dificuldades na mobilização de doadores voluntários (FAGUNDES *et al.*, 2008; LEE, 2014).

2.2.5 Diagnóstico

Desde 1989, quando o VHC foi descoberto, o critério de diagnóstico pela infecção do VHC tem sido feito através da detecção simultânea de anticorpos através de dois tipos de ensaios, os indiretos e os diretos. Ensaio indiretos são usados para a detecção de anticorpos anti-VHC, já os ensaios diretos são utilizados para verificar a presença de RNA viral em amostras de soro utilizando imunoenaios enzimáticos. No entanto, em alguns pacientes, os anticorpos anti- VHC, apesar da persistência de RNA viral, estão ausentes. Tal estado denominado de infecção soronegativa pode estar associado a algumas condições clínicas, por exemplo: co-infecção com HIV (vírus da imunodeficiência humana), hemodiálise, transplante de órgãos e esporadicamente em doadores de sangue. O Centro para Prevenção e Controle de Doenças nos Estados Unidos (CDC) recomenda que para ser considerado evidente a infecção em um indivíduo deve haver positividade para o anti-VHC feito geralmente pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) juntamente com a confirmação com outros testes seja pelo Imunoensaio enzimático recombinante (RIBA) ou o teste para ácidos nucleicos (NAT) (KAMILI *et al.*, 2012; GUPTA *et al.*, 2014).

A principal limitação das técnicas de detecção de anticorpos (ELISA, RIBA), é a pobre identificação da infecção por VHC durante a fase de janela sorológica, ou seja, durante o período em que o nível de anticorpos é abaixo do limite de detecção destes testes. Este período varia de 6 semanas a 9 meses, mas geralmente os testes parecem eficazes por volta de 12 semanas. Em contraste o material genético viral pode ser detectado até limite de (15 UI/ml) por técnicas moleculares (NAT) entre 7 a 10 dias após a infecção. Entre estes testes dispõe-se da reação da

polimerase em cadeia (PCR), amplificação mediada por transcrição (TMA) e PCR em tempo real que são usados para confirmar a infecção, quantificar a carga viral, determinar o genótipo e monitorar a eficácia do tratamento antiviral (KAMILI *et al.*, 2012; KEYVANI *et al.*, 2012; MU *et al.*, 2014).

2.2.6 Tratamento

O ano de 2014 marcou o 25^o aniversário da identificação do VHC. Sendo uma exceção entre as doenças crônicas, os pacientes com hepatite C podem atingir a cura ou remissão, porém, com uma grande dificuldade de serem tratados, pois, nem todos são responsivos ao tratamento. Os efeitos colaterais ainda são graves, e a progressão para doença hepática em fase terminal para hepatocarcinoma é um desfecho comum. Ao longo dos últimos anos, novos medicamentos foram incorporados ao arsenal terapêutico contra o VHC, com o sucesso de novos regimes de tratamento onde estudiosos anunciam uma era em que quase todos os pacientes podem ser curados com a possibilidade de erradicação (Only just the beginning of the end of hepatitis C, 2014; HOUGHTON, 2014).

O objetivo do tratamento antiviral na hepatite C é alcançar a resposta virológica sustentada (RVS) definida como RNA viral indetectável por seis meses após cessar a terapia. Dessa forma, a terapia é considerada bem-sucedida e os pacientes são geralmente considerados "curados" com base no alcance de RVS. Apesar da importância da RVS também há outras respostas virológicas (Quadro 2) que também estão envolvidas no monitoramento da terapia (dupla ou tripla) constituindo uma medida de resultado indireto. Na verdade, o principal motivo do tratamento é a melhora do prognóstico, através da prevenção da morbimortalidade relacionada com a cirrose. Cabe lembrar que o alcance à RVS também está relacionado a um melhor estado histológico com uma redução de 30 a 50% na mortalidade por todas as causas (HUFFMAN; MOUNSEY, 2014; MEER, VAN DER *et al.*, 2014; TARANTINO *et al.*, 2014; THOMPSON, 2014; WENDT *et al.*, 2014).

QUADRO 2- NÍVEIS DE RESPOSTA VIROLÓGICA

TERAPIA/NÍVEIS DE RESPOSTA	ABREVIACÃO	DEFINIÇÃO
IFNpeg/RBV		
Resposta virológica rápida	RVR	RNA viral indetectável na semana 4 da terapia
Resposta virológica precoce	EVR	RNA viral detectável na semana 4 mas indetectável na semana 12 mantido até o fim do tratamento
Resposta virológica tardia	DVR	Diminuição maior que 2 log IU/ml de RNA viral mas detecção na semana 12 e indetectável na semana 24 mantido até o fim do tratamento
Resposta nula	NR	Diminuição menor que 2log IU/ml de RNA viral na semana 12
Resposta parcial	PR	Diminuição maior que 2log IU/ml de RNA viral na semana 12, mas detecção de RNA na semana 24
Avanço virológico	BT	Reaparecimento do RNA viral durante a terapia depois de uma negatização
IFNpeg/RBV/ TVR		
Resposta virológica rápida estentida	eRVR	indeteccção do RNA viral na semana 4 e 12 da terapia
IFNpeg/RBV/ BOC		
Resposta precoce	ER	indeteccção do RNA viral na semana 8 da terapia (depois de 4 semanas de BOC)
Resposta tardia	LR	Detecção do RNA viral na semana 8 da terapia, mas indetectável na semana 12 (depois de 8 semanas de BOC)

FONTE: MULTIMER *et al* (2014); (MUKHERJEE *et al.*, 2015)

Como existe foco de replicação viral por volta de 10 a 20% dos hepatócitos distribuídos no fígado infectado, podem ser detectados a qualquer momento em um único hepatócito de 1 a 50 vírus, apesar de terem áreas no fígado com RNA viral indetectável. Assim para ser eficaz, o tratamento contra o VHC deve atingir todos os lugares do fígado que abrigam hepatócitos infectados (THOMAS, 2014).

Uma vez que a infecção por VHC é estabelecida, um estado dinâmico de equilíbrio é atingido com taxa de produção de novas partículas virais iguais à taxa de destruição. Como o tempo de meia vida viral é de aproximadamente 3 horas, isto significa que a circulação viral é substituída com um intervalo de aproximadamente 3 horas o que se traduz na produção e eliminação de 10^{12} partículas virais por dia. Em uma infecção típica, a carga viral no soro varia entre 10^4 a 10^7 IU/ml (1 IU/ml \approx 2.5 cópias/ml). Após a introdução do tratamento antiviral, ocorre um desequilíbrio no sistema e como resultado há uma drástica diminuição de componentes do plasma reduzindo a carga viral. Entre os fatores que afetam o resultado do tratamento estão o genótipo e um baixo nível de carga viral. Assim um nível baixo de RNA VHC, é

definido como menor que 600,000 IU/ml pela Associação Americana de estudos das doenças do fígado (AASLD) e entre 400-800,000 IU/ml pela Associação Americana de estudos do fígado (ARAUJO *et al.*, 2007; JUN *et al.*, 2012; HEIM, 2012; STRAHOTIN; BABICH, 2012; MULTIMER *et al.*, 2014).

Nas duas primeiras décadas após a descoberta do vírus, a evolução do tratamento da hepatite C crônica foi impulsionado por diversas pesquisas clínicas. Mesmo antes da descoberta do VHC, a hepatite não A e não B já era tratada com interferon alfa (IFN- α) descoberto nos Estados Unidos em 1992. Este medicamento tinha eficácia entre 5 a 20% com efeitos relevantes sobre as transaminases séricas e na RVS. No ano de 2001 houve uma alteração na estrutura desse medicamento sendo adicionado uma molécula de polietilenoglicol dando origem ao interferon peguilado (IFNpeg). Essa alteração significou uma otimização farmacocinética caracterizada por concentrações séricas mais elevadas e mais duradouras mantendo uma pressão constante contra o vírus e a possibilidade de doses menos frequentes (SORIANO, 2012; HEIM, 2012; FELMLEE *et al.*, 2013; ZENG *et al.*, 2013; AHN; FLAMM, 2014; LANGE *et al.*, 2014).

Atualmente verifica-se que há em mamíferos mais de dez espécies de interferons. Estes apresentam várias subespécies que apresentam atividade antiviral e propriedades intrínsecas que os diferenciam. Os interferons são geralmente classificados em 3 grupos: tipo I, tipo II e tipo III. O tipo I inclui todos os IFN- α (12 tipos em humanos), IFN- β (apenas 1 tipo), IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- ω e IFN- ν . O tipo II tem apenas um representante, o IFN- γ , que é produzido pelos linfócitos T quando estimulados por antígenos. Os representantes do tipo III, mais recentemente descritos compreendem: IFN- λ 1, IFN- λ 2 e IFN- λ 3 também são conhecidos como IL29, IL28A, IL28B respectivamente (LANGE; ZEUZEM, 2011; HEIM, 2012; ZENG *et al.*, 2013, 2014; THOMAS, 2014; GATSELIS *et al.*, 2014; HARTFIELD *et al.*, 2014).

Esses interferons, geralmente são produzidos por células em resposta a infecções causadas por uma ampla variedade de vírus, com indução de proteínas e inibição da síntese de DNA ou RNA. Em pacientes com hepatite C crônica, o sistema de interferons endógeno no fígado é constantemente ativado, e centenas de genes estimuladores de IFN (ISGs) são fortemente expressos nos hepatócitos. A magnitude da resposta inata por ISG permite uma redução na carga viral de VHC que, se grande ou suficiente, causa uma subsequente efetividade de CD4 e CD8 de

uma forma muito distinta entre respondedores rápidos (aqueles que apresentam negatividade para o RNA do VHC na 4 semana de tratamento) com uma fraca resposta em respondedores lentos (GRAHOVAC *et al.*, 2001; ARAUJO *et al.*, 2007; HEIM, 2012).

Diante da infecção, a resposta imune do hospedeiro contra o vírus as vezes consegue controlar a infecção, porém quando isto não ocorre parece existir dois diferentes estados entre os pacientes infectados com o vírus. Um estado caracterizado por inflamação e uma regulação positiva dos ISG sendo estes pacientes menos sensíveis ao interferon alfa. Indivíduos com essa alta estimulação ISG tem o que é chamado de alelo genotípico desfavorável IL28B T. Já Outras pessoas exibem uma baixa expressão de ISG e a infecção pelo VHC continua sendo responsiva com a administração de interferon alfa, esses pacientes são muito mais propensos a ter diferentes genótipos próximos do IL28B e em particular o alelo genotípico favorável IL28C. Pacientes com homozigose de IL28B para alelos de rs12979860 (genótipo CC - RVS 69%) ou rs8099917 (genótipo TT - RVS 33%) apresentam uma maior propensão para alcançar um resposta virológica sustentada ao interferon peguilado e ribavirina do que aqueles que transportam um heterozigoto IL28B ou homozigóticos para o alelo secundário (rs12979860 - RVR 27%) (ALEXOPOULOU; PAPTAEODORIDIS, 2012; JESUDIAN *et al.*, 2012; HEIM, 2012; CHUANG; YU, 2013; ZHANG *et al.*, 2013; GRASSO *et al.*, 2013; SAITO; UENO, 2013; KANDA *et al.*, 2013; SCHOOLEY, 2014; TARANTINO *et al.*, 2014; LANGE *et al.*, 2014).

Até 2011 a terapia disponível seguia a combinação de interferon peguilado (IFNpeg 2a ou 2b) com RBV administrada durante 24 semanas (para o genótipo 2 e 3) ou 48 semanas (para o genótipo 1 e 4) baseando-se nas respostas virológicas principalmente na 4 semana (RVR) e na 12 semana (EVR). Esta terapia, entretanto, alcançava uma RVS em apenas 50% dos pacientes infectados com o GT1 além de ter algumas contraindicações que incluía desde problemas psiquiátricos como depressão e doença bipolar, como também doença autoimune, problemas cardiovasculares, doença hepática descompensada e problemas renais. Importante ressaltar que a eficiência da combinação IFNpeg e RBV é dependente do tipo de genótipo, carga viral e do tipo de genótipo da IL28B do hospedeiro (CC, CT ou TT). Ainda em 2011 houve um incremento na terapia antiviral da hepatite C com o surgimento de uma nova classe de medicamentos, os agentes antivirais de ação

direta (DAAs). Os primeiros representantes dessa classe são chamados genericamente de inibidores de protease (IP) sendo os dois integrantes mais importantes, o Boceprevir (BOC) e Telaprevir (TVR), aprovados respectivamente pela EMA (European Medicines Agency) e FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de pacientes infectados pelo GT1. A partir de então surge a possibilidade da terapia tripla, ou seja, combinar a administração de um IP com IFNpeg mais RBV. A inclusão dos IP significou uma oportunidade a mais de ``cura`` para os pacientes, visto que com esses medicamentos as taxas de RVS passou de 23 a 50% para 59 a 75% (JUN *et al.*, 2012; STRAHOTIN; BABICH, 2012; AHLÉN *et al.*, 2013; CHAE *et al.*, 2013; UYANIKOGLU *et al.*, 2013; AHN; FLAMM, 2014; BELPERIO *et al.*, 2014; DALL'AGATA *et al.*, 2014; JIMENEZ GALAN *et al.*, 2014; MULTIMER *et al.*, 2014).

No Brasil, os pacientes com hepatite C tem acesso ao IFNpeg, Ribavirina, Boceprevir e Telaprevir sendo estes dois últimos fornecidos por meio do programa de medicamentos de dispensação em caráter excepcional para hepatite C regulamentado pela portaria SCTIE/MS nº 20 de 25 de julho de 2012 (BRASIL, 2013).

2.2.6.1 Terapia medicamentosa a partir de 2011

Com a evolução de algumas áreas como a biologia molecular, genética, imunologia, farmacologia assim como a experiência clínica, houve um incremento na eficácia da terapia para hepatite C. No ano de 1985 por exemplo a eficácia era em torno de 6% e atualmente com os medicamentos mais recentes, os chamados agentes antivirais de ação direta (DAAs) pode chegar a faixa de 80 a 90%. Essa classe aproveita-se do entendimento do ciclo de vida viral compreendendo seus múltiplos mecanismos evoluindo o tratamento para além da estimulação do sistema imunitário do hospedeiro e direcionamento inespecífico da replicação viral (NAGGIE, 2012; VALLET *et al.*, 2013; MEISSNER *et al.*, 2014; GAETANO, 2014). Porém, mesmo com estes novos agentes, o interferon-alfa, com todos os seus efeitos secundários, é ainda necessário para o tratamento. Com as novas pesquisas, no ano de 2013 a Agência Americana de Regulação aprovou dois novos medicamentos: simeprevir (Olysio®), desenvolvido pela Medivir e comercializado

pela Johnson e Johnson e o sofosbuvir (Sovaldi®), desenvolvido pela Gilead Sciences (MORROW, 2014).

De fato, em um quarto de século, o tratamento para a hepatite C sofreu grandes mudanças. A porcentagem de cura aumentou de 6% para quase 95% com os últimos medicamentos lançados. Mesmo com os benefícios obtidos, as injeções semanais durante 24 ou 48 semanas para alguns comprimidos por dia durante 12 semanas ainda permanece. Um outro fator que afetou positivamente a qualidade de vida dos pacientes, no sentido de acurácia de prognóstico foi o acesso ao equipamento de elastografia transitória (Fibroscan®), um dispositivo ultrassonográfico com boa acuidade diagnóstica para fibrose hepática, principalmente na presença de cirrose (MARINHO; BARREIRA, 2013; SALUDES *et al.*, 2014).

Apesar dos grandes benefícios clínicos obtidos com o desenvolvimento dos IP eles apresentam certo número de desvantagens, por exemplo, um aumento considerável de efeitos secundários em comparação com a biterapia, efeitos que podem ser ainda mais graves e afetar significativamente a qualidade de vida do paciente, além do que, necessitam da administração em conjunto com IFNpeg e RBV, tornando o regime terapêutico mais complexo (JIMENEZ GALAN *et al.*, 2014).

Antes do início de qualquer terapia medicamentosa contra o VHC é necessário preliminarmente determinar se o paciente está apto para o tratamento, ou seja, uma avaliação das contraindicações para o tratamento e a gravidade da doença. A biópsia do fígado pode ajudar a determinar essa gravidade, embora a utilidade deste meio não seja recomendada porque carrega um risco pequeno, mas real, de complicações. Testes sorológicos e ultrassonografia podem auxiliar na definição da doença assim como sua gravidade (HUFFMAN; MOUNSEY, 2014).

Destaca-se também a importância do tipo de genótipo para o regime de tratamento visto as variações existentes. Por exemplo o GT1, o mais comum tipo nos Estados Unidos, onde os pacientes são tratados com terapia tripla: INFpeg, RBV, mais algum inibidor de protease (IP) seja BOC ou TVR. Já os pacientes com os genótipos de 2 a 6 são tratados com INFpeg e RBV com uma dosagem de 800 mg diários, durante 24 semanas. Mesmo com todos os benefícios carreados pelos IP, devem ser observadas as múltiplas interações medicamentosas que estes exibem; o que exige uma avaliação individualizada. Um exemplo frequente de

complicação é a anemia que ocorre em até 49% dos doentes tratados com inibidores de protease, e que podem ser tratadas simplesmente com a redução da dose de RBV. Outros efeitos colaterais comuns que aparecem durante o tratamento incluem erupção cutânea, prurido, náuseas e diarreia (FERNANDEZ-CASTROAGUDIN; MOLINA-PEREZ, 2013; HUFFMAN; MOUNSEY, 2014; LARREY *et al.*, 2014).

Além dos DAAs de primeira geração (inibidores de protease) outros de segunda geração como os inibidores nucleotídeos (NI), inibidores não nucleotídeos (NNI) do complexo NS5B e inibidores NS5A (NS5AI) foram desenvolvidos. Essa próxima geração de DAAs parece ser muito promissora pois, podem permitir regimes de tratamento livre de Interferon para pacientes com cirrose hepática e até mesmo para aqueles com grau mais elevado de descompensação hepática (CALLAND *et al.*, 2012; MARZIO; FENKEL, 2014; THOMAS, 2014; GATSELIS *et al.*, 2014).

Os principais pontos fracos dos DAAs de primeira geração são sua baixa resistência às variações genéticas e a eficácia limitada ao GT1. Na segunda onda de inibidores de protease rompeu-se a barreira genética existente até então levando à atividade genotípica ampliada (com exceção do GT3), esquemas de dosagens mais apropriados e um incremento na tolerância e segurança. Eles são importantes porque são compostos com ampla atividade genotípica e contra isolados virais que carregam mutações de resistência para a primeira geração de IP. Em combinação com a terapia padrão estes novos medicamentos também parecem alcançar maiores taxas de RVS em comparação com seus antecessores. Recentemente o FDA aprovou, em estudos com VHC, a taxa de resposta virológica na 12 semana (RVS12) como variável de critério de sucesso terapêutico. Em contraste com a resposta na 24 semana RVS24, o que significa uma redução do tempo para negatificação do RNA viral para predizer a eficácia da terapia (CHAE *et al.*, 2013; AHN; FLAMM, 2014; WENDT *et al.*, 2014).

2.2.6.2 Desafios da terapêutica

Entre os campos mais desafiadores da virologia hoje está o desenvolvimento de uma vacina preventiva ou terapêutica contra VHC. Há muitos obstáculos que impedem esse avanço entre eles a heterogeneidade genética, falta de eficiência em

sistemas de cultura para isolar o vírus e a existência de quasispecies em um indivíduo, especialmente nas regiões hipervariáveis um e dois (HVR1 e HVR2 encontradas durante a fase crônica) e do gene E2 que sofrem frequentes substituições de nucleotídeos durante a infecção e tratamento com IFN. Juntando-se a isso os efeitos colaterais são a principal causa de abandono do tratamento (GRAHOVAC *et al.*, 2001; TORRESI *et al.*, 2011; GRAY *et al.*, 2012; GUPTA *et al.*, 2014; ZHU *et al.*, 2014; HARTFIELD *et al.*, 2014; LEE, 2014).

3 QUALIDADE DE VIDA

3.1 UMA ABORDAGEM EM QUALIDADE DE VIDA

Com o avanço no campo da saúde, percebemos uma mudança na maneira de como os resultados são avaliados. Tradicionalmente, o modelo biomédico sempre avaliou a saúde através de indicadores biológicos que traduziam a doença, incapacidade ou morte. Dentre estes indicadores destacam-se as taxas de mortalidade, taxas de sobrevida e de doença, estatísticas de morbidade, indicadores de incapacidade funcional (indicadores de incapacidade física, mental e dor), nível de glicemia, grau de oclusão de um vaso sanguíneo ou ainda em um exame de Raio X. Tais medidas objetivas são importantes, porém levam em consideração o estado funcional do paciente e não os seus sentimentos ou a sua satisfação, portanto são insuficientes para traduzir um conceito de saúde, conceito este que transpõe o plano meramente “físico” do indivíduo, para dar atenção aos aspectos subjetivos, isto é, a auto percepção do indivíduo sobre as suas experiências de vida e sua capacidade de conviver com determinada doença ou incapacidade (GILL, 1995; DIOGO, 2003).

Como forma de adaptar-se as necessidades dos indivíduos, houve a expansão das ciências da saúde para um olhar além da assistência médica tradicional, incorporando aspectos das ciências sociais da saúde, por exemplo, a saúde psicossocial dos pacientes como variável para atingir o bem-estar geral e a qualidade de vida. Assim, o foco da avaliação da terapia acaba ultrapassando os indicadores clínicos de atividade da doença levando em consideração a percepção dos pacientes sobre seu estado de saúde e do tratamento. Neste contexto surge o

termo *Patient Reported Outcomes* (PROs) que corresponde aos resultados relatados pelo paciente e englobam além da qualidade de vida, a inclusão do paciente numa perspectiva epidemiológica, clínica, econômica e avaliação dos serviços de saúde (YOUNOSSI *et al.*, 2001; DEMET *et al.*, 2002; SCOGGINS; PATRICK, 2010; KLEINMAN *et al.*, 2012; BULLINGER; QUITMANN, 2014).

Com essas mudanças, o termo qualidade de vida evoluiu para o que hoje entende-se por qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) sendo seu uso difundido não somente por reconhecer o fator subjetivo do paciente como também pelo aumento da prevalência de condições crônicas de saúde que exigem tratamento a longo prazo, cuidados ao longo da vida e mudanças no estilo e na qualidade de vida. Consoante às inovações tecnológicas na medicina houve um aumento da expectativa de vida da população que reflete no aumento dos anos vividos, seja para indivíduos saudáveis ou para aqueles com enfermidades crônicas, uma vez que os tratamentos disponíveis permitem maior controle de sintomas e um retardo no curso natural das doenças (DEMET *et al.*, 2002; LEIDL, 2009).

A preocupação com a qualidade de vida também remonta à década de 70 quando em 1978 a Organização Mundial da Saúde (OMS) na Conferência Internacional de Cuidados Primários em Saúde, declarou que “todos os indivíduos têm direito não apenas aos cuidados físicos, mas também aos cuidados psicológicos e uma qualidade de vida adequada”. Essa preocupação pode se refletir em números quando verificamos o crescente número de publicações sobre qualidade de vida nos últimos anos, passando de 2266 artigos em 1986 para 70796 em 2006 podendo triplicar esses números em 2014. Também, refletindo a importância e a ascensão desta área surge no início dos anos 1990, a *International Society for Quality of Life Research* (www.isoqol.org) e o *Quality of Life Research Journal* dedicados à promoção da excelência na ciência da saúde relacionada com a qualidade de vida que também tem ajudado na expansão dessa área de saber (GUTTELING *et al.*, 2007; JUNGES, 2009).

O tema qualidade de vida também atraiu a atenção dos formuladores de políticas de saúde de tal forma que houve uma reorganização dos sistemas de saúde. Essa nova organização é estratégica e tem como princípios norteadores o acolhimento e a humanização principalmente em torno da atenção primária à saúde, ou seja, aquela principal porta de entrada dos serviços de saúde onde há a resolubilidade dos problemas mais prevalentes na saúde coletiva e individual. O fato

que justifica essa nova maneira de olhar e acolher o paciente é que geralmente os problemas trazidos por estes são geralmente vagos e não relacionados a doenças orgânicas específicas e que exigem um olhar ampliado para tentar entender os fatores que afetam a qualidade de vida e a saúde da população e poder avaliar como os anos de vida ``ganhos`` estão sendo vividos (YOUNOSSI *et al.*, 2001; AZEVEDO *et al.*, 2013).

3.2 CONCEITO DE QUALIDADE DE VIDA

Há indícios de que o surgimento do termo qualidade de vida tenha se dado pela primeira vez na literatura médica na década de 30. Sabe-se que em meados da década de 70, Campbell já fazia referência às dificuldades que cercavam a conceituação do termo, e sugere que ``A qualidade de vida é uma entidade vaga e etérea, algo que muita gente fala, mas que ninguém sabe claramente o que é `` ilustrando dessa forma as diversas controvérsias associadas aos trabalhos empíricos que tratam do termo (SEIDL; ZANNON, 2004).

O principal problema de definição do termo é que uma vida de boa qualidade pode ser concebida de diferentes modos para determinadas culturas e populações. Por exemplo, para uma determinada cultura, uma vida de qualidade é algo que é bom para a comunidade, em outra pode significar seguir a cultura e a tradição ou ainda atingir a felicidade e auto realização pessoal. Até mesmo em populações de mesma cultura pode ser variável a definição para cada pessoa. Dessa forma não há um consenso sobre a definição de qualidade de vida, apenas uma tentativa de amadurecimento conceitual nas últimas décadas (ARNESEN; NORHEIM, 2003; ROMERO *et al.*, 2013).

No campo da filosofia, a qualidade de vida quase sempre é expressa em termos abstratos ou através de metáforas que se prestam a várias interpretações e permite a todas as pessoas encontrar alguma verdade neles. A filosofia básica de vida declara que a humanidade tem uma noção profunda do que seria uma vida boa de qualidade e na tentativa de esclarecer essa noção, a vida é dividida em uma série de domínios e de necessidades que tem que ser cumpridas. Para delimitar esses domínios de vida muitas vezes faz-se necessário a formulação de perguntas que

contém uma classificação que representam a vida naquele momento. A partir da soma dessas classificações de cada domínio da vida calcula-se então a qualidade de vida dessa pessoa (VENTEGODT *et al.*, 2003a).

Um modelo que tenta ilustrar esses domínios é o proposto por Spilker em 1993 onde a QV pode ser conceitualizada em vários níveis organizados em um sistema de pirâmide de 3 níveis. No primeiro nível encontra-se uma avaliação global de bem-estar sem discriminar os domínios que compõem a qualidade de vida sendo avaliado por um único item. No segundo nível surgem diversos domínios que contribuem para a QV ex: psicológico, físico, social e por fim na base ou nível 3 há uma estratificação de cada domínio e o que é focado é o componente de cada domínio ex: depressão, ansiedade e dor (KLUTHCOVSKY *et al.*, 2007; AMODIO *et al.*, 2012).

Contudo, é reconhecido que a definição de qualidade de vida depende em partes, de uma contextualização (por exemplo aspectos não médicos podem ter um efeito profundo sobre a qualidade de vida) e ela acaba sendo uma questão exclusivamente pessoal, seria essencial que no âmbito da saúde, se chegasse a um consenso no que diz respeito à definição (JENNEY; CAMPBELL, 1997; CARR; HIGGINSON, 2001).

Nessa tentativa, em 1997 a qualidade de vida foi definida pela OMS como sendo ``a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida, no contexto do sistema de cultura e valores que ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações``. Um modelo que ilustra muito bem essa definição é a Lacuna de Calmam (figura 3) que enfatiza que QV é a lacuna existente entre as expectativas do indivíduo e o que ele conseguiu realizar e quanto menor a lacuna maior a QV. Segundo esse modelo de lacuna a realidade vivida por um indivíduo sempre influencia em suas expectativas e nos mecanismos no qual os indivíduos avaliam e quantificam sua QV em resposta a múltiplos fatores. O impacto de uma doença crônica na qualidade de vida do paciente por exemplo, pode ser minimizado, auxiliando-o a ajustar suas expectativas e se adaptar ao seu estado clínico alterado (CARR *et al.*, 2001; LARREY *et al.*, 2014).

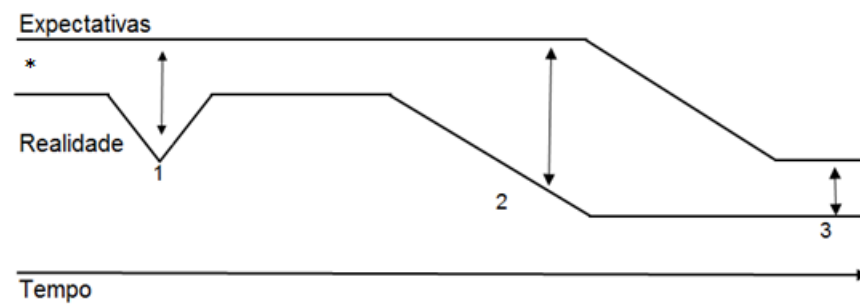


FIGURA 3- LACUNA DE CALMAN

A qualidade de vida como resultado entre as expectativas e a realidade experimentada pelo paciente no decorrer do tempo. No tempo 1 o paciente sofre com um episódio agudo de uma doença e se recupera completamente com a mesma QVRS inicial. No tempo 2 o sujeito sofre um episódio crônico e a QVRS sofre uma queda e no tempo 3 reajusta suas expectativas e a diferença entre a expectativa e a realidade é a mesma que no início (*) e sua QVRS não se modifica.

FONTE: Adaptado de TUDELA (2009); CARR *et al* (2001)

Mesmo com modelos como o de Calman que ajudam na formulação de uma ideia que reflita o sentido de qualidade de vida, na literatura médica há uma série de termos que algumas vezes são usados como sinônimos por exemplo ``qualidade de vida``, `` condições de saúde`` e `` funcionamento social``. Já outros como `` qualidade de vida relacionada a saúde`` e `` estado subjetivo de saúde`` também tem sido utilizados como sinônimos porém estão ligados diretamente ao impacto que determinado estado de saúde exerce sobre a capacidade do indivíduo viver plenamente (HENNESSY *et al.*, 1994; WHOQOL, 1997; SOBHONSLIDSUK *et al.*, 2006; UL HAQ *et al.*, 2012; ROMERO *et al.*, 2013).

Apesar de existir diversos termos que se confundem e se completam, no geral podemos identificar duas principais tendências de conceituação. Uma qualidade de vida (QV) com conceito mais genérico e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) com conceituação mais específica. No sentido mais genérico QV apresenta uma aceção mais ampla sendo influenciada por estudos filosóficos e sociológicos não fazendo referência a disfunções ou agravos. Estudos que partem dessa definição englobam todo tipo de amostra populacional, incluindo pessoas saudáveis e portadores de agravos específicos, ou seja, aborda tanto os fatores que afetam a vida individual como também a vida coletiva. Já o termo QVRS, isto é, a qualidade de vida em relação à condição de saúde ou doença, tem sido muito utilizada por formuladores de políticas, pesquisadores e profissionais da saúde por vezes com objetivos semelhantes à conceituação mais geral. É definida a partir do ponto de vista do paciente independente de sua condição médica, e os possíveis transtornos

físicos, mentais e sociais advindos com alguma enfermidade ou intervenção de saúde. A avaliação da QVRS principalmente em doenças crônicas se torna extremamente importante, pois o principal objetivo das intervenções terapêuticas é aumentar a sobrevivência do paciente, deixá-lo livre de sintomas e diminuir o stress causado pela doença. O mais importante dessas duas conceituações é que ambas são interligadas e juntas compõem um modelo integrado de qualidade de vida (Figura 4), onde uma é influenciada pela outra (BAKAS *et al.*, 2012; BIANCO *et al.*, 2013; GANDHI *et al.*, 2014).

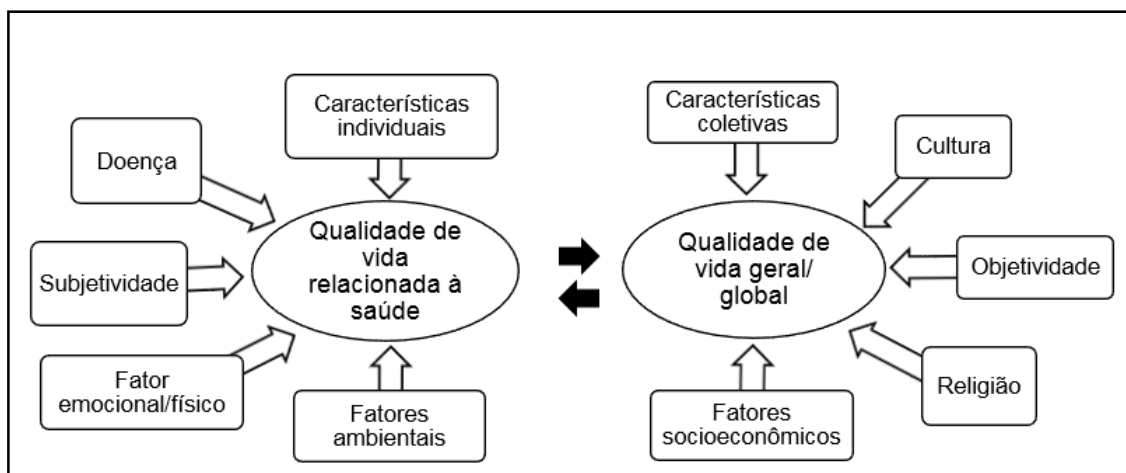


FIGURA 4- MODELO INTEGRADO DE QUALIDADE DE VIDA

FONTE: adaptado de < http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3124>

3.3 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

Como o próprio constructo do termo faz referência ao termo saúde, seria plausível levar em consideração primeiramente o conceito de saúde, que em 1946 foi definido pela Organização Mundial de Saúde como sendo ``Um estado de completo bem estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença ou enfermidade`` (SEIDL; ZANNON, 2004; BOWNIK; SAAB, 2009; ALONAZI; THOMAS, 2014).

Levando em consideração esta definição, a valorização de problemas de saúde pode ser definida em quatro níveis: a patologia (*pathology*, a nível de molécula, célula e tecido); a deficiência (*impairment*) como sendo qualquer perda ou anormalidade da função psicológica, fisiológica ou anatômica; a incapacitação (*disability*) como qualquer restrição ou falta de habilidade para realizar alguma atividade dentro da faixa considerada normal para um ser humano; e a

desvantagem (*handicap*) como tomada a partir de uma deficiência ou uma incapacidade, que limita ou impede o desenvolvimento de um papel social. Visto isso, a qualidade de vida relacionada à saúde pode ser entendida como o efeito final desses quatro componentes (Figura 5) (ALONSO, 2000).

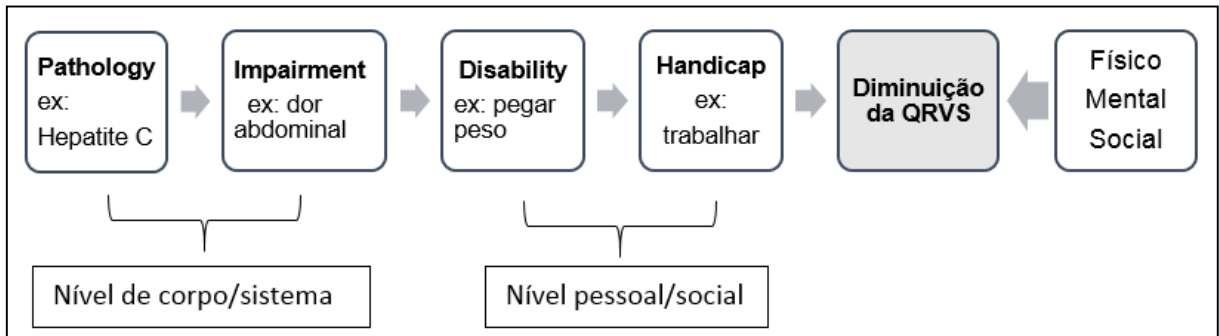


FIGURA 5- PROCESSO QUE LEVA À REDUÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE.

FONTE: Adaptado de JETTE (1993); EBRAHIM (1995)

Assim a qualidade de vida relacionada à saúde surge como um conceito específico do sistema de cuidados de saúde que pode ser definida como os níveis ótimos de funcionamento mental, físico e social, incluindo percepções de saúde, condições de saúde, satisfação com a vida e bem-estar, podendo ter dois sentidos diferentes: um geral para o sistema de cuidados de saúde e um específico para cada uma das doenças. Tomado no sentido geral, a QVRS refere-se à qualidade de vida que está dependente das doenças (de qualquer doença) e analisa a contribuição da doença e seu tratamento para a qualidade de vida das pessoas. No sentido específico para cada doença, qualidade de vida relacionada à saúde ou talvez mais apropriado qualidade de vida relacionado à doença, refere-se às limitações ou a forma como essa doença específica afeta a QV da pessoa, porém, não inclui avaliação específica da patologia, doenças ou deficiências que estão no órgão (JETTE, 1993).

O que caracteriza a QVRS é que ela é basicamente dinâmica, subjetiva e multidimensional. Dinâmica porque embora pareça ter um certo padrão geral para a qualidade de vida, cada pessoa pode atribuir intuitivamente diferentes pesos para a sua QV dependendo do momento e das experiências vivenciadas. A subjetividade leva em consideração a percepção da pessoa sobre o seu atual estado de saúde e sobre os aspectos não médicos do contexto de sua vida, ou seja, como o indivíduo avalia a sua situação pessoal em cada uma das dimensões relacionadas à

qualidade de vida e finalmente a multidimensionalidade que embora mais focada que a medida QV geral também faz referência as diversas dimensões que juntas ou individualmente podem alterar a qualidade de vida. Uma pessoa pode estar confinada em uma cadeira de rodas com pouco movimento mas pode ter um forte bem-estar psicológico e sensação de apoio social. Esta diversidade de experiência não pode ser captada por escalas simples (CHE *et al.*, 2014).

Para que seja possível então mensurar a qualidade de vida, o uso de dimensões ou itens (questões) são bastante frequentes e tentam compartimentalizar os 3 principais componentes do domínio saúde: físico, social e psicológico-cognitivo (Figura 6). O domínio de funcionamento físico inclui a capacidade de o indivíduo desempenhar suas atividades diárias que podem incluir tanto as atividades básicas da vida (AVD) como se vestir, caminhar e tomar banho como atividades mais complexas chamadas de atividade instrumental básica da vida por exemplo preparar uma refeição, fazer compras e transporte. Os aspectos psicológicos incluem uma gama de estados emocionais distintos como depressão, ansiedade, felicidade, funções intelectuais e cognitivas como a memória, atenção e estado de alerta. Já o domínio funcionamento social pode envolver relações com amigos, familiares e no trabalho (JENNEY; CAMPBELL, 1997; SVIRTLIH *et al.*, 2008; RODRIGUE *et al.*, 2009; TUDELA, 2009; BAKAS *et al.*, 2012).

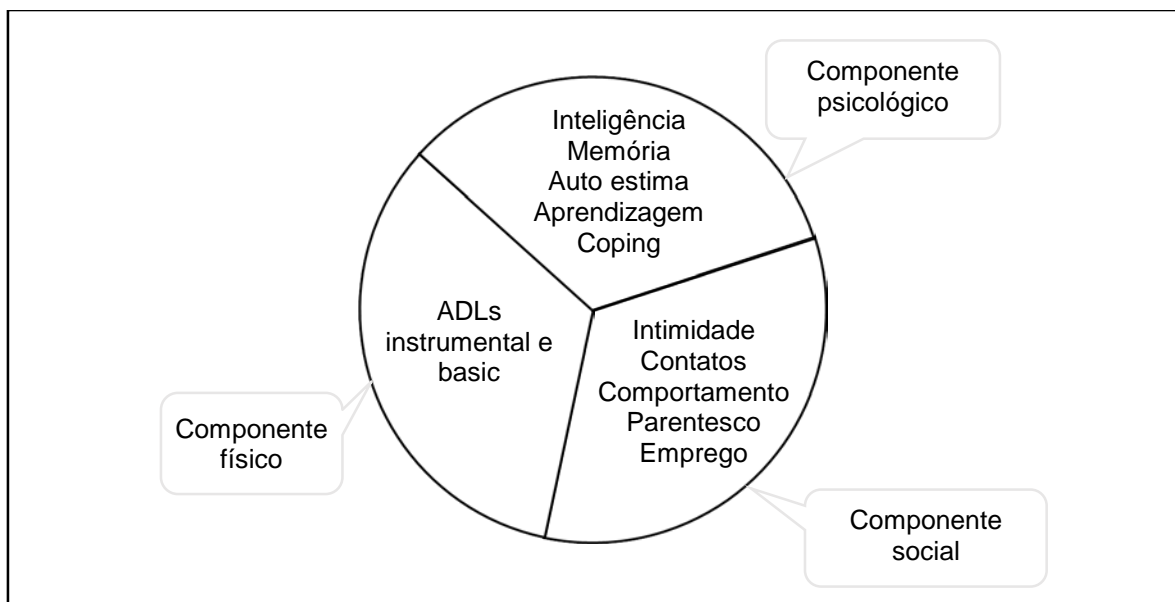


FIGURA 6- PRINCIPAIS COMPONENTES DA SAÚDE
FONTE: JETTE (1993)

Assim entre os diversos níveis que podem ser avaliados pelos pacientes pode-se citar a capacidade de realizar atividades da vida diária, estar livre de dor ou sofrimento, preservação dos sentidos e da sensualidade, suporte financeiro, domínio sobre a própria vida ou independência. Longe de ser imutável, todos esses elementos são relativos e podem mudar para cada pessoa. Algumas características próprias da personalidade de cada um podem ser adaptáveis ou transcender a mais profunda patologia física e mental. Isso explica porque alguns com demência grave, podem desfrutar suas vidas e as considerarem com alta qualidade. Quando exploramos a qualidade de vida no sentido subjetivo a relatividade se torna ainda mais pronunciável visto que o que é bom para uma pessoa pode não ser para outra ou ainda duas pessoas tendo a mesma doença em iguais condições de gravidade podem ter qualidade de vida distintas (BUTLER, 1992).

A avaliação e o acompanhamento dos índices de qualidade de vida em pacientes com doenças crônicas têm sua utilidade no planejamento de estratégias de intervenção já que fornecem informações importantes sobre o usuário, permitindo identificar suas prioridades e subsidiar programas de saúde para que implementem ações efetivas e assim proporcionem melhor qualidade de vida aos usuários na atenção primária à saúde. Em tais pacientes, a qualidade de vida pode ser mais relevante do que a duração da vida, porque os pacientes com tais doenças estão frequentemente mais preocupados com a qualidade e incapacidades do que sobre longevidade (SUMSKIENE *et al.*, 2006; AZEVEDO *et al.*, 2013).

Assim, não é compatível que resultados humanísticos como a qualidade de vida, continuem sendo negligenciados pelos profissionais e administradores de saúde. Mesmo que a avaliação da QV seja exaustiva e demande tempo e levantamento de dados continua sendo relevante na avaliação de tratamentos preventivos ou com efeitos colaterais (MARSHALL, 1995; MCCAFFREY III, 2000).

3.4. QUALIDADE DE VIDA E HEPATITE C

O interesse em avaliar a QVRS em infectados pelo vírus da hepatite C é o fato da hepatite C interferir na vida das pessoas, causando mudanças psicológicas e comportamentais que exigem do paciente uma nova forma de pensar seus hábitos e

encontrar uma maneira de enfrentar esta realidade e lidar com seus sentimentos. O primeiro fator que impacta diretamente na qualidade de vida é o diagnóstico. Pacientes cientes do diagnóstico de hepatite C parecem ter uma queda mais acentuada na QVRS do que os que não têm conhecimento da doença visto que há imediatas implicações na vida do paciente, como o início do tratamento e exames periódicos que trazem um stress psicológico. Um outro fator relevante, em pacientes com acometimento hepático, é a preocupação e as formalidades relacionadas a inscrição na lista de transplante de fígado, quando esta é indicada, pois gera uma insegurança para o paciente (SOUSA; CRUVINEL, 2008; ALVES *et al.*, 2012; AMODIO *et al.*, 2012; BEZEMER *et al.*, 2012).

Nos primeiros estágios da doença hepática, poucos ou nenhum sintoma específico são presentes e, assim, pacientes relatam efeitos menos significativos da doença em sua QVRS. No entanto, tem sido relatado que a doença crônica do fígado reduz a QVRS na mesma proporção em que a severidade da doença aumenta, além disso outros fatores como gênero, idade, estado civil, uso de álcool, comorbidades, doenças mentais, condição socioeconômica, cultura e estado psicológico podem afetar a QVRS. No entanto alguns estudos demonstram que distúrbios psiquiátricos e comorbidades, mas não a severidade da doença, são determinantes para a redução da QVRS. Outro relevante fator que contribui para a diminuição da QVRS é a estigmatização dos pacientes na sociedade que pode desencadear o isolamento social (ZICKMUND *et al.*, 2003; FREEMAN, 2005; SOBHONSLIDSUK *et al.*, 2006; GUTTELING *et al.*, 2007; AMODIO *et al.*, 2012; BEZEMER *et al.*, 2012; WOO *et al.*, 2012; AZEVEDO *et al.*, 2013; FÁBREGAS *et al.*, 2013a; TRELOAR *et al.*, 2013; ESTEBSARI *et al.*, 2013).

Em geral a infecção pelo VHC se manifesta de forma silenciosa onde sinais e sintomas aparecem geralmente quando a doença se apresenta em seu estado mais grave, ou seja, na fase crônica. No entanto, há uma consciência de que a hepatite C é uma doença sistêmica com muitas manifestações extra-hepáticas, além da inflamação no fígado e fibrose. Essas manifestações não específicas como por exemplo, fadiga, anorexia, mialgia, artralgia, irritabilidade, dores de cabeça e problemas de concentração, acabam contribuindo para a diminuição da QVRS desses pacientes. Outro fator importante é se o paciente está ou não em tratamento farmacológico, e os efeitos colaterais das diferentes terapias (SCHWARZINGER, MICHAËL *et al.*, 2004; POJOGA *et al.*, 2006; MATHEW *et al.*, 2006; BALFOUR *et*

al., 2006; SUMSKIENE *et al.*, 2006; BONKOVSKY *et al.*, 2007; GUTTELING *et al.*, 2007; ABDO, 2008; SINAKOS *et al.*, 2010; BEZEMER *et al.*, 2012; FÁBREGAS *et al.*, 2013b; BIANCO *et al.*, 2013; CHANG *et al.*, 2014; ORR *et al.*, 2014).

Entre os indivíduos que descobrem que tem hepatite C, cerca de 10 a 20% deles já estão cronicamente infectados e são suscetíveis a desenvolver cirrose em cerca de 20 a 30 anos. Dos que avançam para o estágio cirrótico, cerca de 6% acabam desenvolvendo carcinoma hepatocelular. Concomitante a progressão da doença, os indivíduos podem desenvolver desordens imunológicas como a crioglobulinemia e linfoma tornando o sofrimento mais pronunciável com os sintomas causados pela doença ou derivados do vírus per si. A cronificação da doença com um prognóstico ruim é recorrente em indivíduos que estão na quinta década de vida, isso se deve ao pico da prevalência do VHC ser justamente nessa fase ativa da vida, um fato que merece atenção visto que o aparecimento de comorbidades nesse período é frequente, podendo diminuir consideravelmente a QVRS (SCHWARZINGER, M *et al.*, 2004; AMODIO *et al.*, 2012).

No estágio final da cirrose, chamado de descompensação hepática, há uma desastrosa diminuição tanto da QVRS quanto na taxa de sobrevida visto que indivíduos neste estágio exibem limitações principalmente relacionadas como consequência da insuficiência hepática e hipertensão portal (ou seja, encefalopatia hepática, ascite, sangramento intestinal, esplenomegalia disfunção sexual, câibras nas pernas e prurido). No entanto o número de indivíduos com estas complicações do estágio final da doença, é relativamente pequeno se comparado com a maioria dos pacientes com doença hepática clinicamente significativa. Em resumo, a redução da qualidade de vida em pacientes com hepatite C crônica pode ser influenciada tanto por mecanismos diretos derivados da infecção viral per si ou também indiretamente seja através de efeitos adversos do tratamento ou então complicações derivadas da progressão da doença (Figura 7)(SHARIF *et al.*, 2005; MOREIRA; GARRIDO, 2011; AMODIO *et al.*, 2012).

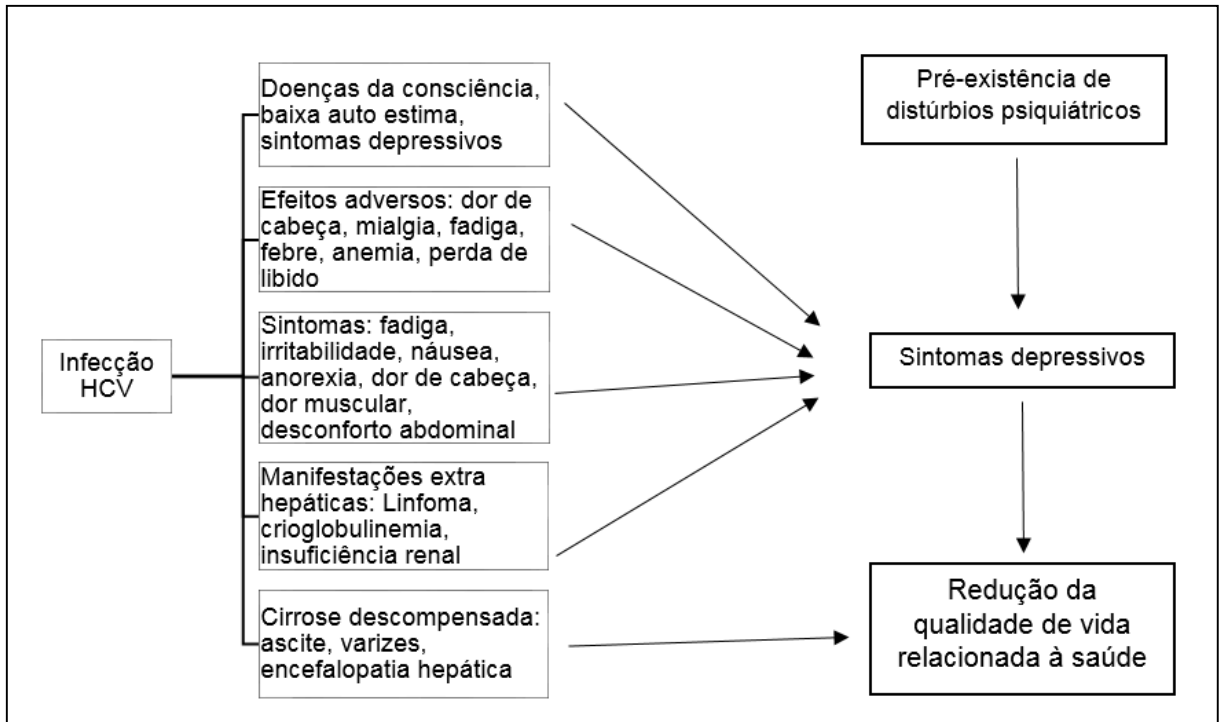


FIGURA 7- CAMINHOS QUE LEVAM À REDUÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA OCACIONADA PELO VHC.

FONTE: AMODIO *et al* (2012)

3.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONA A SAÚDE

São múltiplos os benefícios potenciais que justificam a medição da QVRS. Entre eles, a orientação de políticas sanitárias ou intervenções que visem uma melhora na saúde de grupos populacionais ou pacientes que tenham uma qualidade de vida desfavorável. Não há dúvida de que a avaliação do funcionamento do paciente em suas múltiplas dimensões (física, psicológica e social) aliada ao acompanhamento clínico pode ser útil para melhorar a comunicação entre o paciente e o médico, facilitar a tomada de decisões, identificar problemas, monitorar o impacto de uma enfermidade ou tratamento e ainda melhorar definitivamente a qualidade da atenção à saúde (TUDELA, 2009; HÉCTOR *et al.*, 2013).

Para que seja possível a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde existe uma ampla variedade de métodos disponíveis que podem refletir tanto aspectos objetivos quanto subjetivos. Em seus aspectos objetivos esses métodos avaliam a capacidade de um indivíduo de realizar determinadas tarefas ou então subjetivamente avaliando o impacto de determinada doença ou tratamento sobre seu estado de saúde geral e no bem-estar. As duas abordagens são

complementares porque muito embora a objetividade seja facilmente analisada, a subjetividade reflete a experiência do paciente sobre seu próprio estado de saúde (JENNEY; CAMPBELL, 1997; ORR *et al.*, 2014).

Devido a sua importância, o componente subjetivo tem se tornado um ponto chave nas tomadas de decisão e melhoria da qualidade dos sistemas de saúde, visto que os parâmetros clínicos tradicionais não são suficientemente capazes de expressar o que as pessoas sentem e pensam. Como forma de captar essa perspectiva do paciente durante as avaliações individuais e coletivas dos estados de saúde, há uma crescente expansão na utilização de instrumentos de avaliação da qualidade de vida (questionários), cada qual com sua peculiaridade (SUMSKIENE *et al.*, 2006; CAMPOLINA; CICONELLI, 2008; ORR *et al.*, 2014).

Importante destacar que antes do surgimento dos questionários, as primeiras abordagens de avaliação da QVRS eram baseadas em entrevistas feitas geralmente por um observador (profissional da saúde). Hoje os questionários assumem uma grande importância pois permitem avaliação de doentes com diversas enfermidades. Exibem também uma facilidade quanto a coleta de dados podendo ser auto administrados ou ainda serem respondidos via telefone ou correspondência postal. Uma desvantagem da autoadministração é que alguns pacientes, quer pelo nervosismo ou por não saberem ler nem escrever podem ser excluídos da amostra prejudicando a consistência do estudo. Um importante fator que se deve levar em consideração quando se pretende administrar um questionário é a escolha do local, visto que devem ser assegurados ao paciente total privacidade e confidencialidade além de um ambiente calmo e confortável (BRAGA *et al.*, 2011).

De maneira geral, os questionários apresentam um esboço padrão, com questões que tendem a avaliar as dimensões que são relevantes para a QVRS a partir de respostas padronizadas. Essas dimensões são avaliadas através de itens que quando agrupados representam uma dimensão ou escala, de modo que a construção de tal instrumento seja multidimensional. Dessa forma, tais instrumentos permitem obter pontuações individuais em cada dimensão e que no final sejam representativas do rendimento geral obtido no questionário constituindo um perfil de qualidade de vida. Em adição a estas formas de perfil, os índices, quer derivados a partir de uma combinação de escalas ou como uma única abordagem estão disponíveis. Perfis representam o caráter multidimensional em relação a experiência de qualidade de vida, enquanto que índices englobam domínios para formar um

único escore global sendo utilizados em avaliações econômicas de saúde. Em resumo, na tentativa de integrar aspectos relativos a qualidade de vida, o pesquisador pode valer-se de dois tipos de abordagens: uma abordagem psicométrica e uma econômica. Esta última produz medidas de utilidade através de métodos que conseguem revelar as preferências dos indivíduos, enquanto a abordagem psicométrica produz os perfis de saúde (FITZPATRICK *et al.*, 1992; FLETCHER *et al.*, 1992; GUYATT *et al.*, 1993; JENNEY; CAMPBELL, 1997; ALONSO, 2000; BURCKHARDT; ANDERSON, 2003; EISER; JENNEY, 2007; GANDHI *et al.*, 2014).

Esses questionários, por vezes auto administrados, são subdivididos em questionários genéricos e específicos. Os genéricos abrangem uma visão global desses domínios e são usados em populações gerais para avaliar uma variedade de estados de saúde ou perfis de saúde e uma ampla gama de doenças tendo como limitação a insensibilidade em mudanças que ocorrem ao longo do tempo. O específico ao contrário do genérico, é orientado para populações específicas com consequências peculiares de uma doença ou tratamento. Podem ser específicos para uma doença como a hepatite C, para um determinado problema de saúde como a dor ou ainda para uma determinada população como adultos ou crianças (FERRER *et al.*, 2006; SUMSKIENE *et al.*, 2006; TUDELA, 2009; AMODIO *et al.*, 2012; GAO *et al.*, 2012; BULLINGER; QUITMANN, 2014; CHE *et al.*, 2014).

Para que seja possível a interpretação desses questionários, esses instrumentos de avaliação, sejam do tipo genérico ou específico são compostos por escalas. Entre os tipos de escalas mais comumente usadas estão a escala de likert, escala analógica visual (VAS) e escala dicotômica. A Escala de Likert permite ao entrevistado escolher entre distintas opções, tais como (nunca, raramente, às vezes, a maior parte do tempo, sempre, muito bom, bom, regular e ruim). A escala analógica visual (VAS) que tem aspecto de um termômetro graduado de 0 a 100 permite aos indivíduos marcarem seu estado de saúde atual em algum ponto. Este ponto é tomado como peso em qualidade para aquele estado de saúde. Embora simples ele provê apenas uma escala ordinal de medida apresentando baixa estabilidade e confiabilidade inter e intraobservador. A escala dicotômica (sim ou não) é a mais simples de todas, porém não permite um estado intermediário entre as respostas (CARR; HIGGINSON, 2001; TUDELA, 2009; BULLINGER; QUITMANN, 2014).

Importante salientar que na maioria das vezes os questionários são usados como instrumentos discriminativos e pretendem detectar diferenças em escores entre pessoas em um mesmo ponto no tempo. Uma maneira de avaliar essa razão sinal (variabilidade nos escores entre pacientes) e ruído (variabilidade de escore no mesmo paciente) é chamada confiabilidade, sendo avaliada através do coeficiente alfa de Cronbach que avalia a consistência interna através da correlação entre os itens (ALONSO, 2000; BURCKHARDT; ANDERSON, 2003).

Se a variância associada aos erros aleatórios diminui, o valor observado “X” se aproxima do valor verdadeiro “V”, o que representa maior precisão nas medições, conseqüentemente, maior confiabilidade no instrumento utilizado para a coleta dos dados (no caso, o questionário). Conceitualmente, a confiabilidade reflete o quanto os valores observados estão correlacionados aos verdadeiros valores. Não há um valor mínimo definido para o coeficiente alfa de Cronbach ser aceito como bom, mas acha-se na literatura o valor de 0,70 como mínimo aceitável (OVIEDO; ARIAS, 2005). Uma outra classificação é com base na realizada por George e Mallery que considera valores maiores que 0,9 (excelentes), entre 0,8 e 0,9 (bom), 0,7-0,8 (aceitável), 0,6-0,7 (questionável), 0,5-0,6 (pobre) e abaixo de 0,5 considerado inaceitável (GEORGE, 2003).

3.5.1 Instrumentos Genéricos

Em 1995, o grupo de qualidade de vida da OMS (WHOQOL group) não somente propôs uma definição para o termo qualidade de vida como também se empenhou no desenvolvimento do primeiro instrumento genérico de avaliação chamado WHOQOL-100 cujo enfoque seria transcultural e internacional. Depois desse primeiro instrumento, uma ampla variedade de questionários acabaram sendo desenvolvidos (Quadro 3) diferindo na construção dos domínios e na quantidade de questões (BULLINGER; QUITMANN, 2014; CASTRO *et al.*, 2014).

O que caracteriza os instrumentos genéricos é que eles são usados em populações gerais e englobam tanto indivíduos saudáveis quanto aqueles com doenças agudas e crônicas. São compostos de múltiplos itens e conseguem avaliar uma ampla variedade de estados de saúde e doenças, permitindo a comparação da

qualidade de vida entre indivíduos saudáveis e doentes ou portadores da mesma doença vivendo em diferentes contextos sociais e culturais. Apresentam como desvantagem o fato de não conseguirem identificar e quantificar disfunções relativas a aspectos específicos de determinada doença e requerer grandes amostras populacionais (EISER; JENNEY, 2007).

Os instrumentos genéricos podem ser subdivididos em dois subgrupos: os instrumentos descritivos ou psicométricos e os de medidas de utilidade. Os primeiros são usados para medir todos os aspectos da qualidade de vida e que geram um perfil de saúde com base nos resultados descritos através de escores (único para cada dimensão ou geral) e o segundo reflete a preferência por determinado estado de saúde. A vantagem dos instrumentos de medidas de utilidade é a possibilidade de se obter um único score em uma escala de 0 (morte ou pior estado de saúde possível) a 1 (saúde perfeita) que associado a taxa de sobrevivência gera a unidade denominada anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) que é o termo utilizado em análises farmacoeconômicas (GARRATT *et al.*, 2002; GUTTELING *et al.*, 2007; CHE *et al.*, 2014).

QUADRO 3- INSTRUMENTOS GENÉRICOS

IAQV	FORMA	ESTRUTURA	SCORE	TA (min)
MOS SF-36	36 itens na escala likert	- Duas pontuações resumidas: Componente físico e mental. - 8 Domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais, saúde mental	- Todos os domínios e resumo pontuações expressas como T pontuações onde 50 é igual a média e desvio padrão igual a 10 em relação a população americana - Pontuações mais elevadas correspondem a melhor QVRS	10
EuroQol 5D	15 itens	- 5 Domínios: mobilidade, ansiedade/depressão, dor/mal-estar, cuidados pessoais, atividades habituais.	- Todos os domínios apresentam 3 níveis de resposta que variam desde a ausência de uma condição a eventos moderados e extremos.	3
SIP	136 itens em escala dicotômica	- 12 Domínios em 3 dimensões: 1. Uma categoria independente que inclui sono, alimentação, trabalho, gestão da casa, lazer. 2. Dimensão física: cuidados com o corpo, mobilidade. 3. Dimensão psicológica: comportamento social, estado de alerta, comportamento emocional	- Todos os domínios e todos os escores são expressos em uma escala de 0 a 100. Escores mais altos correspondem a uma maior QVRS.	30
NHP	45 itens em escala dicotômica	- 6 Domínios: nível de energia, dor, reação emocional, sono, Isolamento social, capacidades físicas.	- Escores dos domínios são expressos em escala de 0 a 100. Escores mais altos correspondem a uma maior QVRS	10

NOTAS: SF-36= *Short Form SF-36*; SIP= *Sickness Impact Profile*; NPH= *Nottingham Health Profile*.
IAQV= Instrumento de avaliação da qualidade de vida; TA= Tempo de administração; Min= minutos
FONTE: AUTOR (2014)

3.5.1.1 Medidas de Utilidade

Nos últimos anos, para que fosse possível acrescentar a qualidade de vida como medida para avaliar o desfecho em diferentes intervenções e programas, se fez necessário o desenvolvimento de instrumentos específicos para tal finalidade, principalmente em análises econômicas.

Mas porque não usar os instrumentos psicométricos já disponíveis? Do ponto de vista de economistas, os instrumentos psicométricos não geram um escore único o que não permite comparações entre diversas intervenções em saúde. Vale ressaltar ainda que os escores de tais instrumentos não definem a preferência do indivíduo pelo estado de saúde e tampouco pode-se inferir que escores mais altos fazem referência a uma maior preferência por algum estado de saúde. Em resumo os instrumentos psicométricos não são calibrados em uma escala entre 0 a 1 não permitindo o cálculo dos anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) (CUBÍ-MOLLÁ; VRIES, 2013; WILSON *et al.*, 2014).

Assim devido a incompatibilidade dos instrumentos psicométricos para com o modelo econômico, surgem os instrumentos capazes de gerar as chamadas medidas de utilidade que avaliam o valor ou conveniência de um determinado estado de saúde em uma escala de valores e cuja finalidade é inserir a qualidade de vida como desfecho em análises econômicas.

Mas de onde vem o termo utilidade? A base da teoria de utilidade foi desenvolvida na área da economia como forma de quantificar e analisar a maneira pela qual as pessoas fazem escolhas. Em 1944, John Von Neumann, matemático e Oscar Morgenstern, economista, publicaram sua teoria de tomada de decisão racional sob condições de incerteza, a chamada “Teoria de Utilidade de Von Neumann e Morgenstern”. Estes autores desenvolveram um modelo normativo em relação ao comportamento das pessoas ao tomar decisões, ou seja, como indivíduos racionais deveriam fazer escolhas quando confrontados com situações de incerteza. Devido ao fato desta teoria se adequar a qualquer bem quantificável, seu uso também foi disseminado naturalmente para a área da saúde, os chamados “índices de utilidade de estados de saúde” (ROMERO *et al.*, 2013). A abordagem de Von Neumann & Morgenstern consiste em derivar uma função de utilidade para um indivíduo baseada nas preferências deste indivíduo entre pares de “apostas” (gamble). Estas “apostas” consistem em escolhas entre dois cenários com

probabilidades de ocorrência diferentes. Para que esta função de utilidade seja capaz de representar preferências, algumas suposições são necessárias. Essas suposições são geralmente denominadas na literatura como os “axiomas da teoria de utilidade de Von Neumann & Morgenstern” (MULHERN *et al.*, 2014).

E como calcular as preferências dos indivíduos por determinado estado de saúde (*utility*)? Basicamente emprega-se 3 técnicas principais baseadas na teoria de Von Neumann e Morgenstern que são: o *standart gamble* (SG) (Jogo padrão) no qual se fazem escolhas alternativas envolvendo a incerteza; o *time trade-off* (TTO) (Permuta temporal) onde se considera a troca de uma redução da duração de sobrevivência defronte melhorias no estado de saúde e *personal trade-off* que é uma forma de estimar o valor social dos diferentes estados de saúde em que o contexto social de decisão envolve outros indivíduos além do paciente (TORRANCE *et al.*, 1972; SPIEGELHALTER *et al.*, 1992; NORD, 1994; BLEICHRODT; JOHANNESSON, 1997; ARNESEN; NORHEIM, 2003; GUTTELING *et al.*, 2007; BANSBACK *et al.*, 2012; ADAMS *et al.*, 2013).

Após o pesquisador valer-se de um índice cardinal único através da abordagem da teoria de utilidade utilizando as técnicas descritas acima pode-se então calcular o QALY, uma unidade composta por uma avaliação objetiva (quantidade de anos de vida ganhos ou perdidos) e uma avaliação subjetiva (o peso para determinado estado de saúde). Essa avaliação subjetiva é derivada de valor único entre 0 e 1. Assim 1 equivaleria a um estado perfeito de saúde e 0 ao estado de morte com possibilidade de apresentar resultados negativos (como perda de consciência) (SHIELL *et al.*, 2002).

Devido a sua importância, o QALY tem sido utilizado em análises econômicas tipo custo utilidade (ACU), como indicador que revela coletivamente mudanças no estado de saúde da população gerado por algum sistema de saúde. O QALY pode ajudar a priorizar a alocação de recursos em programas de governo e ainda escolher em diferentes intervenções ou tratamentos. Ele representa os anos de vida subsequente a uma intervenção de saúde ajustados pela qualidade de vida experimentada pelos pacientes durante esses anos. A figura 8 ilustra como o cálculo do QALY é relativamente simples, onde multiplica-se os anos de vida em um estado de saúde (t) pela qualidade de vida experimentada (q) sendo este também denominado Utility. Para o entendimento deste cálculo é preciso ter em mente que 1

QALY é igual a um ano de saúde total (SPIEGELHALTER *et al.*, 1992; ROMERO *et al.*, 2013; CHICAÍZA-BECERRA; GARCÍA-MOLINA, 2014; ORR *et al.*, 2014).

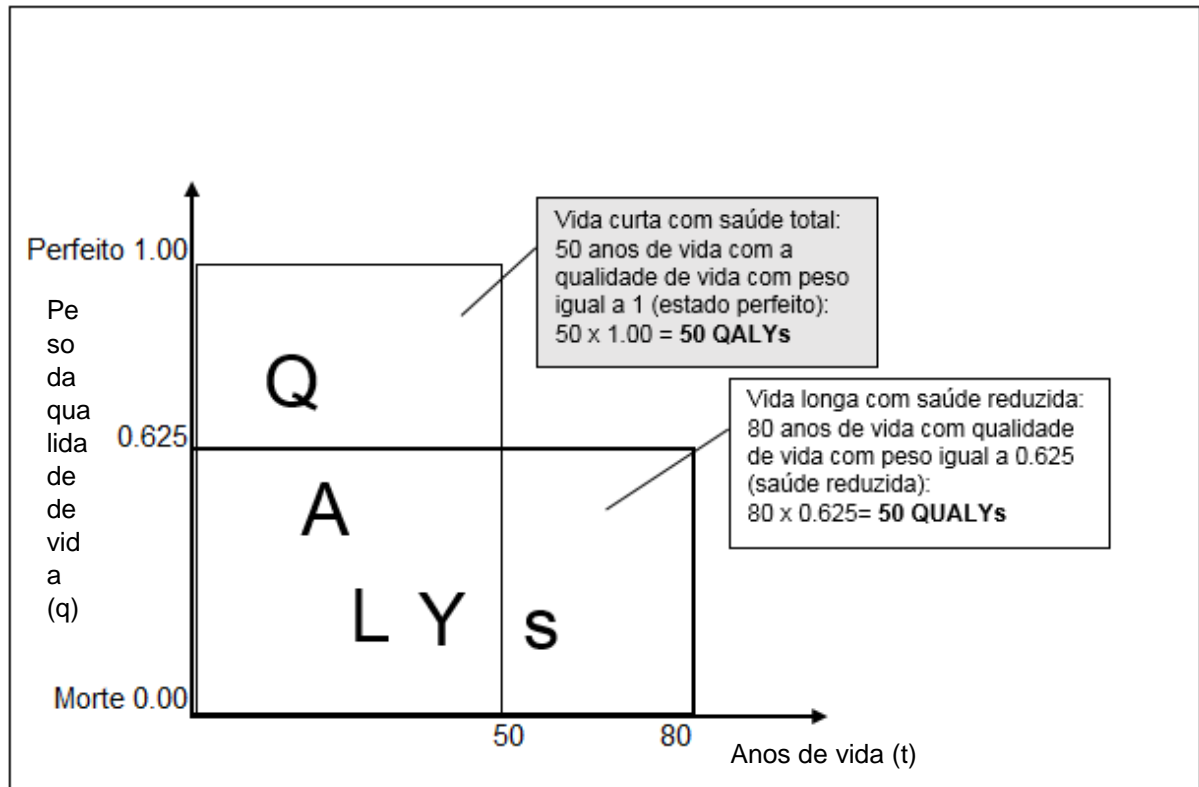


FIGURA 8- CÁLCULO DO QALYs
 FONTE: ARNESEN; NORHEIM (2003)

Na figura acima percebe-se que há uma equivalência de QALY, ou seja, indivíduos que vivem menos (50 anos) podem experimentar a mesma qualidade de vida que pacientes que vivem mais (80 anos), ambos após os ajustes aproveitam de 50 anos com qualidade total (50 QALYs). Por esse exemplo fica evidente que o tempo experimentado (ou aproveitado) é muito relativo e difere significativamente de tempo cronológico. Além disso, um ano fantástico (1 ano a 100% de ajuste= 1 QALY) pode facilmente ser mais valioso do que 50 anos com a qualidade de vida de, digamos, 10% (50 anos a 10% = 5 QALY) (VENTEGODT *et al.*, 2003b).

Um outro exemplo, é quando o QALY é utilizado nas análises custo utilidade (ACU) onde se faz um cálculo que agrega um custo e permite comparação de diferentes tratamentos ou intervenções facilitando o entendimento do gestor na área da saúde. Este cálculo é feito da seguinte forma: $ACU = \text{Custo} / \text{QALYs}$ (Quadro 4).

QUADRO 4- EXEMPLO DE ANÁLISE CUSTO UTILIDADE

	CUSTO DO TRATAMENTO	ANOS DE VIDA POUPADOS	UTILIDADE DE CADA ANO POUPADO	QALYs
Medicamento A	R\$ 15.000	5 anos	0,8	4
Medicamento B	R\$ 30.000	8 anos	0,4	3,2
Análise custo utilidade (ACU)	ACU= (R\$ 30.000 – R\$ 15.000) / 3,2 QALY – 4 QALY) = R\$ 18.750/QALY			

FONTE: AUTOR (2014)

No exemplo acima, para cada ano de vida poupado gasta-se aproximadamente \$18.750. Apesar do tratamento B prolongar mais a vida do paciente, a prioridade recairá sobre o medicamento A pois custa menos e fornece o desfecho melhor (mais QALYs, ou seja, anos com mais qualidade).

Por fim entre os instrumentos de utilidade mais utilizados e que permitem ao pesquisador fazer inferências e tomar decisões, estão o EQ-5D e o SF-6D que é uma derivação do SF-36. Esses instrumentos diferem quanto ao número e o tipo de dimensões de saúde e níveis de severidade. Talvez o EQ-5D seja o mais utilizado na literatura além de ser recomendado pelo Instituto Nacional de Saúde e excelência clínica (NICE) que é responsável por desenvolver diretrizes baseadas em evidências sobre as tecnologias de saúde mais eficazes para o sistema de saúde do Reino Unido (ANDRADE *et al.*, 2013).

3.5.2 Short Form 36 (SF-36)

Este instrumento foi desenvolvido pela *Rand Corporation*, nos Estados Unidos, por Ware e Sherbourne em 1992. O que contribuiu para o desenvolvimento do SF-36 foi sua integração no projeto *International Quality of Life Assessment (IQOLA)*, que visou a adaptação internacional do questionário original Medical Outcomes Study (MOS) composto de 149 itens e realizado em um estudo com mais de 22.000 pacientes. Assim, desde 1990, o SF-36 tem sido amplamente utilizado em todo o mundo para avaliar o estado de saúde em pesquisa clínica e para monitorizar resultados em saúde (KANG *et al.*, 2005; CAMPOLINA; CICONELLI, 2008; BURHOLT; NASH, 2011; ADORNO; NETO, 2013).

O SF-36 é um questionário genérico de avaliação de qualidade de vida que apresenta como principais vantagens: versatilidade (podendo ser aplicado como

índice discriminativo, avaliativo e preditivo), ser curto (composto de 36 questões e oito escalas) e tempo reduzido para aplicação que varia de 5 a 10 minutos e pode ser aplicado tanto por entrevista como autoadministração. Devido as suas inerentes vantagens, o SF-36 é atualmente o instrumento genérico de qualidade de vida mais amplamente utilizado, com mais de 4.000 publicações e 2.060 citações desde 1988, sendo aplicado em mais de 200 doenças e traduzido em mais 40 países. Entre as doenças e condições frequentemente mais estudadas através do SF-36 estão: artrite, lombalgia, câncer, doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, depressão, diabetes, doença gastrointestinal, cefaleia, HIV/SIDA, doença renal, esclerose múltipla, doenças musculoesqueléticas, osteoartrose, acidente vascular cerebral, doença vascular, procedimentos cirúrgicos e aspectos da saúde da mulher (GUTTELING *et al.*, 2007; CAMPOLINA; CICONELLI, 2008; BIANCO *et al.*, 2013; LARREY *et al.*, 2014).

A propriedade discriminativa do SF-36 refere-se à sua capacidade de diferenciar grupos com diferentes níveis de qualidade de vida. Neste sentido, o SF-36 tem sido utilizado, por exemplo, como uma escala de saúde mental para o rastreamento de transtornos psiquiátricos, conseguindo discriminar diferentes grupos. Em relação a sua propriedade avaliativa o SF-36 tem a capacidade de detectar mudanças ao longo do tempo, caso elas ocorram. Em ensaios clínicos, esta propriedade do SF-36 tem sido demonstrada, reforçando a utilidade da ferramenta para a avaliação de benefícios, por exemplo, com a artroplastia de joelho e quadril. A propriedade preditiva do SF-36 refere-se à sua capacidade de prever resultados futuros, a partir da análise de determinados perfis de comprometimento de qualidade de vida. Alguns estudos têm demonstrado a adequação do SF-36 para a predição da taxa de utilização de serviços de saúde, da evolução e curso clínico de depressão, da perda de emprego em 1 ano e da sobrevivência em 180 dias ou em 5 anos (CAMPOLINA; CICONELLI, 2008; ROSANOVA *et al.*, 2010).

Em relação a seu constructo, os 8 domínios de saúde que compõem o questionário, representam aqueles mais frequentemente medidos em saúde e mais afetados pela doença e medidas terapêuticas. Estes domínios foram selecionados previamente a partir dos 40 domínios incluídos no MOS. A estrutura definitiva do SF-36 pode ser dividida em 3 componentes: itens (perguntas), escalas (correspondente a cada um dos domínios de qualidade de vida) e medidas sumárias (resumo do componente físico e mental). Ao todo são 36 itens que estão divididos em 8 escalas

ou domínios. Contempla ainda, uma sub-escala de transição em saúde, que não é considerada um domínio específico, mas que pretende quantificar a mudança na saúde em geral de quem responde (BOWNIK; SAAB, 2009; GAO *et al.*, 2012; BIANCO *et al.*, 2013; MATCHAM *et al.*, 2014).

Os domínios do SF-36 são designados da seguinte forma (Figura 9): Capacidade funcional (CF), Aspectos Físicos (AF), Dor (D), Estado Geral de Saúde (EG), Vitalidade (V), Aspectos Sociais (AS), Aspectos Emocionais (AE) e Saúde Mental (SM). Cada escala é composta de 2 a 10 itens, podendo ainda resumir essas escalas através das duas medidas sumárias: Componente Físico (CF= CF+AF+D+EG) e Componente Mental (CM= AE+V+AS+SM). O resultado é expresso numa pontuação que varia de 0 a 100 para cada uma das oitos escalas, entre 8 a 73 para o componente físico, entre 10 a 74 no componente mental e através do escore normalizado na forma de T-scores a partir de dados de 2009 para a população americana (média de 50 e desvio padrão de 10) o que tem tornado muito mais fácil a interpretação dos resultados obtidos (CICONELLI *et al.*, 1999; DAN *et al.*, 2008; BEZEMER *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2013; KHOURY, EL *et al.*, 2014).

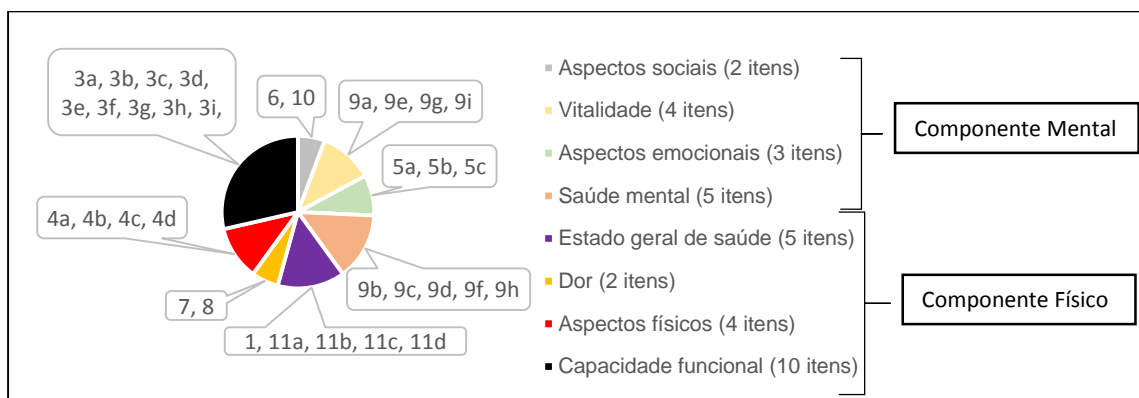


FIGURA 9- ESTRUTURA BASE DO SF-36
 FONTE: AUTOR (2014)

Com o escore normalizado, cada escala passa a ser expressa através de uma mesma média de 50 e um mesmo desvio padrão de 10. Fica claro, portanto, que toda vez que o escore da escala for menor que 50, o estado de saúde está abaixo da média e cada ponto é um décimo do desvio padrão. Por exemplo, um Componente Físico com um escore de 45 indica que o indivíduo avaliado está com a sua saúde física abaixo da média, mais especificamente, meio desvio padrão (5

pontos) abaixo da norma estabelecida com base na população americana. Assim, clínicos e tomadores de decisão podem interpretar muito mais facilmente os resultados, uma vez que sabem que as variações obtidas, referem-se diretamente a uma população padrão, ou seja, os resultados apresentados passam a apresentar um significado em termos de normalidade e anormalidade. Entre os valores populacionais disponíveis como padrões internacionais englobam valores normativos dos Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Suécia, Turquia e Noruega. (CAMPOLINA; CICONELLI, 2008; CRUZ *et al.*, 2013; HÉCTOR *et al.*, 2013).

No Brasil, o SF-36 foi traduzido e adaptado culturalmente por Ciconelli *et al* em 1999 para uma população portadora de artrite reumatoide, sendo suas propriedades de reprodutibilidade e validade demonstradas. Este instrumento também foi utilizado em estudos sobre a qualidade de vida de pacientes com estágio final da doença renal submetidos a hemodiálise intermitente, pacientes hipertensivos, pacientes com HIV/AIDS e muitos outros (LAGUARDIA *et al.*, 2011; HÉCTOR *et al.*, 2013).

3.5.3 EuroQol 5D - (EQ-5D)

Em virtude de compartilharem o interesse pela medição da qualidade de vida relacionada à saúde, um grupo de investigadores de vários países como Finlândia, Países Baixos, Noruega, Suécia e Reino Unido, juntaram-se e formaram em 1987 um grupo chamado EuroQol. Este grupo, tinha como objetivo desenvolver um instrumento genérico para descrever e medir a qualidade de vida relacionada com a saúde. A concepção de tal instrumento consistia em originar um índice cardinal único do estado de saúde, podendo ser usado como uma medida dos resultados de saúde, tanto na avaliação clínica, como na econômica. Este grupo defende a importância de um perfil multidimensional que seja útil para muitas situações, e reconhece essa necessidade, como nos estudos farmacoeconômicos. A partir deste índice é possível que as tecnologias em saúde sejam avaliadas na forma de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY ou então AVAQ) (UL HAQ *et al.*, 2012; WILSON *et al.*, 2014).

Com base em estudos desenvolvidos, em outubro de 1991, o instrumento denominado EQ-5D composto de 5 dimensões foi então concebido. O constructo de

tal instrumento é composto por cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão (figura 10). Cada dimensão é composta de 3 níveis que variam em três níveis de resposta (1= sem problemas, 2= alguns problemas e 3= problemas extremos) que combinadas geram 243 estados de saúde do tipo 11111. De acordo com estes 5 algarismos pode-se inferir o seguinte: O paciente não tem problemas em andar, não tem problemas em relação aos cuidados pessoais, não tem problemas em desempenhar suas atividades diárias, não sofre com dores ou mal-estar e também não relata sintomas depressivos e de ansiedade (PICAVET; HOEYMANS, 2004; FUJIKAWA *et al.*, 2011; WHYNES, 2013; CHE *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2014).

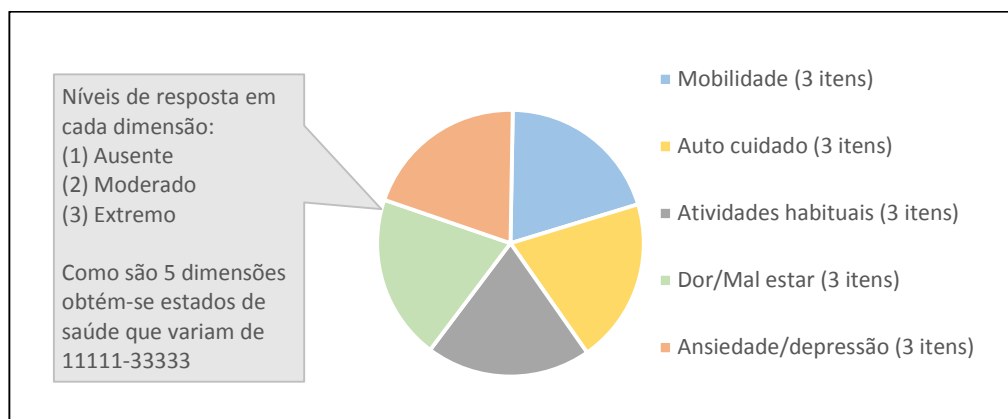


FIGURA 10- ESTRUTURA BASE DO EQ-5D
 FONTE: AUTOR (2014)

Após a aplicação do questionário EQ-5D, onde se obtém um algoritmo descritivo de 5 números, é necessário proceder ao cálculo dos índices definidos pelas cinco dimensões. Este cálculo é efetuado com base nos coeficientes EQ-5D (Quadro 5), obtidos com base numa regressão do modelo desenvolvido a partir dos valores recolhidos com o time trade-off no Reino Unido (FERREIRA *et al.*, 2013).

Assim o índice final é sensível ao nível da gravidade de cada dimensão. Inclui um termo constante α para qualquer estado de saúde diferente de 11111 e um termo N3 identificador de um nível mais grave de qualquer dimensão. Dessa maneira a função aditiva é definida por ($V = 1 - \alpha - MO - CP - AH - DM - AD - N3$) em que 1 representa o valor da saúde perfeita utilizado para reescalar o resultado final no intervalo de 0 a 1, α é uma constante que representa a não coincidência do valor de qualquer dimensão em relação ao nível 1, N3 é uma outra constante que representa a presença do nível 3 em qualquer dimensão e as variáveis MO, CP, AH, DM e AD

assumem os valores de acordo com os níveis (1,2,3). Somente após o índice estimado para o estado de saúde é possível obter o valor de QALY associado a este estado de saúde, que permitirá seu uso como uma medida de benefício para os cuidados de saúde e em avaliações econômicas (SHIELL *et al.*, 2002; POOLE *et al.*, 2014).

QUADRO 5- COEFICIENTE DO EQ-5D PARA A POPULAÇÃO DO REINO UNIDO.

DIMENSÃO EQ-5D	COEFICIENTES		
	Nível 1	Nível 2	Nível 3
(MO) Mobilidade	0	0,069	0,314
(CP) Cuidados pessoais	0	0,104	0,214
(AH) Atividades habituais	0	0,036	0,094
(DM) Dor/ mal-estar	0	0,123	0,386
(AD) Ansiedade/depressão	0	0,071	0,236
Constante α		0,081	
N3 (pelo menos 1 dimensão \neq 3)		0,269	

AUTOR: FERREIRA *et al* (2013)

Quase sempre a maioria dos conjuntos de valores do EQ-5D são obtidos utilizando uma amostra representativa da população em geral de tal forma que essa amostra represente a perspectiva social. Este conjunto de valores (tariffs ou pesos) é que geram os valores de utilidade relacionados com a saúde. Essas valorizações de utilidade para todos os 243 estados de saúde EQ- 5D são baseadas na técnica (TTO) e também de uma outra porção do questionário: a escala visual analógica (VAS) que consiste de um termômetro de 20 cm com dois pontos finais distintos: 0 representando o pior estado de saúde imaginável e 100 o melhor estado de saúde imaginável (CRAIG; BUSSCHBACH, 2012; CHICAÍZA-BECERRA; GARCÍA-MOLINA, 2014; ZAMPELIS *et al.*, 2014).

A avaliação inicial dos estados de saúde do EQ- 5D foi realizada por Dolan *et al* 1996, com base num conjunto inicial de 45 estados de saúde e 2997 membros da população britânica, selecionados num estudo denominado MVH (medição e valoração da saúde) pela Universidade de York no Reino Unido. No Brasil, na tentativa de desenvolver pesos dos estados de saúde para a população brasileira, alguns estudos estão sendo feitos em amostra populacional do Estado de Minas

Gerais, o que proporcionará pesos e medidas que sejam representativas da realidade do País (ANDRADE *et al.*, 2013; BAGUST, 2013).

3.5.4 Instrumentos Específicos

Como os resultados da qualidade de vida estão relacionados a função fisiológica e a mortalidade, a necessidade de instrumentos mais sensíveis aos efeitos do tratamento e da história natural das doenças particulares tornou-se evidente. Isso causou uma expansão significativa de instrumentos que avaliassem a qualidade de vida específica em relação a doenças tais como: artrite, acidente vascular cerebral, doenças do coração e nos últimos anos, as doenças hepáticas. Alguns autores sugerem que os instrumentos específicos são mais adequados para estudos como os ensaios clínicos, enquanto instrumentos genéricos seriam mais benéficos por exemplo para comparar a QV na doença hepática crônica com outras doenças (MARTIN *et al.*, 2006).

Os instrumentos específicos geralmente são desenvolvidos a partir da combinação de itens mais relevantes relacionados a doença existentes nos instrumentos genéricos, somado as experiências clínicas e o feedback do paciente. No entanto, cada doença deve possuir seu próprio instrumento validado e disponível na linguagem da população em que será utilizado, apresentando aspectos específicos de cada doença que irão compor os diversos domínios relacionados a qualidade de vida. A vantagem dos instrumentos específicos é que são em geral, mais sensíveis a mudanças nos estados de saúde com o tempo, ou com determinado tratamento, pois apresentam questões específicas que abordam determinadas manifestações da doença em si. A desvantagem de tais instrumentos é que dependendo da natureza do instrumento ele não permite a comparação entre diferentes domínios, populações e diferentes estados de saúde (EISER; JENNEY, 2007; CHE *et al.*, 2014; ORR *et al.*, 2014). No caso das doenças hepáticas os principais instrumentos utilizados são: o *hepatitis quality of life questionnaire* (HQLQ) seguido pelo *Chronic Liver disease questionnaire* (CLDQ), the *Liver Disease Quality Of Life questionnaire* (LDQOL) e por último o *Liver Disease Symptom Index 2.0* (LDSI 2.0) cada qual com suas peculiaridades (tabela 6) (GUTTELING *et al.*, 2007; LORIA *et al.*, 2013).

QUADRO 6- INSTRUMENTOS ESPECÍFICOS

I A Q V	FORMA	ESTRUTURA	SCORE	TA (min)
H Q L Q	36 itens do SF-36 com adicional de mais 15 itens	8 domínios do SF-36 mais os 15 itens que avaliam: o impacto da hepatite na saúde do paciente incluindo angústia geral de saúde e específica da hepatite, o bem-estar, e limitação da capacidade funcional.	Todos os domínios têm um escore de 0 a 100. Altos escores correspondem a uma melhor QVRS	15
C L D Q	29 itens na escala de likert	6 domínios: sintomas abdominais, fadiga, sintomas sistêmicos, atividades, função emocional, preocupação	Possui 2 tipos de escores: um individual por domínio e um geral de todos domínios. Ambos escores são expressos de 0-7 com alta pontuação significando melhor QVRS	10
L D Q O L	75 itens na escala de likert mais os itens do SF-36	12 domínios específicos: sintomas, efeitos nas atividades diárias, concentração, memória, função sexual, problemas, sexuais, sono, solidão, interação social, esperança, preocupações, estigma da doença,	Todos os domínios têm um escore de 0 a 100. Altos escores correspondem a uma melhor QVRS	20
L D S I	18 itens na escala de likert	9 itens de severidade: prurido, dor nas articulações, dor abdominal, sonolência, preocupação com situação familiar, diminuição apetite, depressão, medo de complicações, icterícia. 9 itens de sintomas de incapacitação	Itens de severidade são avaliados numa escala de 0 a 5. Altos escores correspondem a maior gravidade de Sintomas. Itens de incapacitação são avaliados numa escala de 0 a 10 Pontuações mais elevadas correspondem a maior impacto nas atividades diárias	10

NOTAS: HQLQ= *Hepatitis Quality of Life*; CLDQ= *Chronic Liver Disease Questionnaire*; LDQOL= *Liver Disease Quality of Life*; LDSI= *Liver Disease Symptom Index*. IAQV= Instrumento de avaliação da qualidade de vida; TA= Tempo de administração; Min= minutos.

FONTE: AUTOR (2014)

Assim, os quatro principais instrumentos resumidos no quadro 6 têm sido utilizados em estudos sobre doença hepática. O LDQOL é um instrumento modular,

ou seja, é uma mistura de instrumento genérico com algumas escalas adicionais específicas da doença. O CLDQ é um instrumento específico pois foca somente aspectos da doença. Ele pode ser utilizado em todos os tipos de doenças do fígado e em ambos estágios da doença e geralmente é aplicado com outro instrumento genérico como o SF-36 (MARTIN *et al.*, 2006).

3.5.4.1 Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)

Dentre todos os questionários o instrumento de avaliação mais amplamente utilizado para a doença hepática é o CLDQ, desenvolvido por Younossi *et al.* em 1999 no Departamento de Gastroenterologia, do centro médico de Cleveland em Ohio, Estados Unidos. Já no Brasil, a adaptação cultural do questionário para a população brasileira foi realizada por um estudo realizado em 2010 por Mucci *et al.* (SUMSKIENE *et al.*, 2006; MUCCI *et al.*, 2010).

Esse instrumento é estruturado a partir de 29 itens na escala de likert, projetados para medir os seis domínios (figura 11): sintomas abdominais (SA), fadiga (FA), sintomas sistêmicos (SS), atividades (AT), funções emocionais (FE) e preocupação (PR). Este questionário possui duas formas de apresentação de escores: uma individual e outra composta. Ambas pontuações variam de 1 (maior gravidade) a 7 (menor gravidade) e escores mais elevados indicam uma frequência mínima de sintomas e conseqüente melhor QVRS (YOUNOSSI *et al.*, 1999; FERRER *et al.*, 2006; DAN *et al.*, 2007).

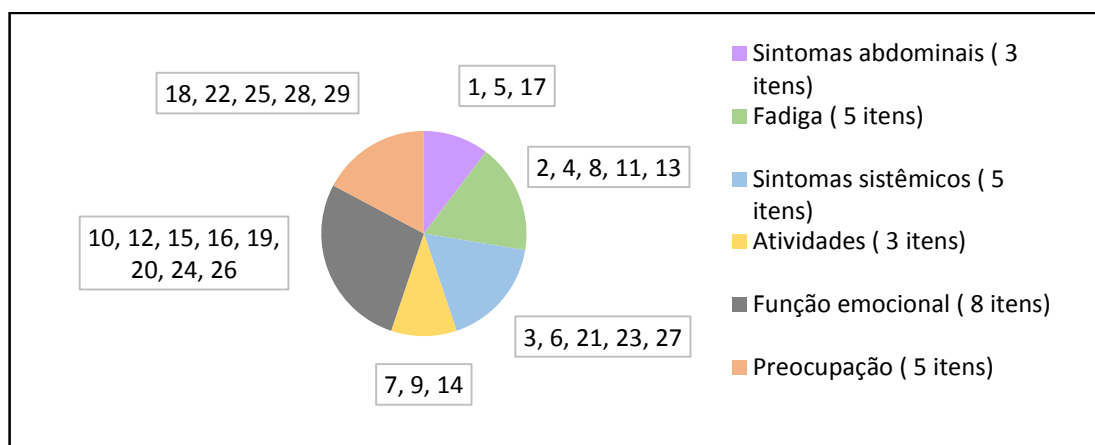


FIGURA 11- ESTRUTURA BASE DO CLDQ
 FONTE: AUTOR (2014)

Assim cada domínio do CLDQ procura abranger várias questões que abordam assuntos relacionados ao domínio ``maior`` por exemplo: FA (cansaço ou fadiga, sonolência durante o dia, a diminuição da força, diminuição do nível de energia, sonolência), SA (inchaço abdominal, dor abdominal, desconforto abdominal), FE (ansiedade, infelicidade, irritabilidade, dificuldade em dormir, alterações de humor, capacidade de adormecer à noite, se sentiu deprimido, problemas de concentração) SS (dor no corpo , falta de respiração, dores musculares, boca seca, coceira), AT (incapaz de comer tanto quanto quer, problemas para levantar ou carregar objetos pesados , limitação de dieta), PR (preocupação com o impacto da doença hepática na família, preocupação com a piora dos sintomas, preocupação com o agravamento da sua condição, preocupado com a disponibilidade de transplante) (SOBHONSLIDSUK *et al.*, 2006; CHANG *et al.*, 2014)

4 JUSTIFICATIVA

Avaliar a qualidade de vida em doenças crônicas é importante porque a auto percepção de saúde é considerado um indicador de mortalidade: pessoas que relatam a sua saúde como ruim apresentam maior risco de mortalidade por todas as causas de morte em comparação com aquelas que relatam ter uma saúde boa. Além disso, na hepatite C a avaliação da qualidade de vida permite conhecer em que nível as dimensões psicológica, física, social e emocional são afetadas para que os profissionais de saúde conduzam melhor o tratamento e o suporte assistencial.

Outro ponto importante, é o Levantamento de dados para subsidiar as análises econômicas, do tipo custo utilidade, como o projeto que será desenvolvido posteriormente intitulado ``Estudo observacional e farmacoeconômico dos inibidores de protease para o tratamento da Hepatite C Crônica``.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a qualidade de vida de pacientes com hepatite C crônica no município de Curitiba e verificar que fatores estão associados a mesma.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analisar se fatores sociodemográficos e clínicos que interferem na qualidade de vida de pacientes com hepatite C crônica;
- b) Analisar o impacto da hepatite C crônica nos domínios da qualidade de vida;
- c) Fornecer dados de utilidade para estudos de avaliação econômica.

6 METODOLOGIA

6.1 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) - registro 30486914.0.0000.0096 e pelo Centro de Orientação e Aconselhamento da Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Curitiba, PR (COA-SMS) - registro 30486914.0.3001.0101. Todos os pacientes que participaram da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 3). Os objetivos e procedimentos da pesquisa foram descritos em linguagem compreensível para leigos no TCLE.

6.2 DESENHO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo observacional transversal

6.3 INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS PESQUISADAS

Foram aplicados 3 instrumentos de qualidade de vida sendo dois deles genéricos (SF-36 e EQ-5D) e um específico para análise da qualidade de vida em pacientes com doenças hepáticas crônicas (CLDQ). Os instrumentos foram auto administrados, e preenchidos na presença do pesquisador. Os pacientes foram abordados no ambulatório de gastroenterologia do HC-UFPR enquanto aguardavam consulta médica. Os questionários foram aplicados em sala reservada, através de amostragem por conveniência, garantindo-se a privacidade dos pacientes. O entrevistador esteve disponível para esclarecer possíveis dúvidas. Também foram coletados dados através de prontuários como presença de comorbidades, tempo de doença, tempo de tratamento, genótipo, score Metavir e medicamentos em uso. Também foram coletados dados autorrelatados como idade, cor, gênero, escolaridade, estado civil, renda familiar e determinados vícios (por exemplo álcool e drogas).

6.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Pacientes com diagnóstico de hepatite C que estavam em acompanhamento regular no ambulatório de gastroenterologia (SAM 5) do HC-UFPR e no COA-SMS no período de abril de 2014 a março de 2015. Os pacientes foram convidados a participar do estudo enquanto aguardavam a consulta de rotina.

Para estimar o tamanho da amostra foram utilizados dados da Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Curitiba-PR obtidos pelo Sistema de Informação de Notificação de Agravos (SINAN). O tamanho da amostra (n) foi estimado tendo como base o total de notificações registradas no ano de 2013, que foi de 438 pacientes (N). Considerando população finita foi utilizado a equação (1) e (2) para o cálculo amostral.

$$\frac{\sqrt{(n-1)s^2}}{X_D^2} < \sigma < \frac{\sqrt{(n-1)s^2}}{X_E^2}$$

Equação (1): Intervalo de confiança para σ

Fonte: Levine, 2005

$$\sigma \approx \frac{\text{Amplitude}}{4} = \frac{\text{Maior valor} - \text{Menor valor}}{4}$$

Equação (2): Estimativa de σ

Fonte: Devore, 2006

A amostra mínima, calculado, foi de 79 pacientes, considerando um intervalo de confiança (IC) de 95% e escolhendo um erro padrão igual a 5% (tabela 7).

TABELA 7- CÁLCULO AMOSTRAL

N Tamanho populacional	Z_{α/2} Intervalo de confiança de 95%	σ Desvio padrão populacional	E Erro padrão	n Tamanho amostral
438	1,96	25	1	370
438	1,96	25	2	253
438	1,96	25	3	166
438	1,96	25	4	112
438	1,96	25	5	79
438	1,96	25	6	58

6.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos neste estudo pacientes com hepatite C crônica independente de gênero desde que maiores de 18 anos que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o TCLE.

Foram excluídos da amostra pacientes com diagnóstico psiquiátrico, mulheres grávidas, e coinfectados com VHB e HIV.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o programa Minitab® versão 17, estipulando-se níveis de confiança de 95. Na análise da qualidade de vida, avaliada através do instrumento SF-36, para verificar a consistência interna e estimar a confiabilidade do instrumento foi calculado o α de Cronbach para cada domínio individualmente, sendo considerados aceitáveis valores superiores a 0,7.

Os dados obtidos foram codificados e digitados em planilha eletrônica, em forma de banco de dados (*Excel for Windows*), transferidos e analisados pelo programa (*Minitab® 17*).

As variáveis qualitativas foram representadas por frequências, absoluta (n) e relativa (%). Já as variáveis quantitativas representadas por média, desvio-padrão (dp), mediana, valores mínimos e máximos. A distribuição normal dos parâmetros foi

testada pela prova de Kolmogorov-Smirnov. Quando a hipótese de normalidade foi rejeitada, foram aplicados testes não paramétricos nas análises comparativas.

Os fatores de interesse foram comparados, em relação aos escores pela Prova de Mann-Whitney para comparar dois grupos e pela Prova de Kruskal- Wallis, para comparar três grupos. Também foram calculados os coeficientes de correlação entre as variáveis contínuas, através do teste não paramétrico de Spearman. A força das correlações (ρ) foi caracterizada em forte ($>0,70$), moderada ($0,30 - 0,70$) e fraca ($<0,30$).

A homogeneidade dos fatores de interesse foi avaliada pelo Teste do Qui-quadrado em parâmetros qualitativos, e pelo Teste t de Student ou Análise de Variância em parâmetros quantitativos.

Adotou-se o nível de significância de 0,05 ($\alpha = 5\%$), sendo os níveis descritivos (p) inferiores a esse valor considerados significantes e representados por (*). Quando o valor de “p” foi significativo em 0,01 ($\alpha = 1\%$), este foi representado por (**).

Quando analisado a consistência interna dos instrumentos escalares foi utilizado o cálculo do Alfa de Cronbach.

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como objetivo captar tanto o perfil geral de saúde dos pacientes quanto aspectos peculiares da doença foram utilizados dois questionários para avaliar a qualidade de vida, dois genéricos e um específico.

Em análises econômicas na saúde são utilizados questionários de utilidade baseados nos anos de vida ajustados pela qualidade que dialoga com o custo, eficácia e o benefício advindo com o uso de alguma tecnologia. Cabe destacar que atualmente não apenas os profissionais de saúde estão engajados no desenvolvimento de novos instrumentos de avaliação da qualidade de vida, para incorporarem em suas práticas clínicas, mas também a indústria farmacêutica tem tido essa preocupação visto que agências de regulação como o FDA nos Estados Unidos já tem requerido provas de benefícios de qualidade de vida para o paciente, para licença e aprovação de novos medicamentos (HAUSER *et al.*, 2004; LORIA *et al.*, 2013; YOUNOSSI *et al.*, 2014).

A seleção dos locais foi feita com base no número de pacientes com hepatite C em acompanhamento, a disponibilidade de espaço físico no local para a aplicação dos questionários. O HC-UFPR e COA-SMS estão entre os principais centros de saúde responsáveis pelo atendimento de pacientes com hepatite C na cidade de Curitiba, Paraná. O atendimento dos pacientes com doenças hepáticas nestes locais e feito 2 a 3 vezes por semana em geral.

O critério de inclusão foi estabelecido evitando-se aspectos que poderiam influenciar direta ou indiretamente na aferição da qualidade de vida. Sabe-se que portadores de distúrbios psiquiátricos podem mascarar os efeitos próprios da doença, visto que o vírus per si pode acometer negativamente a saúde mental do paciente. A exclusão de mulheres grávidas reside no fato de que aspectos próprios da gravidez e segurança do feto o tratamento com base em antirretrovirais não é indicado além disso a própria gravidez já desencadeia uma série de transformações de comportamento e estilo de vida. Menores de 18 anos foram excluídos pelo fato de que poderia haver conflito, confusão ou insegurança nas séries de respostas e também pela possível interferência do acompanhante do menor na veracidade das informações. Pacientes coinfetados não foram incluídos no estudo porque outras doenças podem subestimar ou superestimar o sentimento em relação a percepção da qualidade de vida.

7.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Dos 147 pacientes que participaram da pesquisa e responderam os questionários 51% são do gênero feminino, com idade variando de 27- 82 anos, sendo a média de 53,13 anos e, predominantemente da cor branca (87,8%). A maior parte dos indivíduos (55,1%) possuíam grau de instrução equivalente ao ensino fundamental; 54,4% eram casados ou amasiados; 73,5% relataram não ter qualquer espécie de vício e a renda média mensal do grupo estudado foi de R\$1.663,00.

Quanto as características clínicas, 26,5% dos pacientes não apresentavam o teste de genotipagem registrado em prontuário; dos registrados a preponderância é do genótipo 1 (49%). Um total de 62,6% tinha comorbidade sendo as mais frequentes: hipertensão arterial, diabetes, hipotireoidismo, depressão e dislipidemia. A maior parte dos entrevistados (60,5%) não recebiam tratamento por indicação médica. Dos 39,5% que estavam em tratamento, 27,2% recebiam a terapia dupla (IFNpeg associado a Ribavirina) e 12,3% recebia a terapia tripla (IFNpeg/Ribavirina/Telaprevir ou Boceprevir). O grau de fibrose (METAVIR) não foi informado em 78,2% dos pacientes, o tempo médio da doença foi de 5,9 anos e o tempo de tratamento médio de 23 semanas (tabelas 1 e 2).

TABELA 1- VARIÁVEIS CATEGÓRICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO AMOSTRAL

Parâmetro	Classificação	Valores
GÊNERO	Masculino	75 (51%)
	Feminino	72 (49%)
GENÓTIPO	1	21 (13,6%)
	3	19 (12,9%)
	4	1 (0,7%)
	1a	25 (17%)
	1b	26 (17,7%)
	2	2 (1,4%)
	3a	14 (9,5%)
	1a e 1b	1 (0,7%)
	não informado	39 (26,5%)
COR	Branca	129 (87,8%)
	Negra	14 (9,5%)
	Parda	4 (2,7%)
ESTADO CIVIL	Amaziado/casado	80 (54,4%)
	Solteiro/separado/viúvo	67 (45,6%)
ESCOLARIDADE	Analfabeto	1 (0,7%)
	Ensino fundamental	81 (55,1%)
	Ensino médio	42 (28,6%)
	Técnico	2 (1,4%)
	Ensino superior completo ou incompleto	21 (14,3)
COMORBIDADES	Sim	92 (62,6%)
	Não	55 (37,4%)
TRATAMENTO	IFNpeg/RBV	40 (27,2%)
	IFNpeg/TVR	1 (0,7%)
	IFNpeg/RBV/TVR	7 (4,8%)
	IFNpeg/RBV/BOC	10 (6,8%)
	NENHUM	89 (60,5%)
VÍCIOS	Sim	39 (26,5%)
	Não	108 (73,5)
METAVIR	F0	2 (1,4%)
	F1	2 (1,4%)
	F2	8 (5,4%)
	F3	11 (7,5%)
	F4	9 (6,1%)
	Não informado	115 (78,2%)

NOTAS: * "n" e n%. IFNpeg= Interferon peguilado; RBV= Ribavirina; TVR= Telaprevir; BOC= Boceprevir. F0= ausência de fibrose; F1= grau leve de fibrose; F2= grau de fibrose moderado; F3= grau avançado de fibrose; F4= fibrose severa-cirrose.

TABELA 2- VARIÁVEIS CATEGÓRICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO AMOSTRAL

PARÂMETRO	VALORES			
	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo-Máximo
IDADE	53,13	53,00	10,936	27-82
RENDA MENSAL (Reais)	1663,00	1450,00	1553,00	0-12000,00
TEMPO DE DOENÇA (anos)	5,9	4,0	4,91	1-22
TEMPO DE TRATAMENTO (semanas)	23	24	12,3	4-46

7.2 QUALIDADE DE VIDA DE ACORDO COM O SF-36

Todos os 147 pacientes recrutados responderam este questionário. A maior parte destes pacientes (60,5%) não recebiam tratamento por indicação médica. Dos 39,5% (58) que estavam em tratamento 27,2% recebiam a terapia dupla (IFNpeg associado a Ribavirina) e 12,3% a terapia tripla (IFNpeg/Ribavirina/Telaprevir ou Boceprevir).

Os resultados mostram que há diferença estatisticamente significativa nos escores com relação as variáveis gênero, presença de comorbidades, vícios e tratamento, sugerindo que estes fatores estão relacionados a redução da qualidade de vida.

7.2.1 Quanto ao gênero

Dos pacientes que responderam ao questionário 51% eram do gênero masculino. Comparando os escores percebe-se que os homens obtiveram valores maiores de escores em praticamente todos os domínios. Os resultados mostram que há diferença estatisticamente significativa na variável gênero. Essa diferença foi observada nos domínios capacidade funcional ($p=0,001$), aspectos físicos ($p=0,044$), dor (0,002) e componente físico ($p=0,011$) (tabela 3). Essa diferença observada, mostra que mulheres apresentam uma menor qualidade de vida em relação aos homens, ou seja, um menor escore, quanto a capacidade funcional, dor e aos aspectos físicos.

TABELA 3- ESCORES OBTIDOS PARA OS GÊNEROS NOS DIFERENTES DOMÍNIOS DO QUESTIONÁRIO SF-36

Domínios	Feminino***	Masculino**	p-valor
	Média (DP; Min-Máx)	Média (DP; Min-Máx)	
Capacidade funcional	64,93 ($\pm 27,86$; 0-100)	79,51 ($\pm 23,75$; 10-100)	0,001*
Aspectos físicos	46,67 ($\pm 43,95$; 0-100)	61,11 ($\pm 44,97$; 0-100)	0,044*
Dor	50,08 ($\pm 31,81$; 0-100)	66,90 ($\pm 30,02$; 0-100)	0,002*
Estado geral de saúde	65,68 ($\pm 24,39$; 12-100)	69,75 ($\pm 23,71$; 10-100)	0,295
Vitalidade	50,33 ($\pm 31,40$; 0-100)	59,17 ($\pm 30,95$; 0-100)	0,087
Aspectos sociais	69,50 ($\pm 29,73$; 0-100)	77,60 ($\pm 27,43$; 12,5-100)	0,072
Aspectos emocionais	54,50 ($\pm 45,69$; 0-100)	57,83 ($\pm 47,79$; 0-100)	0,567
Saúde mental	58,29 ($\pm 29,48$; 0-100)	65,96 ($\pm 26,76$; 12-100)	0,151
Componente físico	54,71 ($\pm 8,08$; 40,43-74,74)	51,29 ($\pm 7,17$; 36,52-73,50)	0,011*
Componente mental	56,48 ($\pm 14,84$; 32,22-84,92)	54,36 ($\pm 14,49$; 32,74-84,01)	0,347

DP= desvio padrão; Mín= mínimo; Máx= máximo. * $p < 0,05$; **N=72; ***N=75

Estes resultados concordam com os resultados encontrados por Bianco *et al.* De acordo com este autor, a dor no corpo pode ser explicada em partes pelos efeitos de hormônios como o estrógeno que poderia aumentar a atividade do sistema nervoso central aumentando a transmissão do estímulo de dor e a sensibilidade a dor em mulheres. Com efeito contrário o hormônio testosterona em homens tem um efeito analgésico com redução do estímulo a dor. Muitos estudos tem demonstrado esse aumento de sensibilidade em mulheres (PALLER *et al.*, 2009; BIANCO *et al.*, 2013).

No entanto, em outro estudo, Pojoga *et al* excluíram o domínio dor do questionário porque afirmam que a hepatite C não causa dor no corpo. Mas acontece que essa afirmação não se sustenta quando o questionário SF-36 é usado em pessoas que estão em tratamento já que a dor pode ser um efeito colateral do medicamento (POJOGA *et al.*, 2006).

Ainda em relação ao gênero, Bezemer *et al* verificaram que homens apresentam maiores escores nos domínios dor, função social, vitalidade e capacidade funcional (BEZEMER *et al.*, 2012). Em outro estudo, Van Berg-Emons *et al*, sugerem que a diferença nos domínios capacidade funcional e aspectos físicos é em parte explicada pelo efeito da fadiga. De acordo com eles, mulheres acabam percebendo a fadiga com maior severidade, tendo portanto menor percepção de qualidade de vida e menores escores no questionário nesses domínios (BERG-EMONS, VAN DEN *et al.*, 2006). Estudo realizado por Mahmood *et al* encontrou um $p < 0,05$ em relação ao gênero apenas no domínio capacidade funcional e que

indivíduos com VHC apresentaram menores escores em todos os domínios ($p < 0,05$) em relação a indivíduos controle, HBV e hepatite alcoólica não gordurosa denotando uma menor qualidade de vida em relação a estes indivíduos (MAHMOOD *et al.*, 2008).

Contrário à Van Berg-Emons *et al.*, Abdo em seu estudo, suscita que é difícil afirmar que a fadiga é derivada do vírus visto que ela é um fenômeno comum na população geral. Ainda faz referência à um estudo que verificou que 61% de americanos doadores de sangue que tinham VHC reportaram fadiga, mas quando verificado em grupo de doadores sem VHC, 70% do grupo reportou fadiga. Deste modo a hepatite C per si não seria causadora desde sintoma (ABDO, 2008).

7.2.2 Quanto as Comorbidades e Vícios

Dos pacientes que responderam ao questionário 62,6% tinham comorbidades sendo as mais comuns: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, hipotireoidismo e depressão.

Comparando os escores percebe-se que pacientes com comorbidades obtiveram valores de escores menores em todos os domínios. Os resultados mostram que há diferença estatisticamente significativa na variável comorbidade. Essa diferença foi observada nos domínios capacidade funcional ($p=0,003$), aspectos físicos ($p=0,022$), vitalidade ($p=0,015$), aspectos sociais ($p=0,003$), aspectos emocionais ($p=0,039$) e componente mental ($p=0,008$) (tabela 4). Essa diferença observada mostra que pacientes que tem comorbidades tem uma menor qualidade de vida, ou seja, um menor escore, quanto a capacidade funcional, aspectos físicos, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental.

A maior parte deles não tinham vícios (73,5%). Comparando os valores de escores, percebe-se que aqueles que tem vícios obtiveram valores menores de escores na maioria dos domínios. Porém os resultados mostram que há uma diferença estatisticamente significativa apenas no agregado do componente mental ($p=0,048$) (tabela 4). Essa diferença observada mostra que pacientes que tem vícios possuem uma maior qualidade de vida, ou seja, um maior escore, quanto ao componente mental.

TABELA 4- ESCORES OBTIDOS NOS DIFERENTES DOMNÍNIOS DO QUESTIONÁRIO SF-36 QUANTO A PRESENÇA DE COMORBIDADES

Domínios	Comorbidades***			Vícios**		
	Sim	Não	p-valor*	Sim	Não	p-valor*
	(N=92)	(N=55)		(N=39)	(N=108)	
Capacidade funcional	66,63	81,18	0,003*	73,08	71,71	0,673
Aspectos físicos	47,01	65,00	0,022*	47,44	56,02	0,278
Dor	54,36	64,94	0,052	55,15	59,46	0,332
Estado geral de saúde	64,63	72,76	0,056	60,82	70,15	0,052
Vitalidade	49,67	63,00	0,015*	65,38	56,81	0,146
Aspectos sociais	68,21	82,27	0,039*	46,15	76,39	0,082
Aspectos emocionais	50,15	66,06	0,103	57,08	59,79	0,140
Saúde mental	59,04	67,07	0,008*	53,12	63,84	0,163
Componente físico	54,36	50,81	0,053	59,56	53,00	0,675
Componente mental	57,41	52,15	0,003*	73,08	53,96	0,048*

Média. *p-valor<0,05. ** Sim (N=39) e **Não (N=108). ***Sim(N=92) e ***Não (N=55).

Com relação a presença de comorbidades, sabe-se que muitas desordens hepáticas e extra-hepáticas estão associadas a infecção com o VHC. Entre elas a diabetes tipo 2, hipertensão arterial, aterosclerose, glomerulonefrite entre outros. Além disso na hepatite C é frequente na quinta década de vida o aparecimento de várias doenças. Nesse estudo encontrou-se que pacientes que apresentam comorbidades tem menores escores na capacidade funcional, aspectos físicos, vitalidade e aspectos sociais. De fato, o isolamento social nessa fase da vida tem sido motivo preocupante pelo avanço de sintomas depressivos. Da mesma forma, vícios como o tabagismo e uso de álcool podem afetar sobremaneira o curso da doença e o tratamento afetando a qualidade de vida do paciente. Hezode *et al* verificou que o uso de cigarro aumentou a atividade histológica em pacientes VHC independente do uso de álcool (DESMORAT *et al.*, 2003; HÉZODE *et al.*, 2003; BALFOUR *et al.*, 2006; BONKOVSKY *et al.*, 2007; EL-ZAYADI, 2009; NEGRO, 2014).

Hussain *et al* e Orr *et al* afirmam que pacientes com VHC sem comorbidades tem menor qualidade de vida que indivíduos saudáveis indicando que a hepatite C sozinha é capaz de alterar a qualidade de vida dos pacientes. Ainda encontrou que indivíduos com maior nível de escolaridade e casados tem maiores escores no SF-36 (HUSSAIN *et al.*, 2001; ORR *et al.*, 2014).

7.2.3 Quanto ao tratamento

Dos pacientes que responderam o questionário 60,5% deles não estavam em tratamento por indicação médica. Comparando os escores percebe-se que pacientes que recebiam tratamento obtiveram valores menores de escores em praticamente todos os domínios. Porém, os resultados mostram que há uma diferença estatisticamente significativa apenas no domínio aspectos emocionais ($p=0,037$) (tabela 5). Essa diferença observada, mostra que em relação a pacientes não tratados, pacientes submetidos ao tratamento tem sua qualidade de vida reduzida (menores escores) quanto a seus aspectos emocionais.

Dos pacientes que recebiam tratamento (39,5%), a maior parte deles recebiam a terapia dupla de IFNpeg associado a Ribavirina (27,2%) e o restante eram tratados com a terapia tripla (IFNpeg/Ribavirina/Telaprevir ou Boceprevir) (tabela 1). Percebe-se na comparação dos escores que pacientes que recebiam a terapia tripla obtiveram valores menores em todos os domínios do questionário. Porém, os resultados mostram que não houve diferença estatisticamente significativa nos domínios. Isso equivale supor que o tipo de terapia utilizada no tratamento dos pacientes com hepatite C não interferem na qualidade de vida.

TABELA 5- ESCORES OBTIDOS NOS DIFERENTES DOMÍNIOS DO QUESTIONÁRIO SF-36 QUANTO A TRATAMENTO

Domínios	Tratamento***		p-valor*	Terapia**		p-valor*
	Sim	Não		Dupla	Tripla	
Capacidade funcional	68,96	74,10	0,188	72,19	61,18	0,188
Aspectos físicos	46,98	58,15	0,102	51,83	35,29	0,238
Dor	54,33	60,92	0,243	55,71	51,00	0,770
Estado geral de saúde	67,71	67,65	0,838	69,54	63,29	0,317
Vitalidade	48,44	58,71	0,057	53,05	37,35	0,082
Aspectos sociais	70,26	75,56	0,335	73,17	63,23	0,379
Aspectos emocionais	46,78	62,14	0,037*	50,40	37,50	0,320
Saúde mental	59,46	63,73	0,433	59,95	58,29	0,726
Componente físico	53,65	52,63	0,376	52,60	56,17	0,078
Componente mental	57,51	54,10	0,162	56,42	60,15	0,334

Média. *p-valor<0,05. ** Dupla (N=41) e **Tripla (N=17). **Sim(N=58) e **Não (N=89).

A importância do conhecimento do tratamento na percepção de qualidade de vida do paciente é de grande utilidade visto os inúmeros medicamentos desenvolvidos nos últimos anos para o controle da hepatite C. O interferon peguilado ainda é muito utilizado em ambas terapias e segundo Amodio *et al*, afirmar que mudanças na qualidade de vida são ocasionadas pela terapia acaba sendo tendencioso visto que o próprio interferon é uma citocina que induz sintomas neuropsiquiátricos (AMODIO *et al.*, 2012).

Chang *et al* também avaliaram o efeito do tratamento na QV e encontraram que pacientes que recebiam a terapia dupla apresentavam menores escores em 4 dos 8 domínios do questionário (capacidade funcional, vitalidade, aspectos emocionais e saúde mental) e menores escore no componente físico (CHANG *et al.*, 2014). Porém Hunt *et al* não encontrou nenhuma redução da qualidade de vida em pacientes VHC comparado a população americana e também em relação ao tratamento (HUNT *et al.*, 1997).

Abdo ainda aponta que além do tratamento, outros fatores podem afetar a percepção de qualidade de vida, por exemplo, a etnia, renda, trabalho, educação, porém em nosso estudo a única diferença estatisticamente significativa obtida foi em relação a escolaridade, indicando que indivíduos com maior escolaridade possuem uma melhor percepção de qualidade de vida. Já Bezemer *et al* apontam que fatores como idade, genótipo, grau de fibrose e tipo de genótipo não tem influência sobre a qualidade de vida, porém nosso estudo mostra que há correlação negativa entre

idade e capacidade funcional, e renda com componente físico e aspectos físicos (ABDO, 2012; BEZEMER *et al.*, 2012).

A partir dos resultados disponíveis na tabela 6, verifica-se que a média de escore dos pacientes com hepatite C em ambos componentes (físico e mental) estão próximos da média (50) de uma população geral. Devido a essa proximidade, deve-se ter cautela quando se avalia uma média geral em detrimento da avaliação individual de cada domínio pois corre-se o risco de subestimar a qualidade de vida.

7.2.4 Comparação dos escores obtidos no estudo em relação a outros estudos publicados

TABELA 6- COMPARAÇÃO DE ESCORE DA POPULAÇÃO EM ESTUDO COM ESCORE DE OUTROS ESTUDOS ENVOLVENDO PACIENTES COM HEPATITE C

AUTOR	PACIENTES VHC	CoF	CoM
Hussain <i>et al</i>	220	44,0	44,0
Desmorat <i>et al</i>	599	47,8	39,2
Fleming <i>et al</i>	106	43,4	42,9
Hauser <i>et al</i>	120	40,9	43,2
Olson <i>et al</i>	136	45,4	48,2
Priscilla <i>et al</i>	751	43,7	40,0
Silva <i>et al</i>	124	49,1	52,8
Perlin <i>et al</i> (este estudo)	147	53,0	55,4

CoF=componente físico; CoM= componente mental.

FONTE: (HUSSAIN *et al.*, 2001; DESMORAT *et al.*, 2003; FLEMING *et al.*, 2004; HAUSER *et al.*, 2004; OLSON *et al.*, 2005; HSU *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2015)

Em outros estudos como de Khoury *et al*, apesar dos pacientes VHC apresentarem menores médias em relação ao grupo controle, não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos (KHOURY, EL *et al.*, 2014).

Em outro estudo, Conversano *et al* reportaram escores mais baixos de pacientes VHC em relação a indivíduos saudáveis especialmente nos domínios CF, AF, D e EG (CONVERSANO *et al.*, 2015).

Estudo realizado por Gao *et al* avaliou pacientes com doenças crônicas do fígado e encontrou média de 47,8 (CoF) e 51,7 (CoM) em relação ao grupo controle saudável 54,6 (CoF) e 56,4 (CoM). Ficou evidenciado neste estudo diferença estatisticamente significativa em todos os domínios com exceção do domínio dor (GAO *et al.*, 2012).

Em comparação com outras doenças, Spremo *et al* avaliaram indivíduos que tinham diabetes ou hipertensão arterial e as médias encontradas foram superior ao nosso estudo indicando que pacientes com hepatite C tem uma menor qualidade de vida que estes indivíduos (SPREMO, *et al.*, 2014). Em relação à média da população brasileira, Laguardia *et al* num estudo com 12423 indivíduos obtiveram média de 75,5 (CF), 77,5 (AF), 76,6 (D), 70,2 (EG), 71,9 (V), 83,9 (AS), 81,7 (AE), 74,5 (SM), 49,3 (CoF) e 51,1 (CoM) (LAGUARDIA *et al.*, 2011, 2013). Cruz *et al* num estudo com 800 indivíduos também obtiveram médias para a população brasileira : 82,45 (CF), 74,73 (AF), 67,53 (D), 71,1 (EG), 66,85 (V), 78,3 (AS), 70 (AE) e 73,8 (SM) (CRUZ *et al.*, 2013). Em ambos estudos brasileiros, a média da população brasileira, foi inferior a encontrada no nosso grupo em ambos componentes físico e mental denotando uma falsa impressão que os pacientes com VHC apresentam melhor qualidade de vida por apresentarem maiores escores. Mas se for avaliado individualmente por domínio, os pacientes VHC apresentam médias inferiores em todos os domínios.

Estudo conduzido por Jesus *et al* em 99 pacientes VHC as média encontradas foram 75 (CF), 59,94 (AF), 73,56 (D), 65,2 (EG), 68,4 (V), 78,94 (AS), 82,63 (AE), 81,1 (SM) (JESUS *et al.*, 2014).

Fleming *et al* avaliou a influência da co-infecção com HIV na QV de pacientes VHC positivos e não obteve nenhuma diferença estatisticamente significativa em nenhum domínio do questionário entre portadores de HIV/VHC, VHC ou então somente HIV (FLEMING *et al.*, 2004). Kang *et al* verificou que pacientes com VHC apresentaram escores menores e estatisticamente significantes em seis domínios em relação a indivíduos sem a doença, em especial os domínios vitalidade e capacidade funcional (KANG *et al.*, 2005).

A partir dos resultados disponíveis na tabela 7, é possível verificar as médias de escores individualmente por domínio dos pacientes com hepatite C crônica em comparação com outras patologias. Percebe-se que pacientes com hepatite C possuem menor qualidade de vida, ou seja menor escores, que pacientes com

diabetes em 6 dos 8 domínios do questionário. Outro estudo que avaliou grupos de 40 indivíduos com artrite reumatoide, osteoartrite, diabetes, insuficiência renal crônica e população geriátrica obtiveram médias menores que o grupo controle indicando que doenças crônicas influenciam negativamente a percepção da qualidade de vida (MURILLO *et al.*, 2015).

TABELA 7 - ESCORES OBTIDOS NOS DOMÍNIOS DO SF-36 EM ESTUDOS ENVOLVENDO OUTRAS PATOLOGIAS

Autor	Patologia	CF	AF	D	EG	V	AS	AE	SM	CoF	CoM
Kim <i>et al</i>	Diabetes	77,8	79,2	77,6	50,5	42,8	84,4	83,8	72,1	47,4	47,3
Perlin <i>et al</i>	Hepatite C	72,2	53,8	58,4	67,7	54,7	73,5	56,1	62,1	-	-
Oliveira <i>et al</i>	Câncer de mama	70	0	66,6	61	68	65,3	62,5	72	-	-
Bretterklier <i>et al</i>	Esclerose Múltipla	65,8	66,2	59	53,6	54,1	76,6	73,1	72	-	-
Matcham <i>et al</i>	Artrite reumatóide	49	36,1	46,6	48,3	45,1	66	59,6	69,1	34,1	45,6
Kim <i>et al</i>	Acidente Vascular Cerebral	25	29,8	50,8	29,2	23,3	38,4	40,2	44,5	32,2	31,9

CF= capacidade funcional; AF= aspectos físicos; D= dor; EG= estado geral de saúde; V= vitalidade; AS= aspectos sociais; AE= aspectos emocionais; SM= saúde mental; CoF= componente físico; CoM= componente mental.

FONTE: (BRETTERKLIEBER *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2014; MATCHAM *et al.*, 2014)

7.2.5 Correlação entre os escores dos domínios do SF-36 e as variáveis contínuas e clínicas da população

A média de idade da população em estudo variou entre 27-82 anos e a renda média mensal entre 0-12.000 reais. Na análise de correlação entre a variável idade e os escores obtidos nos domínios do questionário observou-se uma fraca correlação e estatisticamente significativa no domínio capacidade funcional ($p=0,015$) e no agregado componente físico ($p=0,010$) (tabela 8). Essa diferença observada sugere que indivíduos com maior idade apresentam uma menor capacidade funcional

agravado em função da doença e também em função das próprias limitações decorrentes do avanço da idade.

Na análise de correlação entre renda e escores obtidos nos domínios do questionário observou-se uma fraca correlação e estatisticamente significativa na maioria dos domínios. Os resultados mostram que há diferença estatisticamente significativa nos domínios capacidade funcional (0.000*), aspectos físicos (0,002), dor (p=0,001), vitalidade (p=0,010), aspectos emocionais (p=0,042) e saúde mental (p=0,001) (tabela 15). Essa diferença observada sugere que a renda e os recursos econômicos disponíveis constituem um importante fator para uma melhor qualidade de vida pois com o aumento da renda obteve-se maiores escores. Apesar da fraca correlação encontrada, um número amostral maior poderia gerar maiores evidências em relação a força dessas associações.

TABELA 8- CORRELAÇÃO ENTRE OS ESCORES DOS DOMÍNIOS DO SF-36 E AS VARIÁVEIS CONTÍNUAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO AMOSTRAL

		CF	AF	D	EG	V	AS	AE	SM	CoF	CoM
Idade	Rho	-0,200	-0.079	-0.036	-0.039	-0.006	0.024	-0.006	0.067	0,211	-0.095
	p-valor	0.015*	0.343	0.664	0.642	0.939	0.777	0.939	0.421	0.010*	0.250
Renda Mensal (reais)	Rho	0,287	0,257	0,285	0.148	0,215	0.154	0,171	0,273	-0,216	-0,191
	p-valor	0.000*	0.002*	0.001*	0.076	0.010*	0.065	0.042*	0.001*	0.009*	0.022*
Tempo de doença (anos)	Rho	-0.081	0.004	-0.012	-0.066	0.034	-0.042	0.113	0.063	0.083	-0.080
	p-valor	0.426	0.969	0.907	0.515	0.735	0.680	0.268	0.533	0.415	0.430
Tempo de tto (semanas)	Rho	-0.073	-0.156	-0.142	0.133	0.087	0.094	0.063	0.189	0.226	-0.188
	p-valor	0.703	0.411	0.453	0.483	0.649	0.622	0.746	0.317	0.229	0.319

CF= capacidade funcional; AF= aspectos físicos; D= dor; EG= estado geral de saúde; V= vitalidade; AS= aspectos sociais; AE= aspectos emocionais; SM= saúde mental; CoF= componente físico; CoM= componente mental.

Análise de correlação utilizando o coeficiente de Spearman (rho).(*) indica significância a nível de $p < 0,05$.

7.2.6 Análise da consistência interna do SF-36

Na análise da confiabilidade do questionário foi calculado o alfa de Crombach que analisa a consistência interna através da correlação entre os itens. Pela tabela 9, verifica-se que todos os domínios do questionário apresentaram um valor considerado excelente (capacidade funcional, aspectos físicos e aspectos emocionais), bom nos domínios (dor, vitalidade e saúde mental), aceitável no domínio aspectos sociais e questionável no domínio estado geral de saúde.

TABELA 9- ANÁLISE DA CONSISTÊNCIA INTERNA DO SF-36 - COEFICIENTE ALFA DE CROMBACH.

DOMÍNIO	Nº ITENS	ALFA
Capacidade funcional	10	0,909
Aspectos Físicos	4	0,937
Dor	2	0,833
Estado Geral de Saúde	5	0,688
Vitalidade	4	0,887
Aspectos Sociais	2	0,768
Aspectos Emocionais	3	0,944
Saúde Mental	5	0,862

Comparação da média de escore da população estudada com a média de outras populações

Através das médias de escore obtidas individualmente nos domínios foi realizada uma comparação de escores dos pacientes em estudo (com hepatite C) em relação a população geral do Brasil e também de outros países (gráfico 1). Verificou-se que os pacientes com hepatite C crônica obtiveram menores escores em todos os domínios do questionário quando comparados a população brasileira. Em relação à população de outros países, obtiveram menores escores em 5 dos 8 domínios do questionário. Essa diferença observada mostra que pacientes com hepatite C tem uma pior qualidade de vida (menores escores) quando comparados a essas populações.

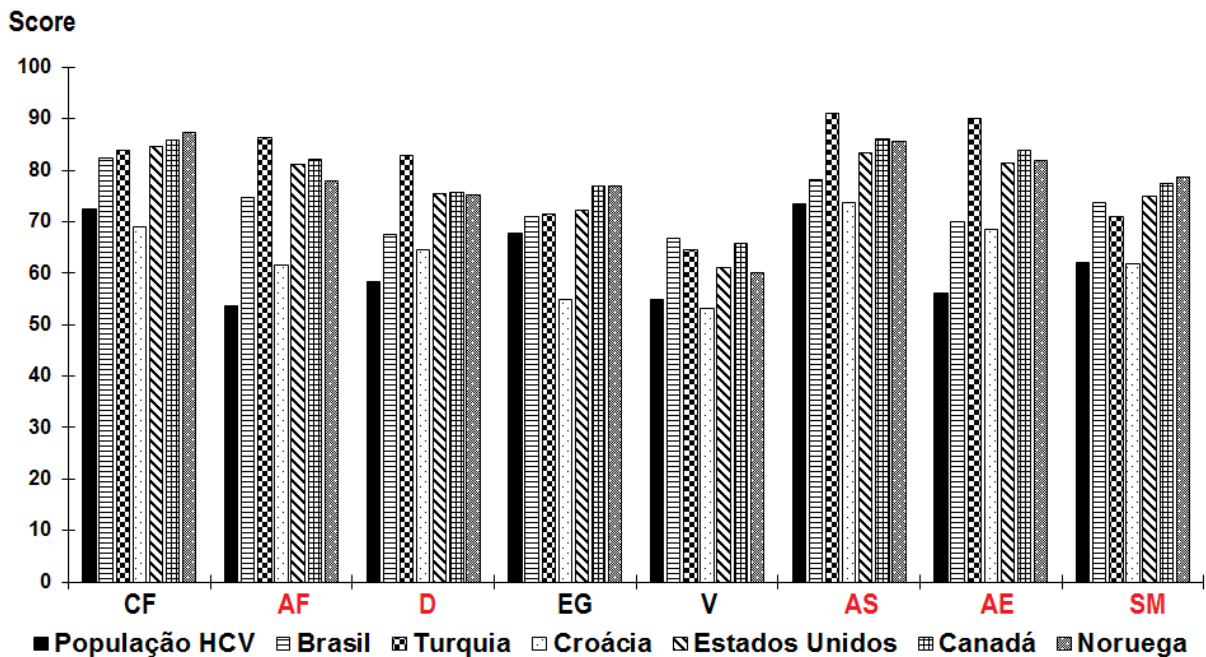


GRÁFICO 1- PONTUAÇÃO MÉDIA DA POPULAÇÃO GERAL NOS DOMÍNIOS DO SF-36 PARA O BRASIL E OUTROS PAÍSES CF= capacidade funcional; AF= aspectos físicos; D=dor; EG= estado geral de saúde; V= vitalidade; AS= aspectos sociais; AE= aspectos emocionais; SM= saúde mental.

FONTE: (LOGE; KAASA, 1998; HOPMAN *et al.*, 2000; DEMIRAL *et al.*, 2006; SERŠIĆ; VULETIĆ, 2006; LAGUARDIA *et al.*, 2013).

7.3 RESULTADOS OBTIDOS NO EQ-5D

Esse questionário é composto por um sistema descritivo de 5 dimensões e 3 níveis de resposta. Ele avalia objetivamente a preferência por um estado de saúde sendo complementado pela avaliação subjetiva (VAS). Esse instrumento passou recentemente por uma atualização onde passou a ter 5 níveis de resposta e sendo capaz de gerar 3125 estados de saúde em vez de 243 anteriormente. Optou-se por usar a versão com 3 níveis de resposta pela disponibilidade de estudos para comparação, porém envolvendo pacientes com Hepatite C não são muitos.

Como algumas evidencias sugerem que a preferência por determinado estado de saúde pode ser afetada pelo contexto sociocultural, muitos estudos foram realizados para desenvolver um algoritmo e conseqüentemente um escore específico para cada país, sendo o primeiro deles do Reino Unido. Na revisão feita por Norman *et al* até 2009 haviam poucos estudos específicos para cada país e até março de 2012 já estava disponível algoritmos específicos para 17 países entre eles:

Inglaterra, Estados Unidos e Coréia do Sul. Dessa forma em nosso estudo, os estados de saúde foram avaliados com base em escores derivados da população do Reino Unido e também mais recente escores derivados para população brasileira (tabela10) (NORMAN *et al.*, 2009; ANDRADE *et al.*, 2013; XIE *et al.*, 2014)

TABELA 10- ESCORES OBTIDOS NO EQ-5D UTILIZANDO DOIS ALGORITMOS DIFERENTES: O BRASILEIRO E O DO REINO UNIDO

	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
EQ-5D VAS	0,663946	0,2442645	0,0000	1.0000
EQ-5D Utility UK	0,703993	0,2525007	-0,0030	1.0000
EQ-5D Utility BRASIL	0,747980	0,1721208	0,3120	1.0000

VAS= escala analógica visual; EQ-5D Utility UK = pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população do Reino Unido; EQ-5D Utility Brasil= pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população brasileira.

A média de utility obtida para a população em estudo (0,747980) foi maior quando se utilizou o algoritmo da população brasileira para descrição dos estados de saúde. Quando se usa o algoritmo da população do Reino Unido no cálculo para descrever os estados de saúde da população em estudo o valor do utility é menor (0,703993). O escore obtido através da VAS teve média de 0,663946. Embora as médias utility por ambos os cálculos serem próximas e estarem acima da média (0,5), utilizando o algoritmo para população do Brasil obtém-se um valor utility maior.

As médias encontradas em nosso estudo 0,66 (VAS); 0,70 (EQ-5D UK); 0,74 (EQ-5D Brasil) são semelhantes ao encontrado por Chong *et al* que encontrou médias de utilidade de 0,7 (VAS) e 0,76 (EQ-5D) para pacientes com hepatite C crônica (CHONG *et al.*, 2003). Em nosso grupo, o escore médio obtido na VAS (0,66) está abaixo por exemplo das médias obtidas na população geral de outros países como Bélgica (0,81), Canadá (0,80), Alemanha (0,82), Espanha (0,76), Zimbábue (0,76) e Japão (0,77) (SZENDE; WILLIAMS, 2004). Samp *et al* não encontrou diferença estatisticamente significativa entre pacientes não tratados (média EQ-5D=0,76) e em tratamento (média EQ-5D= 0,78) e reportou média entre pacientes VHC de 0,76 (EQ-5D) e 0,65 (VAS) semelhante aos resultados encontrados no nosso estudo (SAMP *et al.*, 2014).

Priscilla *et al* também obteve a média de 0,80 (EQ-5D) para pacientes com VHC (HSU *et al.*, 2012). Interessante que Che *et al* obteve em pacientes com HBV

média de 0,80 (EQ-5D) e 0,72 (VAS) (CHE *et al.*, 2014). Khoury *et al* avaliaram 100 pacientes VHC utilizando um instrumento derivado do SF-36 (SF-6D) e encontraram média utility de 0,70 contra 0,73 no controle ($p < 0,05$) (KHOURY, EL *et al.*, 2014). Alguns autores sugerem que diferenças em torno de 0,03 pontos são clinicamente significantes (WALTERS *et al.*, 2005).

TABELA 11- CORRELAÇÃO ENTRE OS ESCORES OBTIDOS NO EQ-5D UTILIZANDO DOIS ALGORITMOS DIFERENTES: O BRASILEIRO E O DO REINO UNIDO

		CORRELAÇÃO		
		EQ-5D Utility UK	EQ-5D Utility BRASIL	EQ-5D VAS
EQ-5D Utility UK	Rho	1,000	,940**	-,066
	p-valor	.	,000	,427
EQ-5D Utility BRASIL	Rho	,940**	1,000	-,087
	p-valor	,000	.	,294
EQ-5D VAS	Rho	-,066	-,087	1,000
	p-valor	,427	,294	.

Análise de correlação utilizando o coeficiente de Spearman (rho). Os valores apresentaram significância ao nível de $p < 0,01$ (**). VAS= escala analógica visual; EQ-5D Utility UK = pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população do Reino Unido; EQ-5D Utility Brasil= pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população brasileira.

Através da análise da tabela 11 pode-se perceber uma correlação positiva entre EQ-5D Utility UK e EQ-5D Utility Brasil. No entanto nenhum destes se correlaciona com escores obtidos na VAS. Tal correlação sugere que indivíduos que tem maior escore no Utility UK também terão escores maiores no Utility Brasil.

Todos os 147 pacientes responderam ao questionário EQ-5D. Para cálculo do utility da população foram utilizados dois algoritmos diferentes: um do Brasil e outro do Reino Unido. Além do utility, também foi calculado o escore entre 0-100 obtido pela VAS. Na pesquisa das variáveis sociodemográficas e clínicas da população foi observado uma diferença estatisticamente significativa p variável gênero (escore da VAS), na variável tratamento e tipo de genótipo (escores no EQ-5D utility UK) e na variável escolaridade e comorbidades (escores no EQ-5D utility Brasil). Alguns estudos demonstraram escores mais baixos em mulheres, em indivíduos com baixa

condição socioeconômica, e naqueles com baixo nível educacional (BURSTRÖM *et al.*, 2001; LACEY; WALTERS, 2003).

7.3.1 Quanto ao gênero

Dos pacientes que responderam ao questionário 51% são do gênero masculino. Comparando os escores de utility percebe-se que mulheres obtiveram menores escores. No entanto, em escores da VAS, homens tiveram uma média de escore superior. Os resultados mostram que há diferença estatisticamente significativa para a variável gênero. Essa diferença foi observada somente em relação a Escala Visual Analógica ($p=0,006$) (tabela 12). Essa diferença observada não é suficiente para afirmar que mulheres possuem uma melhor qualidade de vida (maiores escores) que homens pois a VAS é subjetiva e aleatória isenta de pesos anexados ao estado de saúde atual não podendo ser considerada para cálculo do QALY.

TABELA 12- ESCORES OBTIDOS NO EQ-5D QUANTO A VARIÁVEL GÊNERO

Escore	Gênero		p-valor
	Masculino	Feminino	
Utility EQ-5D UK	0,71	0,68	0,401
Utility EQ-5D Brasil	0,76	0,72	0,310
VAS	0,61	0,71	0,006*

$p < 0,05$. VAS= escala analógica visual; EQ-5D Utility UK = pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população do Reino Unido; EQ-5D Utility Brasil= pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população brasileira.

7.3.2 Quanto ao tratamento

Dos pacientes que responderam o questionário 60,5% deles não estavam em tratamento por indicação médica. Comparando os escores de utility percebe-se que pacientes que recebiam tratamento obtiveram valores de utility menores. No entanto, estes pacientes tiveram um escore maior na VAS em relação aos pacientes não tratados. Os resultados mostram que há diferença estatisticamente significativa para a variável tratamento quando o cálculo é feito através do algoritmo do Reino Unido ($p=0,026$) (tabela 13). Essa diferença observada mostra por meio deste cálculo que indivíduos em tratamento possuem uma pior qualidade de vida (menor utility).

Dos pacientes que recebiam tratamento (39,5%), a maior parte deles recebiam a terapia dupla de IFNpeg associado a Ribavirina (27,2%) e o restante eram tratados com a terapia tripla (IFNpeg/Ribavirina/Telaprevir ou Boceprevir) (tabela 1). Comparando os escores percebe-se que pacientes que recebiam a terapia tripla obtiveram valores de escores menores tanto de utility quanto da VAS. Porém, os resultados mostram que não houve diferença estatisticamente significativa nos domínios. Isso equivale dizer que o tipo de terapia utilizada no tratamento dos pacientes com hepatite C não interferem na qualidade de vida

TABELA 13- ESCORES OBTIDOS NO EQ-5D QUANTO A VARIÁVEL TRATAMENTO

Escore	Tratamento***		p-valor*	Terapia**		p-valor*
	Sim	Não		Dupla	Tripla	
Utility EQ-5D UK	0,6457	0,7417	0,026*	0,6772	0,5716	0,214
Utility EQ-5D Brasil	0,7197	0,7664	0,078	0,7422	0,6654	0,193
VAS	0,6678	0,6615	0,894	0,6661	0,6718	0,724

Média. *p-valor<0,05. ** Dupla (N=41) e **Tripla (N=17). ***Sim(N=58) e **Não (N=89).

7.3.3 Quanto ao genótipo

Dos 147 pacientes entrevistados, a maior parte deles possuíam genótipo 1 (49%). No entanto, esse dado não foi informado através de prontuários em 26,5% dos pacientes. Levando em consideração que o genótipo mais prevalente no Brasil é o genótipo 1 e 3 tendo portando maior representatividade, os escores de utility do genótipo 1 foram inferiores ao escore do genótipo 3, sendo o inverso verdadeiro no escore da VAS. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa somente pelo cálculo de escore utilizando o algoritmo do Reino unido ($p=0,041$) (tabela 14). Por meio deste cálculo seria válido dizer que indivíduos com genótipo 1 apresentariam uma pior qualidade de vida (utility menor) em comparação com os demais. Esse fato pode estar relacionado ao tratamento visto que o genótipo 1 é mais difícil de tratar e tem maior resistência. Assim, pacientes com este genótipo podem experimentar diferentes esquemas terapêuticos (tipo de medicamento e tempo de tratamento) tendo sua qualidade de vida reduzida na verdade por este fator e não pelo genótipo em si.

TABELA 14- ESCORES OBTIDOS NO EQ-5D QUANTO A VARIÁVEL GENÓTIPO

Escore	Genótipo									p-valor
	1	3	4	1a	1b	2b	3a	1a e 1b	NI	
Utility EQ-5D UK	0,68	0,77	0,84	0,68	0,61	0,92	0,80	0,05	0,71	0,041*
Utility EQ-5D Brasil	0,70	0,78	0,83	0,72	0,72	0,91	0,83	0,31	0,75	0,073
VAS	0,67	0,57	0,85	0,76	0,61	0,65	0,73	0,02	0,65	0,124

$p<0,05$. VAS= escala analógica visual; EQ-5D Utility UK = pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população do Reino Unido; EQ-5D Utility Brasil= pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população brasileira. Genótipo 1(N=72), 2(N=2), 3(N=33), 4(N=1) Não informado (NI)=N=39.

7.3.4 Quanto a comorbidades

Dos pacientes que responderam ao questionário 62,6% tinham comorbidades. Comparando os escores de utility percebe-se que pacientes que tem comorbidades obtiveram valores de utility menores em ambos os cálculos (UK e Brasil). No entanto, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa somente pelo cálculo de escore utilizando o algoritmo do Brasil ($p=0,015$) (tabela 15). Por meio deste cálculo seria válido dizer que indivíduos que apresentam comorbidades tem uma pior qualidade de vida (utility menor) em relação a ausência de comorbidades.

TABELA 15- ESCORES OBTIDOS NO EQ-5D QUANTO A VARIÁVEL ESCOLARIDADE

Escore	Comorbidades		p-valor*
	Sim**	Não***	
Utility EQ-5D UK	0,68	0,72	0,085
Utility EQ-5D Brasil	0,72	0,78	0,015*
VAS	0,66	0,66	0,982

$p < 0,05$. VAS= escala analógica visual; EQ-5D Utility UK = pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população do Reino Unido; EQ-5D Utility Brasil= pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população brasileira. ** N=92; ***N=55.

7.3.5 Quanto a escolaridade

Dos 147 pacientes entrevistados, a maior parte deles possuía nível de instrução equivalente ao ensino fundamental (55,1%). Comparando os escores de utility, percebe-se no geral que indivíduos com baixa escolaridade possuem menores escores de utility. Com relação a escolaridade, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa somente pelo cálculo de escore utilizando o algoritmo do Brasil ($p=0,040$) (tabela 16). Por meio deste cálculo seria válido dizer que indivíduos que tem um maior nível de instrução tem uma melhor qualidade de vida (utility maior) em relação aos indivíduos com baixa escolaridade.

TABELA 16- ESCORES OBTIDOS NO EQ-5D QUANTO A VARIÁVEL ESCOLARIDADE

Escores	Escolaridade					p-valor*
	Analfabeto (N=1)	E.fundamental (N=81)	E. Médio (N=42)	E. técnico (N=2)	E. superior (N=21)	
Utility EQ-5D UK	0,76	0,66	0,71	0,62	0,82	0,055
Utility EQ-5D Brasil	0,73	0,71	0,76	0,81	0,83	0,040*
VAS	0,85	0,67	0,69	0,40	0,58	0,69

p<0,05. VAS= escala analógica visual; EQ-5D Utility UK = pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população do Reino Unido; EQ-5D Utility Brasil= pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população brasileira.

Os dados disponíveis na tabela 17 mostram os escores utility em diferentes patologias. Verifica-se que pacientes com hepatite C crônica possuem uma melhor qualidade de vida (maior utility) que pacientes com doença de Parkinson ou infectados pelo vírus da hepatite B porém com qualidade de vida reduzida se comparados a indivíduos com hipertensão, diabetes ou doença renal por exemplo.

TABELA 17- ESCORES DO EQ-5D DA POPULAÇÃO ESTUDADA EM COMPARAÇÃO COM OUTRAS PATOLOGIAS

Autor	Patologia	EQ-5D	VAS
Fugikawa <i>et al</i>	Hipertensão	0,832	-
Fugikawa <i>et al</i>	Doenças do fígado	0,814	-
Fugikawa <i>et al</i>	Diabetes	0,803	-
Lin <i>et al</i>	Doença pulmonar	0,79	0,70
Fugikawa <i>et al</i>	Doença renal	0,786	-
Wu <i>et al</i>	Angina	0,780	-
Wu <i>et al</i>	Acidente vascular cerebral	0,780	-
Wu <i>et al</i>	Depressão	0,780	-
Fugikawa <i>et al</i>	Doenças do coração	0,772	-

Orgeta	Demência	0,750	-
Perlin <i>et al</i>	Hepatite C	0,740	0,66
Wu <i>et al</i>	Câncer	0,725	-
Fugikawa <i>et al</i>	Câncer	0,720	-
Schrag <i>et al</i>	Parkinson	0,620	-
Haq <i>et al</i>	Hepatite B	0,370	0,57

FONTE: (SCHRAG *et al.*, 2000; FUJIKAWA *et al.*, 2011; UL HAQ *et al.*, 2012; LIN *et al.*, 2014; WU, J. *et al.*, 2014; WU, M. *et al.*, 2014; ORGETA; TUDOR, 2015)

Além dos resultados acima, Golicki *et al* em estudo com pacientes com diabetes tipo 2 com média de idade semelhante ao do nosso estudo, reportou médias de 62,4 e 79,2 (VAS) e 0,85 e 0,9 (EQ-5D) respectivamente em diabéticos e controle (GOLICKI *et al.*, 2015). Jhita *et al* num estudo envolvendo quase 2000 indivíduos com diabetes tipo 2 de diferentes nacionalidades obteve por exemplo médias de 0,8 (EQ-5D) e 0,63 (VAS) em indianos, 0,6 (EQ-5D) e 0,63 (VAS) em paquistaneses e 0,7 (EQ-5D) e 0,71 (VAS) em brancos europeus (JHITA *et al.*, 2014). Outro estudo em indivíduos diabéticos, Kiadaliri *et al* obteve média de 0,77 (EQ-5D UK) e 0,88 (EQ-5D Suécia) (KIADALIRI *et al.*, 2014). Em um estudo realizado na população coreana, Kim *et al* encontrou médias de 0,94 (EQ-5D) para a população geral, 0,91 (EQ-5D) em diabéticos e 0,51 (EQ-5D) em pacientes com câncer (KIM *et al.*, 2014).

Outro estudo envolvendo pacientes diabéticos, reportou que tais pacientes obtiveram média de 0,54 (EQ-5D) contra 0,73 (EQ-5D) no grupo controle, e aqueles diabéticos que tinham comorbidades como artrite reumatoide e hipertensão arterial por exemplo tinham médias de utility respectivamente de 0,48 e 0,62, denotando que a presença de comorbidades influencia na qualidade de vida (MULHERN; MEADOWS, 2014). Apesar da maioria das publicações recentes envolverem doenças crônicas, dados relacionados a hepatite C crônica obtidos através do questionário EQ-5D são escassos. Mesmo assim, as médias dos pacientes VHC foram consideravelmente menores que de outras doenças aqui relacionadas.

7.3.6 Correlação entre os escores dos domínios do EQ-5D e as variáveis contínuas e clínicas da população

A média de idade da população em estudo variou entre 27-82 anos e a renda média mensal entre 0-12000 reais. O tempo médio da doença foi de 5,9 anos e o tempo médio de tratamento de 23 semanas. Na análise de correlação entre a variável idade, tempo de tratamento e tempo de tratamento com os escores de utility não houve diferença estatisticamente significativa. No entanto, na análise da variável renda com escore de utility obteve-se uma fraca correlação, porém estatisticamente significativa no cálculo que utiliza o algoritmo brasileiro ($p=0,034$) (tabela 18). Essa diferença observada mostra que indivíduos com maior renda possuem uma melhor qualidade de vida (maior escore utility).

TABELA 18- CORRELAÇÃO ENTRE OS ESCORES DO EQ-5D E AS VARIÁVEIS CONTÍNUAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO AMOSTRAL

		CORRELAÇÃO		
		EQ-5D Utility UK	EQ-5D Utility BRASIL	EQ-5D VAS
Idade	Rho	-,016	-,091	,024
	p-valor	,848	,273	,776
Renda Mensal (reais)	Rho	,153	,177*	-,125
	p-valor	,069	,034	,136
Tempo da doença (anos)	Rho	-,056	-,091	,173
	p-valor	,585	,371	,088
Tempo de tratamento (semanas)	Rho	,076	-,085	-,153
	p-valor	,689	,655	,419

Análise de correlação utilizando o coeficiente de Spearman (rho). Os valores apresentaram significância ao nível de $p<0,05$ (*). VAS= escala analógica visual; EQ-5D Utility UK = pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população do Reino Unido; EQ-5D Utility Brasil= pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população brasileira.

7.3.7 Quanto aos problemas relatados pelos pacientes

Como o questionário EQ-5D possui em cada domínio (mobilidade, cuidados pessoais, atividades diárias, dor/mal-estar e ansiedade/depressão) 3 níveis de gravidade quanto aos problemas relacionados a doença (ausente, moderado, extremo) verificou-se que dos 147 pacientes entrevistados, 60% deles (gráfico 2) não apresentaram problemas relacionados aos domínios do questionário. No entanto, aproximadamente 60% dos pacientes tem sérios problemas (que variam de moderado a extremo) relacionados a dor/mal-estar ou sintomas de depressão e ansiedade.

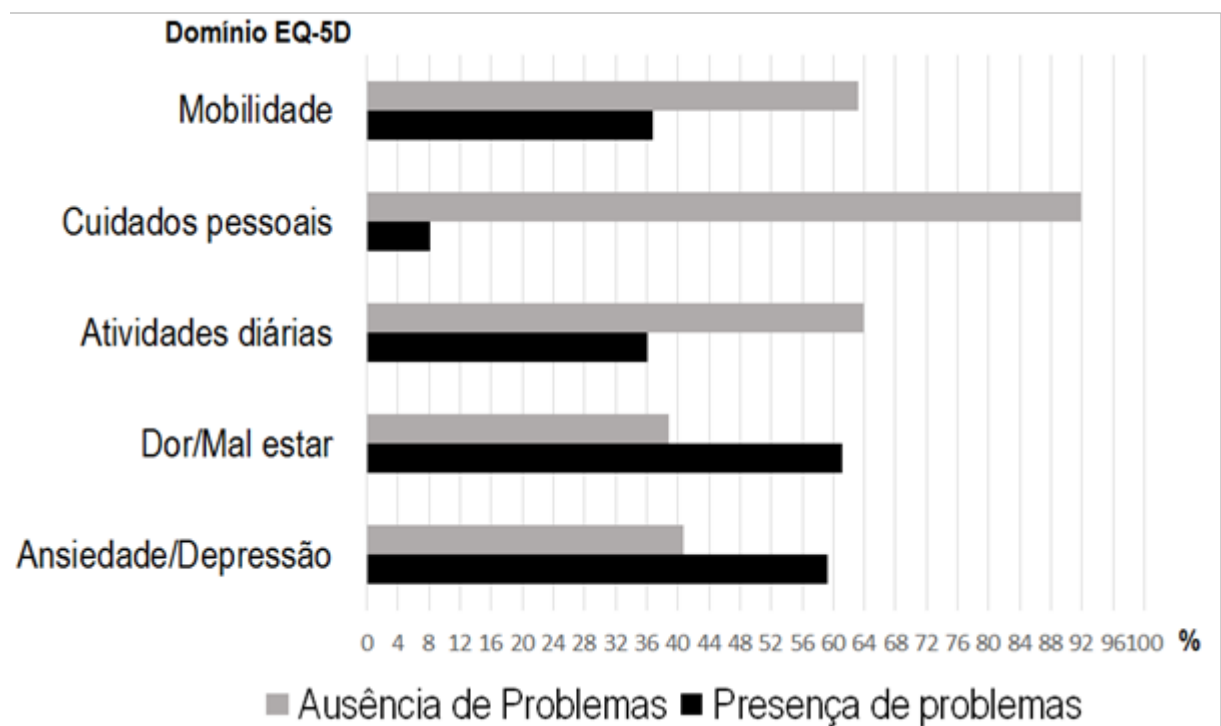


GRÁFICO 2- INCIDÊNCIA DE PROBLEMAS RELATADOS PELOS PACIENTES NOS DIFERENTES DOMÍNIOS

FONTE: AUTOR, 2015

7.4 RESULTADOS OBTIDOS NO CLDQ

Todos os 147 pacientes recrutados responderam este questionário. Nos casos onde as variáveis apresentavam duas categorias foi utilizado o Teste de Mann-Whitney, para a pesquisa de associação entre as variáveis categóricas/nominais e os escores obtidos nos domínios do CLDQ. Os resultados mostram que há diferença estatisticamente significativa somente no variável tratamento, mostrando a importante redução na qualidade de vida dos pacientes com o início do tratamento.

7.4.1 Quanto ao tratamento

Dos pacientes que responderam o questionário 60,5% deles não estavam em tratamento por indicação médica. Comparando os escores em cada domínio do CLDQ, percebe-se que pacientes que recebiam tratamento obtiveram valores menores de escores em todos os domínios. Os resultados mostram que há uma diferença estatisticamente significativos domínios fadiga ($p=0,004$), sintomas sistêmicos ($p=0,000$), atividades ($p=0,000$) e função emocional ($p=0,010$) (tabela 19). Essa diferença observada, mostra que pacientes submetidos ao tratamento tem sua qualidade de vida reduzida (menores escores).

Dos pacientes que recebiam tratamento (39,5%), a maior parte deles recebiam a terapia dupla de IFNpeg associado a Ribavirina (27,2%) e o restante eram tratados com a terapia tripla (IFNpeg/Ribavirina/Telaprevir ou Boceprevir) (tabela 1). Comparando os escores percebe-se que pacientes que recebiam a terapia tripla obtiveram valores menores de escores praticamente em todos os domínios do questionário. Porém, os resultados mostram que não houve diferença estatisticamente significativa nos domínios. Isso equivale dizer que o tipo de terapia utilizada no tratamento dos pacientes com hepatite C não interferem na qualidade de vida.

TABELA 19- ESCORES OBTIDOS NO QUESTIONÁRIO CLDQ QUANTO AO TRATAMENTO

Domínios	Tratamento***		p-valor*	Terapia**		p-valor*
	Sim	Não		Dupla	Tripla	
Sintomas abdominais	5,37	5,45	0,351	5,40	5,31	0,737
Fadiga	3,96	4,82	0,004*	4,22	3,34	0,073
Sintomas sistêmicos	4,54	5,44	0,000*	4,63	4,33	0,644
Atividades diárias	4,82	5,87	0,000*	4,93	4,55	0,547
Função emocional	4,64	5,15	0,010*	4,68	4,53	0,555
Preocupações	5,13	5,59	0,148	5,13	5,15	0,770
Média geral	4,74	5,39	0,000*	4,83	4,54	0,326

Média. *p-valor<0,05. ** Dupla (N=41) e **Tripla (N=17). **Sim (N=58) e **Não (N=89).

Apesar de poucos dados disponíveis derivados de indivíduos VHC, os resultados obtidos nesse estudo são semelhantes aos encontrados por Chang *et al* que obtiveram uma diferença estatisticamente significativa entre grupos tratados e não tratados em 3 dos 6 domínios do CLDQ (fadiga, sintomas sistêmicos e função emocional). Todos os escores respectivamente foram maiores em indivíduos não tratados (5,38, 5,71 e 5,78) (CHANG *et al.*, 2014). Como no nosso grupo o tratamento teve influência nos domínios fadiga, sintomas sistêmicos, fadiga e função emocional pode-se dizer que pacientes que recebem o tratamento tem problemas como cansaço, sonolência durante o dia, diminuição da energia, ansiedade, infelicidade, irritabilidade, distúrbios de humor, dificuldade de dormir a noite, depressão, problemas de concentração, dor no corpo, caibras musculares, boca seca, coceiras, falta de apetite, dificuldade em levantar peso. Pacientes em tratamento, experimentaram menos desconfortos e inchaços abdominais e sofrem menos com preocupação ou o impacto que a doença tem na família e as possíveis complicações que podem ocorrer.

7.4.2 Correlação entre os escores dos domínios do CLDQ e as variáveis contínuas e clínicas da população

Na análise de correlação entre os valores de escores dos domínios com as variáveis idade, renda, tempo de doença e tempo de tratamento não se verificou diferença estatisticamente significativa. Somente a variável tempo de tratamento obteve diferença estatisticamente significativa no domínio sintomas abdominais (p=0,018) (tabela 20). Com base nessa diferença observada, indivíduos com maior

tempo de tratamento, tem uma pior qualidade de vida (menores escores) quanto aos sintomas abdominais decorrentes da doença.

TABELA 20- CORRELAÇÃO ENTRE OS ESCORES DOS DOMÍNIOS DO CLDQ E AS VARIÁVEIS CONTÍNUAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO AMOSTRAL

		SA	FA	SS	AT	FE	PR	MÉDIA GERAL
IDADE	rho	-.087	.024	-.062	-.107	.025	.041	-.042
	p-valor	0,294	0,776	0,454	0,198	0,760	0,621	0,613
RENDA MENSAL (reais)	rho	.014	0,068	.154	.133	.100	.100	.126
	p-valor	0,868	0,420	0,066	0,112	0,233	0,232	0,132
Tempo de doença (anos)	rho	.105	.026	-.130	.057	.098	-.076	-.025
	p-valor	0,300	0,797	0,199	0,574	0,335	0,452	0,804
Tempo de tratamento (semanas)	rho	-.430	.114	-.135	-.066	-.036	-.089	-.154
	p-valor	0,018*	0,550	0,478	0,729	0,848	0,638	0,416

Análise de correlação utilizando o coeficiente de Spearman (rho). Os valores apresentaram significância ao nível de $p < 0,05$ (*). SA= sintomas abdominais; FA= fadiga; SS= sintomas sistêmicos; AT= atividades; FE= função emocional; PR= preocupação.

Parkash *et al*, envolvendo pacientes cirróticos encontraram escores menores em relação a nosso estudo (homens e mulheres) em todos os domínios (AS= 4,48; FA= 3,85; SS= 4,19; AT= 4,38; FE= 4,47; PR= 4,78) sugerindo que a presença de cirrose contribui para diminuição da QV. Em comparação com a HBV, Zhou *et al* reportaram que estes pacientes obtiveram média geral maior (5,26) que pacientes com VHC (5,1) e também em 4 dos 6 domínios do questionário (ZHOU, K.-N. *et al.*, 2013). Estudo realizado no Japão em 70 pacientes VHC, Mahmood *et al* também não encontraram diferença estatisticamente significativa em relação ao gênero com média geral de 5,1 (mulheres) e 5,3 (homens). Neste estudo também ficou evidenciado que os pacientes com VHC tiveram menores escores com $p < 0,05$ em todos domínios do CLDQ em relação a pacientes com HBV, controle e pacientes com doença hepática alcoólica não gordurosa (MAHMOOD *et al.*, 2008).

7.5 ANÁLISES ENTRE OS QUESTIONÁRIOS

Todos os domínios do SF-36 se correlacionaram com os escores obtidos nos domínios do CLDQ sendo a grande maioria com correlação moderada (rho entre 0,30 – 0,70). Resultados semelhantes foram encontrados por Chang *et al* (2014). Os escores também se correlacionaram moderadamente com os escores obtidos no

EQ-5D. A Escala Visual Analógica não apresentou boa correlação com os scores do SF-36 e CLDQ ($\rho < 0,30$) (apêndice E). Desse modo, os questionários SF-36, CLDQ e EQ-5D são bons instrumentos para avaliação da qualidade de vida se administrados conjuntamente pois há uma correlação entre os escores obtidos em ambos os questionários.

No questionário SF-36 dos 34 estados de saúde encontrados 16 deles tiveram maior média no componente físico e 18 tiveram maior média no componente mental. No questionário CLDQ a maior média foi verificada nos estados de saúde onde há a presença extrema de algum sintoma ou incapacidade. Na escala analógica visual os maiores escores também foram verificados nos ``piores estados de saúde``. Comparando o questionário EQ-5D, o cálculo que leva em consideração a população do Brasil (EQ-5D BRASIL) obteve maiores escores em 20 estados de saúde, e o cálculo que leva em consideração a população do Reino Unido (EQ-5D UK) obteve maiores médias em 14 estados de saúde. Seria esperado que a partir do agravamento do estado de saúde, ou seja, dimensões 2 e 3 (sintomas moderados e extremos) os escores diminuíssem em ambos questionários. Neste sentido somente o EQ-5D seguiu esta lógica (apêndice F).

8. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos sobre qualidade de vida, fica evidente a baixa qualidade de vida em pacientes com hepatite C crônica. Assim como em outras doenças crônicas, indivíduos com VHC exibem piores perfis de saúde em relação a população geral medidos através dos questionários SF-36, EQ-5D e CLDQ. No que concerne a aspectos específicos da doença, o tratamento, independente de qual terapia utilizada é um dos principais responsáveis pela percepção da diminuição da qualidade de vida reportada pelos pacientes. Pacientes que tem comorbidades, indivíduos do gênero feminino e aqueles com baixa renda possuem uma pior percepção de qualidade de vida. Conforme os achados deste estudo, quando comparados a uma população geral de outros países, inclusive do Brasil, possuem uma menor qualidade de vida e o sofrimento decorrente da doença reflete-se principalmente em dor/mal-estar e sentimentos de depressão e ansiedade. Através de escores obtidos no instrumento específico, conclui-se que o tratamento parece ser o principal fator para diminuição da qualidade de vida devido aos baixos escores de pacientes em tratamento. Apesar de alguns estudos, como por exemplo de Fagundes *et al*, sugerirem uma diminuição da qualidade de vida mais evidente em pacientes tratados com terapia tripla (telaprevir), no nosso estudo não podemos chegar a esta conclusão apesar de pacientes com terapia tripla possuírem menores escores. Uma possível limitação do nosso estudo, que no entanto foi realizada por Fagundes *et al*, foi o seguimento dos pacientes por semanas de tratamento tendo conseguido uma maior sensibilidade (FAGUNDES *et al.*, 2015)

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDO, A. A. Hepatitis C and poor quality of life: is it the virus or the patient? **Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association**, v. 14, n. 3, p. 109–13, 2008.
- ABDO, A. A. Health-related quality of life of Saudi hepatitis B and C patients. **Annals of Saudi Medicine**, v. 32, n. 4, p. 397–403, 2012.
- ADAMS, R.; CRAIG, B.; VEALE, D.; *et al.* The Impact of a Revised EQ-5D Population Scoring on Preference-based Utility Scores in an Inflammatory Arthritis cohort. **Value Health**, v. 14, n. 6, p. 1–15, 2013.
- ADORNO, M. L. G. R.; NETO, J. P. B. Assessment of the quality of life through the SF-36 questionnaire in patients with chronic nonspecific low back pain. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 21, n. 4, p. 202–207, 2013.
- AHLÉN, G.; FRELIN, L.; BRENNDÖRFER, E. D.; *et al.* Containing “The Great Houdini” of viruses: combining direct acting antivirals with the host immune response for the treatment of chronic hepatitis C. **Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy**, v. 16, n. 3-5, p. 60–7, 2013.
- AHN, J.; FLAMM, S. L. Frontiers in the treatment of hepatitis C virus infection. **Gastroenterol Hepatol (N Y)**, v. 10, n. 2, p. 90–100, 2014.
- ALEXOPOULOU, A.; PAPATHEODORIDIS, G. V. Current progress in the treatment of chronic hepatitis C. **World J Gastroenterol**, v. 18, n. 42, p. 6060–6069, 2012.
- ALONAZI, W. B.; THOMAS, S. A. Quality of care and quality of life: convergence or divergence? **Health services insights**, v. 7, p. 1–12, 2014.
- ALONSO, J. La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en la investigación y la práctica clínica. **Gaceta sanitaria**, v. 14, n. 2, p. 163–167, 2000.
- ALVARES-DA-SILVA, M. R.; WEDEMEYER, H.; CORTEZ-PINTO, H.; MARQUES SOUZA DE OLIVEIRA, C. P. Hepatitis C and metabolic disorders: genetics, mechanism, and therapies (clinical and experimental). **Int J Hepatol**, v. 2012, p. 937202, 2012.
- ALVES, G. A.; BALDESSAR, M. Z.; PEREIRA, G. W.; *et al.* Quality of life of patients with hepatitis C. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 45, n. 5, p. 553–557, 2012.
- AMODIO, P.; SALARI, L.; MONTAGNESE, S.; *et al.* Hepatitis C virus infection and health-related quality of life. **World J Gastroenterol**, v. 18, n. 19, p. 2295–2299, 2012.
- ANDRADE, M. V.; MAIA, A. C.; NORONHA, K. V. M. DE S.; KIND, P. What matters most? Evidence-based findings of health dimensions affecting the societal preferences for EQ-5D health states. **Cad Saúde Pública**, v. 29, p. 59–72, 2013.
- ARAUJO, E. S.; COURTOUKE, C.; BARONE, A. A. Hepatitis C treatment: shorter and better? **Braz J Infect Dis**, v. 11, n. 1, p. 118–124, 2007.

ARNESEN, T.; NORHEIM, O. Quantifying quality of life for economic analysis: time out for time trade off. **J Med Ethics; Medical Humanities**, p. 81–87, 2003.

AZEVEDO, A. L. S. DE; SILVA, R. A. DE; TOMASI, E.; QUEVEDO, L. DE Á. Doenças crônicas e qualidade de vida na atenção primária à saúde. **Cad Saúde Pública**, v. 29, n. 9, p. 1774–1782, 2013.

BAGUST, A. Improving valuation sampling of EQ-5D health states. **Health and quality of life outcomes**, v. 11, n. 1, p. 14, 2013. *Health and Quality of Life Outcomes*.

BAKAS, T.; MCLENNON, S. M.; CARPENTER, J. S.; *et al.* Systematic review of health-related quality of life models. **Health and quality of life outcomes**, v. 10, n. 1, p. 134, 2012. *Health and Quality of Life Outcomes*.

BALFOUR, L.; COOPER, C.; KOWAL, J.; *et al.* Depression and cigarette smoking independently relate to reduced health-related quality of life among Canadians living with hepatitis C. **Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie**, v. 20, n. 2, p. 81–6, 2006.

BALL, J. K.; TARR, A. W.; MCKEATING, J. A. The past, present and future of neutralizing antibodies for hepatitis C virus. **Antiviral Res**, v. 105, p. 100–111, 2014.

BANKER, D. D. Viral hepatitis (Part-I). **Indian journal of medical sciences**, v. 57, n. 8, p. 363–8, 2003.

BANSBACK, N.; TSUCHIYA, A.; BRAZIER, J.; ANIS, A. Canadian valuation of EQ-5D health states: preliminary value set and considerations for future valuation studies. **PloS one**, v. 7, n. 2, p. e31115, 2012.

BARTENSCHLAGER, R.; COSSET, F.-L.; LOHMANN, V. Hepatitis C virus replication cycle. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 583–585, 2010.

BATISTA-NEVES, S.; QUARANTINI, L. C.; GALVAO-DE ALMEIDA, A.; *et al.* Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian VHC-infected patients. **Braz J Infect Dis**, v. 13, n. 1, p. 40–43, 2009.

BELPERIO, P. S.; BACKUS, L. I.; ROSS, D.; NEUHAUSER, M. M.; MOLE, L. A. A population approach to disease management: hepatitis C direct-acting antiviral use in a large health care system. **J Manag Care Pharm**, v. 20, n. 6, p. 533–540, 2014.

BERG-EMONS, R. VAN DEN; KAZEMIER, G.; GINNEKEN, B. VAN; *et al.* Fatigue, level of everyday physical activity and quality of life after liver transplantation. **Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 38, n. 2, p. 124–129, 2006.

BEZEMER, G.; GOOL, A. R. VAN; VERHEIJ-HART, E.; *et al.* Long-term effects of treatment and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international, multicenter, randomized, controlled study. **BMC Gastroenterol**, v. 12, p. 11, 2012.

BIANCO, T.; CILLO, U.; AMODIO, P.; *et al.* Gender differences in the quality of life of patients with liver cirrhosis related to hepatitis C after liver transplantation. **Blood purification**, v. 36, n. 3-4, p. 231–6, 2013.

BLAISING, J.; PECHEUR, E. I. Lipids: a key for hepatitis C virus entry and a potential target for antiviral strategies. **Biochimie**, v. 95, n. 1, p. 96–102, 2013.

BLATT, C. R.; ROSA, J. A.; SANDER, G.; FARIAS, M. R. Hepatitis C treatment and quality of life. **Rev. Bras Farm**, v. 90, n. 1, p. 19–26, 2009.

BLEICHRODT, H.; JOHANNESSON, M. Standard gamble, time trade-off and rating scale: experimental results on the ranking properties of QALYs. **Journal of health economics**, v. 16, n. 2, p. 155–75, 1997.

BONKOVSKY, H. L.; SNOW, K. K.; MALET, P. F.; *et al.* Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. **J Hepatol**, v. 46, n. 3, p. 420–431, 2007.

BOWNIK, H.; SAAB, S. Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. **Liver Transpl**, v. 15 Suppl 2, p. S42–9, 2009.

BRAGA, S. F. M.; PEIXOTO, S. V.; GOMES, I. C.; *et al.* Fatores associados com a qualidade de vida relacionada à saúde de idosos em hemodiálise. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 6, p. 1127–1136, 2011.

BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções (genótipo 1 do VHC e fibrose avançada)**. 2013.

BRETTERKLIEBER, A.; PAINSI, C.; AVIAN, A.; WUTTE, N.; ABERER, E. Impaired quality of life in patients with systemic sclerosis compared to the general population and chronic dermatoses. **BMC Research Notes**, v. 7, 2014.

BUHLER, S.; BARTENSCHLAGER, R. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. **Liver Int**, v. 32 Suppl 1, p. 9–16, 2012.

BULLINGER, M.; QUITMANN, J. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assesment. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 16, n. 2, p. 137–145, 2014.

BURCKHARDT, C. S.; ANDERSON, K. L. The Quality of Life Scale (QOLS): Reliability , Validity , and Utilization. **Health and quality of life outcomes**, v. 7, p. 1–7, 2003.

BURHOLT, V.; NASH, P. Short Form 36 (SF-36) Health Survey Questionnaire: normative data for Wales. **Journal of public health (Oxford, England)**, v. 33, n. 4, p. 587–603, 2011.

BURSTRÖM, K.; JOHANNESSON, M.; DIDERICHSEN, F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. **Quality of Life Research**, v. 10, n. 7, p. 621–635, 2001. Kluwer Academic Publishers.

BUTLER, R. N. Quality of life: can it be an endpoint? How can it be measured? **The American journal of clinical nutrition**, v. 55, n. 6 Suppl, p. 1267S–1270S, 1992.

CALLAND, N.; DUBUISSON, J.; ROUILLE, Y.; SERON, K. Hepatitis C virus and natural compounds: a new antiviral approach? **Viruses**, v. 4, n. 10, p. 2197–2217, 2012.

CAMPOLINA, A. G.; CICONELLI, R. M. O SF-36 e o desenvolvimento de novas medidas de avaliação de qualidade de vida. **Acta Reumatol Port**, v. 33, p. 127–133, 2008.

CARR, A. J.; HIGGINSON, I. J. Are quality of life measures patient centred? **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 322, n. 7298, p. 1357–60, 2001.

CARR, A. J.; GIBSON, B.; ROBINSON, P. G. Is quality of life determined by expectations or experience? **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 322, p. 1240–1243, 2001.

CASTRO, P. C.; DRIUSSO, P.; OISHI, J. Convergent validity between SF-36 and WHOQOL-BREF in older adults. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 1, p. 63–67, 2014.

CHA, A.; BUDOVICH, A. Sofosbuvir: a new oral once-daily agent for the treatment of hepatitis C virus infection. **Pharmacy and therapeutics**, v. 39, n. 5, p. 345–352, 2014.

CHAE, H. B.; PARK, S. M.; YOUN, S. J. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: open issues and future perspectives. **Scientific World Journal**, v. 2013, p. 1–9, 2013.

CHAMBERS, L. W.; HAIGHT, M.; NORMAN, G.; MACDONALD, L. Sensitivity to change and the effect of mode of administration on health status measurement. **Med Care**, v. 25, n. 6, p. 470–480, 1987.

CHANG, S.-C.; YANG, S.-S.; CHANG, C.-C.; *et al.* Assessment of health-related quality of life in antiviral-treated Taiwanese chronic hepatitis C patients using SF-36 and CLDQ. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 12, 2014.

CHE, Y.-H.; YOU, J.; CHONGSUWIVATWONG, V.; *et al.* Dynamics and liver disease specific aspects of quality of life among patients with chronic liver disease in Yunnan, China. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, v. 15, n. 12, p. 4765–71, 2014.

CHICAÍZA-BECERRA, L. A.; GARCÍA-MOLINA, M. Revista Colombiana de Anestesiología From the EQ-5D tool and the visual analog scale to happiness Del instrumento EQ-5D y la escala visual análoga a la felicidad. **Colombian journal of Anesthesiology**, v. 2, n. 1, p. 1–3, 2014.

CHONG, C. A.; GULAMHUSSEIN, A.; HEATHCOTE, E. J.; *et al.* Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. **Am J Gastroenterol**, v. 98, n. 3, p. 630–638, 2003.

CHUANG, W. L.; YU, M. L. Host factors determining the efficacy of hepatitis C treatment. **J Gastroenterol**, v. 48, n. 1, p. 22–30, 2013.

CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B.; SANTOS, W.; MEINÃO, I.; QUARESMA, M. R. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 39, n. 3, p. 143–149, 1999.

CONVERSANO, C.; CARMASSI, C.; CARLINI, M.; *et al.* Interferon α therapy in patients with chronic hepatitis C infection: quality of life and depression. **Hematology Reports**, v. 7, n. 1, p. 5–8, 2015.

CRAIG, B.; BUSSCHBACH, J. Revisiting United States Valuation of EQ-5D States. **Health econ**, v. 30, n. 5, p. 1057–1063, 2012.

CRUZ, L. N.; FLECK, M. P. DE A.; OLIVEIRA, M. R.; *et al.* Health-related quality of life in Brazil : normative data for the SF-36 in a general population sample in the south of the country. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 18, n. 7, p. 1911–1922, 2013.

CUBÍ-MOLLÁ, P.; VRIES, J. DE. **A Study of the Relationship Between Health and Subjective Well-being in Parkinson ' s Disease Patients A Study of the Relationship Between Health and Subjective Well-being in Parkinson ' s Disease Patients.** 2013.

CZEPIEL, J.; BIESIADA, G.; MACH, T. Viral hepatitis C. **Pol Arch Med Wewn**, v. 118, n. 12, p. 734–740, 2008.

DALL'AGATA, M.; GRAMENZI, A.; BISELLI, M.; BERNARDI, M. Hepatitis C virus reinfection after liver transplantation: Is there a role for direct antiviral agents? **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 28, p. 9253–9260, 2014.

DAN, A. A.; KALLMAN, J. B.; SRIVASTAVA, R.; *et al.* Impact of chronic liver disease and cirrhosis on health utilities using SF-6D and the health utility index. **Liver Transpl**, v. 14, n. 3, p. 321–326, 2008.

DAN, A. A.; KALLMAN, J. B.; WHEELER, A.; *et al.* Health-related quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 26, n. 6, p. 815–820, 2007.

DAW, M. A.; DAU, A. A.; AGNAN, M. M. Influence of healthcare-associated factors on the efficacy of hepatitis C therapy. **TheScientificWorldJournal**, v. 2012, p. 580216, 2012.

DEMET, K.; GUILLEMIN, F.; MARTINET, N.; ANDRÉ, J. Nottingham health profile: Reliability in a sample of 542 subjects with major amputation of one or several limbs. **Prosthetics and Orthotics International**, v. 26, n. 2, p. 120–123, 2002.

DEMIRAL, Y.; ERGOR, G.; UNAL, B.; *et al.* Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. **BMC public health**, v. 6, p. 247, 2006.

DESMORAT, H.; COMBIS, J. M.; PRADAT, P. [Assessment of quality of life in chronic hepatitis C: effect of treatment]. **Gastroenterol Clin Biol**, v. 27, n. 12, p. 1084–1090, 2003.

DEUTSCH, M.; PAPADOPOULOS, N.; HADZIYANNIS, E. S.; KOSKINAS, J. Clinical characteristics, spontaneous clearance and treatment outcome of acute hepatitis C: a single tertiary center experience. **Saudi J Gastroenterol**, v. 19, n. 2, p. 81–85, 2013.

DIBROV, S. M.; PARSONS, J.; CARNEVALI, M.; *et al.* Hepatitis C virus translation inhibitors targeting the internal ribosomal entry site. **J Med Chem**, v. 57, n. 5, p. 1694–1707, 2014..

DIOGO, M. J. D. Satisfação global com a vida e determinados domínios entre idosos com amputação de membros inferiores. **Rev Panam Salud Publica**, v. 13, n. 6, p. 395–399, 2003.

DREXLER, J. F.; KUPFER, B.; PETERSEN, N.; *et al.* A novel diagnostic target in the hepatitis C virus genome. **PLoS Med**, v. 6, n. 2, p. e31, 2009.

DRUMMER, H. E. Challenges to the development of vaccines to hepatitis C virus that elicit neutralizing antibodies. **Front Microbiol**, v. 5, p. 329, 2014.

EISER, C.; JENNEY, M. Measuring quality of life. **Archives of disease in childhood**, v. 92, n. 4, p. 348–50, 2007.

EL-ZAYADI, A. R. Hepatitis C comorbidities affecting the course and response to therapy. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 40, p. 4993–4999, 2009.

ESTEBSARI, F.; TAGHDISI, M. H.; MOSTAFAEI, D.; JAMSHIDI, E.; LATIFI, M. Determining the factors contributing to quality of life of patients at the last stage of life: a qualitative study. **Iranian Red Crescent medical journal**, v. 15, n. 12, p. e13594, 2013.

FÁBREGAS, B. C.; ÁVILA, R. E. DE; FARIA, M. N.; *et al.* Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants. **The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 17, n. 6, p. 633–9, 2013a.

FÁBREGAS, B. C.; ÁVILA, R. E. DE; FARIA, M. N.; *et al.* Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants. **The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 17, n. 6, p. 633–9, 2013b. Elsevier Editora Ltda.

FAFI-KREMER, S.; FAUVELLE, C.; FELMLEE, D. J.; *et al.* Neutralizing antibodies and pathogenesis of hepatitis C virus infection. **Viruses**, v. 4, n. 10, p. 2016–30, 2012.

FAGUNDES, G. D.; BONAZZA, V.; CERETTA, L. B.; BACK, A. J.; BETTIOL, J. Detection of the Hepatitis C virus in a population of adults. **Rev Lat Am Enfermagem**, v. 16, n. 3, p. 396–400, 2008.

FAGUNDES, R. N.; FERREIRA, L. E. V. V. D. C.; PACE, F. H. D. L. Health-Related Quality of Life in patients with hepatitis C in double and triple therapy. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, n. 6, p. 937–943, 2015.

FELMLEE, D. J.; HAFIRASSOU, M. L.; LEFEVRE, M.; BAUMERT, T. F.; SCHUSTER, C. Hepatitis C virus, cholesterol and lipoproteins--impact for the viral life cycle and pathogenesis of liver disease. **Viruses**, v. 5, n. 5, p. 1292–1324, 2013.

FERNANDEZ-CASTROAGUDIN, J.; MOLINA-PEREZ, E. [Triple therapy in the treatment of hepatitis C]. **Rev Esp Enferm Dig**, v. 105, n. 10, p. 634, 2013.

FERREIRA, P. L.; FERREIRA, L. N.; PEREIRA, L. N. Contributos para a Validação da Versão Portuguesa do EQ-5D Contribution for the Validation of the Portuguese Version of EQ-5D. **Acta Med Port**, v. 26, n. 6, p. 664–676, 2013.

FERRER, M.; CÓRDOBA, J.; GARIN, O.; *et al.* Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. **Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 12, n. 1, p. 95–104, 2006.

FITZPATRICK, R.; FLETCHER, A.; GORE, S.; *et al.* Quality of life measures in health care. Applications and issues in assesment. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 305, p. 1074–1077, 1992.

FLEMING, C. A.; CHRISTIANSEN, D.; NUNES, D.; *et al.* Health-related quality of life of patients with HIV disease: impact of hepatitis C coinfection. **Clin Infect Dis**, v. 38, n. 4, p. 572–578, 2004.

FLETCHER, A.; GORE, S.; JONES, D.; *et al.* Quality of life measures in health care. Design, analysis, and interpretation. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 305, n. November, p. 1145–1148, 1992.

FLOREANI, A. Hepatitis C and pregnancy. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 40, p. 6714–6720, 2013.

FONSECA, J. C. [History of viral hepatitis]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 3, p. 322–330, 2010.

FREEMAN, R. B. MELD and the quality of life. **Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 11, n. 2, p. 134–6, 2005.

FRENTZEN, A.; ANGGAKUSUMA; GÜRLEVIK, E.; *et al.* Cell entry, efficient RNA replication, and production of infectious hepatitis C virus progeny in mouse liver-derived cells. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 59, n. 1, p. 78–88, 2014.

FUJIKAWA, A.; SUZUE, T.; JITSUNARI, F.; HIRAO, T. Evaluation of health-related quality of life using EQ-5D in Takamatsu, Japan. **Environmental health and preventive medicine**, v. 16, n. 1, p. 25–35, 2011.

GAETANO, J. N. Benefit-risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir. **Drug, healthcare and patient safety**, v. 6, p. 37–45, 2014.

GANDHI, S.; KHUBCHANDANI, S.; IYER, R. Quality of life and hepatocellular carcinoma. **Journal of gastrointestinal oncology**, v. 5, n. 4, p. 296–317, 2014.

GAO, R.; GAO, F.; LI, G.; HAO, J. Y. Health-related quality of life in chinese patients with chronic liver disease. **Gastroenterology research and practice**, v. 2012, p. 1–7, 2012.

GARRATT, A.; SCHMIDT, L.; MACKINTOSH, A.; FITZPATRICK, R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 324, n. 7351, p. 1417, 2002.

GATSELIS, N. K.; ZACHOU, K.; SAITIS, A.; SAMARA, M.; DALEKOS, G. N. Individualization of chronic hepatitis C treatment according to the host characteristics. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 20, n. 11, p. 2839–53, 2014.

GILL, T. M. Quality of life assesment: values and pitfalls. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 88, p. 680–682, 1995.

GOLICKI, D.; ZWOLAK, A.; TARACH, J. S. Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes in Poland – Comparison with the General Population. **Adv Clin Exp Med**, v. 24, n. 1, p. 139–146, 2015.

GOWER, E.; ESTES, C.; BLACH, S.; RAZAVI-SHEARER, K.; RAZAVI, H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **Journal of hepatology**, v. 61, n. 1, p. 45–57, 2014.

GRAHOVAC, B.; BINGULAC-POPOVIC, J.; VUCELIC, B.; *et al.* Dynamics of serum hepatitis C virus load and quasispecies complexity during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 20, n. 1, p. 85–89, 2001. Elsevier Science,.

GRASSO, A.; MALFATTI, F.; TESTA, R. Are metabolic factors still important in the era of direct antiviral agents in patients with chronic hepatitis C? **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 41, p. 6947–6956, 2013.

GRAY, R. R.; SALEMI, M.; KLENERMAN, P.; PYBUS, O. G. A new evolutionary model for hepatitis C virus chronic infection. **PLoS Pathog**, v. 8, n. 5, p. e1002656, 2012.

GUPTA, E.; BAJPAI, M.; CHOUDHARY, A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. **Asian J Transfus Sci**, v. 8, n. 1, p. 19–25, 2014.

GUTTELING, J. J.; MAN, R. A. DE; BUSSCHBACH, J. J. V; DARLINGTON, A.-S. E. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. **The Netherlands journal of medicine**, v. 65, n. 7, p. 227–34, 2007.

GUYATT, G. H.; FEENY, D. H.; PATRICK, D. L. Measuring Health-related Quality of Life. **Annals of Internal Medicine**, v. 118, p. 622–629, 1993.

HARTFIELD, M.; BULL, R.; WHITE, P. A.; *et al.* Evidence that hepatitis C virus genome partly controls infection outcome. **Evolutionary applications**, v. 7, n. 5, p. 533–47, 2014.

HASHEM, Y.; GEORGES, A. DES; DHOTE, V.; *et al.* Hepatitis-C-virus-like internal ribosome entry sites displace eIF3 to gain access to the 40S subunit. **Nature**, v. 503, n. 7477, p. 539–543, 2013.

HAUSER, W.; ZIMMER, C.; SCHIEDERMAIER, P.; GRANDT, D. Biopsychosocial predictors of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. **Psychosom Med**, v. 66, n. 6, p. 954–958, 2004.

HÉCTOR, I.; GARCÍA, G.; CLÁUDIA, Y.; *et al.* Calidad de vida relacionada con la salud en Medellín y su área metropolitana, con aplicación del SF-36. **Facultad Nacional de Salud Pública**, v. 32, n. 1, p. 26–39, 2013.

HEIAT, M.; RANJBAR, R.; ALAVIAN, S. M. Classical and modern approaches used for viral hepatitis diagnosis. **Hepatitis monthly**, v. 14, n. 4, p. e17632, 2014.

HEIM, M. H. Interferons and hepatitis C virus. **Swiss medical weekly**, v. 142, p. w13586, 2012.

HENNESSY, C. H.; MORIARTY, D. G.; ZACK, M. M.; SCHERR, P. A; BRACKBILL, R. Measuring health-related quality of life for public health surveillance. **Public health reports (Washington, D.C. : 1974)**, v. 109, n. 5, p. 665–72, 1994.

HERNANDEZ, M. D.; SHERMAN, K. E. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 6, n. 6, p. 478–82, 2011.

HÉZODE, C.; LONJON, I.; ROUDOT-THORAVAL, F.; *et al.* Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. **Gut**, v. 52, n. 1, p. 126–129, 2003.

HOLMES, J.; THOMPSON, A.; BELL, S. Hepatitis C--an update. **Australian family physician**, v. 42, n. 7, p. 452–6, 2013.

HOPMAN, W.; TOWHEED, T.; ANASTASSIADES, T.; *et al.* Canadian normative data for the SF-36 health survey. **Canadian Medical ...**, v. 163, n. 3, p. 265–271, 2000.

HSU, P. C.; FEDERICO, C. A.; KRAJDEN, M.; *et al.* Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 27, p. 149–157, 2012.

HUFFMAN, M. M.; MOUNSEY, A. L. Hepatitis C for primary care physicians. **Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM**, v. 27, n. 2, p. 284–91, 2014.

HUNT, C.; DOMINITZ, J.; BUTE, B. P.; *et al.* Effect of interferon alfa Treatment of Chronic hepatitis C on Health related Quality of life. **Digestive diseases and sciences**, v. 42, n. 12, p. 2482–2486, 1997.

HUSSAIN, K. B.; FONTANA, R. J.; MOYER, C. A.; *et al.* Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. **Am J Gastroenterol**, v. 96, n. 9, p. 2737–2744, 2001.

IMRAN, M.; MANZOOR, S.; ASHRAF, J.; *et al.* Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection. **Virology journal**, v. 10, p. 299, 2013.

IRSHAD, M.; MANKOTIA, D. S.; IRSHAD, K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 44, p. 7896–7909, 2013 .

ISAACS, D.; ABDELAZIZ, N.; KELLER, M.; TIBBLE, J.; HAQ, I. Measuring the response of extrahepatic symptoms and quality of life to antiviral treatment in patients with hepatitis C. **Hepatitis research and treatment**, v. 2013, p. 910519, 2013.

JACOBSON, I. M.; CACOUB, P.; DAL MASO, L.; HARRISON, S. A.; YOUNOSSI, Z. M. Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection Beyond the Liver. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 8, n. 12, p. 1017–1029, 2010.

JAFFERBHOY, H.; GASHAU, W.; DILLON, J. Cost effectiveness and quality of life considerations in the treatment of hepatitis C infection. **ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR**, v. 2, p. 87–96, 2010.

JENNEY, M. E.; CAMPBELL, S. Measuring quality of life. **Archives of disease in childhood**, v. 77, n. 4, p. 347–50, 1997.

JESUDIAN, A. B.; GAMBARIN-GELWAN, M.; JACOBSON, I. M. Advances in the treatment of hepatitis C virus infection. **Gastroenterol Hepatol (N Y)**, v. 8, n. 2, p. 91–101, 2012.

JESUS, M. M. DE; DALTRO OLIVEIRA, R.; PETTERSEN, K. M.; *et al.* Hepatitis C Virus Infection as a Traumatic Experience. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. 1–6, 2014.

JETTE, A. M. Using health-related quality of life measures in physical therapy outcomes research. **Physical therapy**, v. 73, n. 8, p. 528–37, 1993.

JHITA, T.; PETROU, S.; GUMBER, A.; *et al.* Ethnic differences in health related quality of life for patients with type 2 diabetes. **Health and quality of life outcomes**, v. 12, n. 1, p. 83, 2014.

JIMENEZ GALAN, R.; ALBACETE RAMIREZ, A.; MONJE AGUDO, P.; BORREGO IZQUIERDO, Y.; MORILLO VERDUGO, R. [New drugs in the treatment of chronic hepatitis C]. **Farmacia hospitalaria : órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria**, v. 38, n. 3, p. 231–47, 2014.

JONG, Y. P. DE; JACOBSON, I. M. Antisense therapy for hepatitis C virus infection. **J Hepatol**, v. 60, n. 1, p. 227–228, 2014.

JUN, D. W.; TAK, W. Y.; BAE, S. H.; LEE, Y. J. Recent trends in the treatment of chronic hepatitis C. **Korean J Hepatol**, v. 18, n. 1, p. 22–28, 2012.

JUNGES, J. R. Direito à saúde, biopoder e bioética. **Interface- Comunicação, Saúde, Educação**, v. 13, n. 29, p. 285–295, 2009.

KAMILI, S.; DROBENIUC, J.; ARAUJO, A. C.; HAYDEN, T. M. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. **Clin Infect Dis**, v. 55 Suppl 1, p. S43–8, 2012.

KANDA, T.; YOKOSUKA, O.; OMATA, M. Antiviral therapy for “difficult-to-treat” hepatitis C virus-infected patients. **Chinese medical journal**, v. 126, n. 23, p. 4568–74, 2013.

KANG, S. C.; HWANG, S. J.; LEE, S. H.; CHANG, F. Y.; LEE, S. D. Health-related quality of life and impact of antiviral treatment in Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. **World J Gastroenterol**, v. 11, n. 47, p. 7494–7498, 2005.

KEYVANI, H.; FAZLALIPOUR, M.; MONAVARI, S. H. R.; MOLLAIE, H. R. Hepatitis C Virus - Proteins, Diagnosis, Treatment and New Approaches for Vaccine Development. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 13, n. 12, p. 5917–5935, 2012.

KHOURY, A. C. EL; VIETRI, J.; PRAJAPATI, G. Health-related quality of life in patients with hepatitis C virus infection in Brazil. **Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health**, v. 35, n. 3, p. 200–6, 2014.

KIADALIRI, A. A.; GERDTHAM, U. G.; ELIASSON, B.; *et al.* Health utilities of type 2 diabetes-related complications: A cross-sectional study in Sweden. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 5, p. 4939–4952, 2014.

KIM, C. W.; CHANG, K. M. Hepatitis C virus: virology and life cycle. **Clin Mol Hepatol**, v. 19, n. 1, p. 17–25, 2013.

KIM, S.-H.; KIM, S.-O.; LEE, S.; JO, M.-W. Deriving a mapping algorithm for converting SF-36 scores to EQ-5D utility score in a Korean population. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 12, n. 1, p. 145, 2014.

KLEINMAN, L.; MANNIX, S.; YUAN, Y.; *et al.* Review of patient-reported outcome measures in chronic hepatitis C. **Health Qual Life Outcomes**, v. 10, p. 92, 2012.

KLUTHCOVSKY, A. C. G. C.; TAKAYANAGUI, A. M. M.; SANTOS, C. B. DOS; KLUTHCOVSK, F. A. Avaliação da qualidade de vida geral de agentes comunitários de saúde: a contribuição relativa das variáveis sociodemográficas e dos domínios da qualidade de vida. **Revista de Psiquiatria RS**, v. 29, n. 2, p. 176–183, 2007.

KRETZER, I. F.; LIVRAMENTO, A. DO; CUNHA, J. DA; *et al.* Hepatitis C worldwide and in Brazil: silent epidemic--data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. **The Scientific World Journal**, p. 1–10, 2014.

KVITKO, D. T.; BASTOS, G. A.; PINTO, M. E. Prevalence of risk factors for hepatitis C and associated factors: a population-based study in southern Brazil. **Arq Gastroenterol**, v. 50, n. 2, p. 117–122, 2013.

LACEY, E. A; WALTERS, S. J. Continuing inequality: gender and social class influences on self perceived health after a heart attack. **Journal of epidemiology and community health**, v. 57, n. 8, p. 622–627, 2003.

LAGUARDIA, J.; CAMPOS, M. R.; TRAVASSOS, C.; *et al.* Dados normativos brasileiros do questionário Short Form-36 Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire , version 2. **Rev Bras Epidemiol**, v. 16, n. 4, p. 889–897, 2013.

LAGUARDIA, J.; CAMPOS, M. R.; TRAVASSOS, C. M.; *et al.* Psychometric evaluation of the SF-36 (v.2) questionnaire in a probability sample of Brazilian households: results of the survey Pesquisa Dimensões Sociais das Desigualdades (PDSD), Brazil, 2008. **Health and quality of life outcomes**, v. 9, n. 1, p. 61, 2011. BioMed Central Ltd.

LANFORD, R. E.; HILDEBRANDT-ERIKSEN, E. S.; PETRI, A.; *et al.* Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. **Science**, v. 327, n. 5962, p. 198–201, 2010.

LANGE, C. M.; JACOBSON, I. M.; RICE, C. M.; ZEUZEM, S. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. **EMBO molecular medicine**, v. 6, n. 1, p. 4–15, 2014.

LANGE, C. M.; ZEUZEM, S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C. **J Hepatol**, v. 55, n. 3, p. 692–701, 2011.

LANGE, C. M.; ZEUZEM, S. Perspectives and challenges of interferon-free therapy for chronic hepatitis C. **J Hepatol**, v. 58, n. 3, p. 583–592, 2013.

LARREY, D.; RIPAULT, M. P.; PAGEAUX, G. P. Patient adherence issues in the treatment of hepatitis C. **Patient Prefer Adherence**, v. 8, p. 763–773, 2014.

LAVANCHY, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 17, n. 2, p. 107–115, 2011. European Society of Clinical Infectious Diseases.

LEE, J. IL. Regional diversity of hepatitis C virus prevalence: seeking for culture specific mode of transmission. **Gut and liver**, v. 8, n. 4, p. 337–8, 2014.

LEE, M. H.; YANG, H. I.; YUAN, Y.; L'ITALIEN, G.; CHEN, C. J. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 28, p. 9270–9280, 2014.

LEIDL, R. Preferences, quality of life and public health. **European journal of public health**, v. 19, n. 3, p. 228–9, 2009.

LI, H.; WEI, X.; MA, A.; CHUNG, R. Y. Inequalities in health status among rural residents: EQ-5D findings from household survey China. **International journal for equity in health**, v. 13, p. 41, 2014.

LIN, F.-J.; PICKARD, A.; KRISHNAN, J. A.; *et al.* Measuring health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: properties of the EQ-5D-5L and PROMIS-43 short form. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 78, 2014.

LINDENBACH, B. D. Virion assembly and release. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 369, p. 199–218, 2013.

LINDENBACH, B. D.; RICE, C. M. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. **Nature reviews. Microbiology**, v. 11, n. 10, p. 688–700, 2013.

LOGE, J. H.; KAASA, S. Short form 36 (SF-36) health survey: normative data from the general Norwegian population. **Scandinavian journal of social medicine**, v. 26, n. 4, p. 250–258, 1998.

LOHMANN, V. Hepatitis C virus RNA replication. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 369, p. 167–198, 2013.

LORIA, A.; ESCHEIK, C.; GERBER, N. L.; YOUNOSSI, Z. M. Quality of life in cirrhosis. **Current gastroenterology reports**, v. 15, n. 1, p. 301, 2013.

LU, J.; XIANG, Y.; TAO, W.; *et al.* A novel strategy to develop a robust infectious hepatitis C virus cell culture system directly from a clinical isolate. **Journal of virology**, v. 88, n. 3, p. 1484–91, 2014.

MAHMOOD, S.; KIDA, T.; IZUMI, A.; *et al.* Assessment of Health Related Quality of Life in Chronic Liver Disease Patients Using the Japanese Versions of CLDQ and SF-36. **The Open Gastroenterology Journal**, v. 2, n. 1, p. 57–63, 2008.

MARINHO, R. T.; BARREIRA, D. P. Hepatitis C, stigma and cure. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 40, p. 6703–6709, 2013.

MARINHO, R. T.; VITOR, S.; VELOSA, J. Benefits of curing hepatitis C infection. **J Gastrointestin Liver Dis**, v. 23, n. 1, p. 85–90, 2014.

MARTIN, L. M.; DAN, A. A; YOUNOSSI, Z. M. Measurement of health-related quality of life in patients with chronic liver disease. **Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 12, n. 1, p. 22–3, 2006.

MARTINS, T.; FELIPPE, D.; PAULA, G. DE; *et al.* Prevalence and factors associated with VHC infection among elderly individuals in a southern Brazilian city. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 46, n. 3, p. 281–287, 2013.

MARTINS, T.; NARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON LDE, L. [Epidemiology of hepatitis C virus infection]. **Rev Assoc Med Bras**, v. 57, n. 1, p. 107–112, 2011.

MARZIO, D. L.; FENKEL, J. M. Complementary and alternative medications in hepatitis C infection. **World J Hepatol**, v. 6, n. 1, p. 9–16, 2014.

MATCHAM, F.; SCOTT, I. C.; RAYNER, L.; *et al.* The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. **Seminars in arthritis and rheumatism**, p. 1–8, 2014. Elsevier.

MATHEW, A.; PEIFFER, L. P.; RHOADES, K.; MCGARRITY, T. J. Improvement in quality of life measures in patients with refractory hepatitis C, responding to re-treatment with Pegylated interferon alpha -2b and ribavirin. **Health Qual Life Outcomes**, v. 4, p. 30, 2006.

MEER, A. J. VAN DER; WEDEMEYER, H.; FELD, J. J.; *et al.* Is there sufficient evidence to recommend antiviral therapy in hepatitis C? **J Hepatol**, v. 60, n. 1, p. 191–196, 2014.

MEISSNER, E. G.; WU, D.; OSINUSI, A.; *et al.* Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free VHC treatment outcome. **J Clin Invest**, v. 124, n. 8, p. 3352–3363, 2014.

MORADPOUR, D.; PENIN, F.; RICE, C. M. Replication of hepatitis C virus. **Nat Rev Microbiol**, v. 5, n. 6, p. 453–463, 2007.

MOREIRA, F. V; GARRIDO, E. Hepatitis aguda C : tratamento. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 103, n. 10, p. 549, 2011.

MORIKAWA, K.; LANGE, C. M.; GOUTTENOIRE, J.; *et al.* Nonstructural protein 3-4A: the Swiss army knife of hepatitis C virus. **J Viral Hepat**, v. 18, n. 5, p. 305–315, 2011.

MORROW, T. New hepatitis C drugs. Major killer disease comes under control. **Managed care (Langhorne, Pa.)**, v. 23, n. 1, p. 49–50, 2014.

MU, X.; ZHANG, L.; CHANG, S. Y.; CUI, W.; ZHENG, Z. Multiplex Microfluidic Paper-based Immunoassay for the Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection. **Analytical Chemistry**, v. 86, n. 11, p. 5338–5344, 2014.

MUCCI, S.; CITERO, V. DE A.; GONZALEZ, A. M.; MARCO, M. A. DE; MARTINS, L. A. N. Adaptação cultural do Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) para população brasileira. **Cad Saúde Pública**, v. 26, n. 1, p. 199–205, 2010.

MUKHERJEE, R.; BURNS, A.; RODDEN, D.; *et al.* Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection. **Journal of Laboratory Automation**, p. 1–20, 2015.

MULHERN, B.; BANSBACK, N.; BRAZIER, J.; *et al.* Preparatory study for the revaluation of the EQ-5D tariff: methodology report. **Health technology assessment (Winchester, England)**, v. 18, n. 12, p. vii–xxvi, 1–191, 2014.

MULHERN, B.; MEADOWS, K. The construct validity and responsiveness of the EQ-5D, SF-6D and Diabetes Health Profile-18 in type 2 diabetes. **Health and quality of life outcomes**, v. 12, n. 1, p. 42, 2014. Health and Quality of Life Outcomes.

MULTIMER, D.; AGHEMO, A.; DIEPOLDER, H.; *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. **Journal of hepatology**, v. 60, n. 2, p. 392–420, 2014.

NAGGIE, S. Management of hepatitis C virus infection: the basics. **Topics in antiviral medicine**, v. 20, n. 5, p. 154–61, 2012.

NEGRO, F. Facts and fictions of VHC and comorbidities : Steatosis , diabetes mellitus , and cardiovascular diseases. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 1, p. S69–S78, 2014. European Association for the Study of the Liver.

NORD, E. The Person Trade-Off Approach to Valuing Health Care Programs. **Med Decis Making**, v. 15, p. 201–208, 1994.

NORMAN, R.; CRONIN, P.; VINEY, R.; *et al.* International comparisons in valuing EQ-5D health states: a review and analysis. **Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 12, n. 8, p. 1194–1200, 2009.

OLIVEIRA, I. S.; COSTA, L. C. M.; MANZONI, A. C. T. Assessment of the measurement properties of quality of life questionnaires in Brazilian women with breast cancer. **Braz J Phys Ther.**, v. 18, n. 4, p. 372–383, 2014.

OLSON, S. H.; IYER, S.; SCOTT, J.; *et al.* Cancer history and other personal factors affect quality of life in patients with hepatitis C. **Health Qual Life Outcomes**, v. 3, p. 39, 2005.

ORGETA, V.; TUDOR, R. The use of the EQ-5D as a measure of health-related quality of life in people with dementia and their carers. **Qual Life Res**, v. 24, p. 315–324, 2015.

ORR, J. G.; HOMER, T.; TERNENT, L.; *et al.* Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease. **Journal of hepatology**, v. 61, n. 5, p. 1158–65, 2014. European Association for the Study of the Liver.

OTON NIETO, E. [Information for patients. Treatment of acute hepatitis C]. **Rev Esp Enferm Dig**, v. 103, n. 10, p. 549, 2011.

OVIEDO, H. C.; ARIAS, A. C. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. **Revista Colombiana de Psiquiatria**, v. 34, n. 4, p. 572–580, 2005.

PALLER, C.; CAMPBELL, C.; EDWARDS, R.; DOBS, A. Sex-Based Differences in Pain Perception and Treatment. **Pain Med.**, v. 10, n. 2, p. 289–299, 2009.

PENAFORT, K. S.; RODRIGUES, A. S. DO N. Genotipagem do Vírus Hepatite C em Pessoas atendidas no Centro de Referência de Doenças Tropicais- CRTD Amapá, Amazônia Brasileira. **Ciência equatorial**, v. 2, n. 2, p. 13–16, 2012.

PEREIRA, L. M.; MARTELLI, C. M.; MOREIRA, R. C.; *et al.* Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. **BMC Infect Dis**, v. 13, p. 60, 2013.

PEVELING-OBERHAG, J.; ARCAINI, L.; HANSMANN, M. L.; ZEUZEM, S. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management. **J Hepatol**, v. 59, n. 1, p. 169–177, 2013.

PICAVET, H. S. J.; HOEYMANS, N. Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 63, n. 6, p. 723–9, 2004.

PINTO, C. S.; MARTINS, R. M.; ANDRADE, S. M.; *et al.* Hepatitis C virus infection among pregnant women in Central-Western Brazil, 2005-2007. **Rev Saude Publica**, v. 45, n. 5, p. 974–976, 2011.

POJOGA, C.; DUMITRASCU, D. L.; PASCU, O.; GRIGORESCU, M. The effect of interferon alpha plus ribavirin on health-related quality of life in chronic C hepatitis. The Romanian experience. **J Gastrointestin Liver Dis**, v. 15, n. 1, p. 31–35, 2006.

POOLE, C. D.; BANNISTER, C. A.; ANDREASEN, J. N.; ANDERSEN, J. S.; CURRIE, C. J. Estimation of health-related utility (EQ-5D index) in subjects with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to evaluate health gain associated with sublingual grass allergen immunotherapy. **Health and quality of life outcomes**, v. 12, p. 99, 2014.

REZAEI-ZAVAREH, M. S.; EINOLLAHI, B. Treatment of occult hepatitis C virus infection: does it need special attention? **Hepatitis monthly**, v. 14, n. 7, p. e16665, 2014.

RODRIGUE, J. R.; BALISTRERI, W.; HABER, B.; *et al.* Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 48, n. 3, p. 341–347, 2009.

RODRIGUES NETO, J.; CUBAS, M. R.; KUSMA, S. Z.; OLANDOSKI, M. Prevalence of hepatitis C in adult users of the public health service of Sao Jose dos Pinhais--Parana. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 3, p. 627–638, 2012.

ROMERO, M.; VIVAS-CONSUELO, D.; ALVIS-GUZMAN, N. Is Health Related Quality of Life (HRQoL) a valid indicator for health systems evaluation? **SpringerPlus**, v. 2, p. 664, 2013.

ROSANOVA, G. C. L.; GABRIEL, B. S.; CAMARINI, P. M. F.; *et al.* Validade concorrente da versão brasileira do SRS-22r com o Br-SF-36. **Revista Brasileira Fisioterapia**, v. 14, n. 2, p. 121–6, 2010.

ROSEN, H. R. Emerging concepts in immunity to hepatitis C virus infection. **J Clin Invest**, v. 123, n. 10, p. 4121–4130, 2013.

SAITO, T.; UENO, Y. Transmission of hepatitis C virus: self-limiting hepatitis or chronic hepatitis? **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 41, p. 6957–6961, 2013.

SALUDES, V.; GONZALEZ, V.; PLANAS, R.; *et al.* Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 13, p. 3431–3442, 2014.

SAMP, J. C.; PERRY, R.; PIERCY, J.; WOOD, R.; BARAN, R. W. Patient health utility , work productivity , and lifestyle impairment in chronic hepatitis C patients in France. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, p. 1–8, 2014. Elsevier Masson SAS.

SAUTTO, G. A.; DIOTTI, R. A.; CLEMENTI, M. New therapeutic options for VHC infection in the monoclonal antibody era. **New Microbiol**, v. 35, n. 4, p. 387–397, 2012.

SCHEEL, T. K. H.; RICE, C. M. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. **Nature medicine**, v. 19, n. 7, p. 837–49, 2013.

SCHOOLEY, R. T. The fragile relationship between hepatitis C virus and its human host. **Top Antivir Med**, v. 21, n. 5, p. 148–151, 2014.

SCHRAG, A; SELAI, C.; JAHANSHAHI, M.; QUINN, N. The EQ-5D - a generic quality of life measure - is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 69, p. 67–73, 2000.

SCHWARZINGER, M.; DEWEDAR, S.; REKACEWICZ, C.; *et al.* Chronic hepatitis C virus infection: does it really impact health-related quality of life? A study in rural Egypt. **Hepatology**, v. 40, n. 6, p. 1434–1441, 2004.

SCHWARZINGER, M.; DEWEDAR, S.; REKACEWICZ, C.; *et al.* Chronic hepatitis C virus infection: does it really impact health-related quality of life? A study in rural Egypt. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 40, n. 6, p. 1434–41, 2004.

SCOGGINS, J.; PATRICK, D. NIH Public Access. **Contemp Clin Trials**, v. 30, n. 4, p. 289–292, 2010.

SEIDL, E. M. F.; ZANNON, C. M. L. DA C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. **Cad Saúde Pública**, v. 20, n. 2, p. 580–588, 2004.

SERŠIĆ, D. M.; VULETIĆ, G. Psychometric evaluation and establishing norms of Croatian SF-36 health survey: framework for subjective health research. **Croatian medical journal**, v. 47, n. 1, p. 95–102, 2006.

SHARIF, F.; MOHEBBI, S.; TABATABAEE, H.-R.; SABERI-FIROOZI, M.; GHOLAMZADEH, S. Effects of psycho-educational intervention on health-related quality of life (QOL) of patients with chronic liver disease referring to Shiraz University of Medical Sciences. **Health and quality of life outcomes**, v. 3, p. 81, 2005.

SHERMAN, M.; SHAFRAN, S.; BURAK, K.; *et al.* Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. **Can J Gastroenterol**, v. 21 Suppl C, p. 25C–34C, 2007.

SHIELL, A.; DONALDSON, C.; MITTON, C.; CURRIE, G. Health economic evaluation. **Epidemiol Community Health**, v. 56, p. 85–88, 2002.

SHIN, E. C. [Immunology of hepatitis C: clinical significance of T cell response]. **Korean J Hepatol**, v. 12, n. 2, p. 140–153, 2006.

SILVA, L. D.; CUNHA, C. C. DA; CUNHA, L. R. DA; *et al.* Depression rather than liver impairment reduces quality of life in patients with hepatitis C. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 37, n. 1, p. 21–30, 2015.

SINAKOS, E.; GIGI, E.; LALLA, T.; *et al.* Health-related quality of life in Greek chronic hepatitis C patients during pegylated interferon and ribavirin treatment. **Hippokratia**, v. 14, n. 2, p. 122–125, 2010.

SMITH, D. B.; BUKH, J.; KUIKEN, C.; *et al.* Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 59, n. 1, p. 318–27, 2014.

SOBHONSLIDSUK, A.; SILPAKIT, C.; KONGSAKON, R.; *et al.* Factors influencing health-related quality of life in chronic liver disease. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 12, n. 48, p. 7786–91, 2006.

SORIANO, V. A new era for hepatitis C-new diagnostics tools and new weapons. **ACS Med Chem Lett**, v. 3, n. 6, p. 440–441, 2012.

SOURISSEAU, M.; MICHTA, M. L.; ZONY, C.; *et al.* Temporal analysis of hepatitis C virus cell entry with occludin directed blocking antibodies. **PLoS Pathog**, v. 9, n. 3, p. e1003244, 2013.

SOUSA, V. V.; CRUVINEL, K. P. DE S. Ser portador de hepatite c: sentimentos e expectativas. **Texto contexto- Enferm**, v. 17, n. 4, p. 689–695, 2008.

SPIEGELHALTER, D. J.; GORE, S. M.; FITZPATRICK, R.; *et al.* Quality of life measures in health care. III: Resource allocation. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 305, n. 6863, p. 1205–9, 1992.

SPREMO, V. K.; RAČIĆ, M.; JOKSIMOVIĆ, B. N.; JOKSIMOVIĆ, V. R. The effects of diabetes mellitus and hypertension on work productivity. **Acta Medica Academica**, v. 43, n. 2, p. 122–133, 2014.

STEWART, A. .; GREENFIELD, S.; WELLS, K.; MCGLYNN, E. A.; WARE JR., J. E. Functional Status and -Well being of patients With Chronic Conditions: Results from the Medical Outcomes Study. **American Medical Association**, v. 262, n. 7, p. 907–913, 1989.

STRAHOTIN, C. S.; BABICH, M. Hepatitis C variability, patterns of resistance, and impact on therapy. **Advances in virology**, v. 2012, p. 267483, 2012.

SUMSKIENE, J.; SUMSKAS, L.; PETRAUSKAS, D.; KUPCINSKAS, L. Disease-specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 12, n. 48, p. 7792–7, 2006.

SUNG, P. S.; RACANELLI, V.; SHIN, E. C. CD8(+) T-Cell Responses in Acute Hepatitis C Virus Infection. **Front Immunol**, v. 5, p. 266, 2014.

SVIRTLIH, N.; PAVIC, S.; TERZIC, D.; *et al.* Reduced quality of life in patients with chronic viral liver disease as assessed by SF12 questionnaire. **J Gastrointestin Liver Dis**, v. 17, n. 4, p. 405–409, 2008.

SZENDE, A.; WILLIAMS, A. **Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D**. 2004.

TARANTINO, G.; CITRO, V.; FINELLI, C. Recreational drugs: a new health hazard for patients with concomitant chronic liver diseases. **J Gastrointestin Liver Dis**, v. 23, n. 1, p. 79–84, 2014.

THOMAS, D. L. Cure of hepatitis C virus infection without interferon alfa: scientific basis and current clinical evidence. **Top Antivir Med**, v. 21, n. 5, p. 152–156, 2014.

THOMPSON, J. R. Emerging therapeutic options for the management of hepatitis C infection. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 23, p. 7079–7088, 2014.

TORRANCE, G. W.; THOMAS, W. H.; SACKETT, D. L. A utility maximization model for evaluation of health care programs. **Health services research**, v. 7, n. 2, p. 118–33, 1972.

TORRESI, J.; JOHNSON, D.; WEDEMEYER, H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus. **Journal of Hepatology**, v. 54, n. 6, p. 1273–1285, 2011.

TRELOAR, C.; RANCE, J.; BACKMUND, M. Understanding barriers to hepatitis C virus care and stigmatization from a social perspective. **Clin Infect Dis**, v. 57 Suppl 2, p. S51–5, 2013.

TUDELA, L. L. [Health-related quality of life]. **Atencion primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria**, v. 41, n. 7, p. 411–6, 2009. Disponible em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446920>>.

UL HAQ, N.; HASSALI, M. A.; SHAFIE, A. A.; SALEEM, F.; ALJADHEY, H. A cross sectional assessment of health related quality of life among patients with Hepatitis-B in Pakistan. **Health and quality of life outcomes**, v. 10, n. 1, p. 91, 2012. Health and Quality of Life Outcomes.

ULSENHEIMER, A.; PARANHOS-BACCALÀ, G.; KOMURIAN-PRADEL, F.; *et al.* Lack of variant specific CD8+ T-cell response against mutant and pre-existing variants leads to outgrowth of particular clones in acute hepatitis C. **Virology journal**, v. 10, p. 295, 2013.

UYANIKOGLU, A.; KAYMAKOGLU, S.; DANALIOGLU, A.; *et al.* Durability of sustained virologic response in chronic hepatitis C. **Gut Liver**, v. 7, n. 4, p. 458–461, 2013.

VALLET, S.; LARRAT, S.; LAPERCHE, S.; *et al.* Multicenter quality control of hepatitis C virus protease inhibitor resistance genotyping. **J Clin Microbiol**, v. 51, n. 5, p. 1428–1433, 2013.

VENTEGODT, S.; MERRICK, J.; ANDERSEN, N. J. Measurement of quality of life II. From the philosophy of life to science. **The Scientific World Journal**, v. 3, p. 962–71, 2003a.

VENTEGODT, S.; MERRICK, J.; ANDERSEN, N. J. Measurement of quality of life VI. Quality-adjusted life years (QALY) is an unfortunate use of the quality-of-life concept. **The Scientific World Journal**, v. 3, p. 1015–9, 2003b.

VIEIRA, D. S.; ALVARADO-MORA, M. V.; BOTELHO, L.; *et al.* Distribution of hepatitis c virus (VHC) genotypes in patients with chronic infection from Rondônia, Brazil. **Virology journal**, v. 8, p. 165, 2011.

WENDT, A.; ADHOUTE, X.; CASTELLANI, P.; *et al.* Chronic hepatitis C: future treatment. **Clin Pharmacol**, v. 6, p. 1–17, 2014.

WESTHAUS, S.; BANKWITZ, D.; ERNST, S.; *et al.* Characterization of the inhibition of hepatitis C virus entry by in vitro-generated and patient-derived oxidized low-density lipoprotein. **Hepatology**, v. 57, n. 5, p. 1716–1724, 2013.

WHOQOL. Measuring Quality of life. , 1997.

WHYNES, D. K. Does the correspondence between EQ-5D health state description and VAS score vary by medical condition? **Health and quality of life outcomes**, v. 11, n. 1, p. 155, 2013. Health and Quality of Life Outcomes.

WIESSING, L.; FERRI, M.; GRADY, B.; *et al.* Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in europe: A systematic review of data for scaling up treatment and prevention. **PLoS ONE**, 2014.

WILSON, R.; HANSEN, P.; LANGLEY, J.; DERRETT, S. A comparison of injured patient and general population valuations of EQ-5D health states for New Zealand. **Health and quality of life outcomes**, v. 12, n. 1, p. 21, 2014. Health and Quality of Life Outcomes.

WOO, G.; TOMLINSON, G.; YIM, C.; *et al.* Health state utilities and quality of life in patients with hepatitis B. **Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie**, v. 26, n. 7, p. 445–51, 2012.

WU, J.; HAN, Y.; ZHAO, F.-L.; *et al.* Validation and comparison of EuroQoL-5 dimension (EQ-5D) and Short Form-6 dimension (SF-6D) among stable angina patients. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 12, n. 1, p. 156, 2014.

WU, M.; BRAZIER, J. E.; KEARNS, B.; *et al.* Examining the impact of 11 long-standing health conditions on health-related quality of life using the EQ-5D in a general population sample. **European Journal of Health Economics**, p. 1–11, 2014.

XIAO, F.; FOFANA, I.; HEYDMANN, L.; *et al.* Hepatitis C virus cell-cell transmission and resistance to direct-acting antiviral agents. **PLoS Pathog**, v. 10, n. 5, p. e1004128, 2014.

XIE, F.; GAEBEL, K.; PERAMPALADAS, K.; DOBLE, B.; PULLENAYEGUM, E. Comparing EQ-5D Valuation Studies: A Systematic Review and Methodological Reporting Checklist. **Med Decis Making**, v. 34, p. 8–20, 2014.

YOUNOSSI, Z. M.; BOPARAI, N.; PRICE, L. L.; *et al.* Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. **The American journal of gastroenterology**, v. 96, n. 7, p. 2199–205, 2001.

YOUNOSSI, Z. M.; GUYATT, G.; KIWI, M.; BOPARAI, N.; KING, D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. **Gut**, v. 45, p. 295–300, 1999.

YOUNOSSI, Z. M.; KANWAL, F.; SAAB, S.; *et al.* The impact of hepatitis C burden: an evidence-based approach. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 39, n. 5, p. 518–531, 2014.

ZALTRON, S.; SPINETTI, A.; BIASI, L.; BAIGUERA, C.; CASTELLI, F. Chronic VHC infection: epidemiological and clinical relevance. **BMC Infect Dis**, v. 12 Suppl 2, p. S2, 2012.

ZAMPELIS, V.; ORNSTEIN, E.; FRANZÉN, H.; ATROSHI, I. A simple visual analog scale for pain is as responsive as the WOMAC, the SF-36, and the EQ-5D in measuring outcomes of revision hip arthroplasty. **Acta orthopaedica**, v. 85, n. 2, p. 128–32, 2014.

ZEISEL, M. B.; FELMLEE, D. J.; BAUMERT, T. F. Hepatitis C virus entry. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 369, p. 87–112, 2013.

ZENG, Q. L.; FENG, G. H.; ZHANG, J. Y.; *et al.* Risk factors for liver-related mortality in chronic hepatitis C patients: a deceased case-living control study. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 18, p. 5519–5526, 2014.

ZENG, Q. L.; ZHANG, J. Y.; ZHANG, Z.; WANG, L. F.; WANG, F. S. Sofosbuvir and ABT-450: terminator of hepatitis C virus? **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 21, p. 3199–3206, 2013.

ZHANG, L.; GWINN, M.; HU, D. J. Viral hepatitis C gets personal--the value of human genomics to public health. **Public Health Genomics**, v. 16, n. 4, p. 192–197, 2013.

ZHOU, K.-N.; ZHANG, M.; WU, Q.; *et al.* Psychometrics of chronic liver disease questionnaire in Chinese chronic hepatitis B patients. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 19, n. 22, p. 3494–501, 2013.

ZHOU, S.; RYNEARSON, K. D.; DING, K.; BRUNN, N. D.; HERMANN, T. Screening for inhibitors of the hepatitis C virus internal ribosome entry site RNA. **Bioorg Med Chem**, v. 21, n. 20, p. 6139–6144, 2013.

ZHU, Y. Z.; QIAN, X. J.; ZHAO, P.; QI, Z. T. How hepatitis C virus invades hepatocytes: the mystery of viral entry. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 13, p. 3457–3467, 2014.

ZICKMUND, S.; HO, E. Y.; MASUDA, M.; IPPOLITO, L.; LABRECQUE, D. R. “They treated me like a leper”. Stigmatization and the quality of life of patients with hepatitis C. **J Gen Intern Med**, v. 18, n. 10, p. 835–844, 2003.

ZONA, L.; LUPBERGER, J.; SIDAHMED-ADRAR, N.; *et al.* HRas signal transduction promotes hepatitis C virus cell entry by triggering assembly of the host tetraspanin receptor complex. **Cell Host Microbe**, v. 13, n. 3, p. 302–313, 2013.

APÊNDICE A

ESCORES OBTIDOS NOS DOMÍNIOS DO SF-36 QUANTO AS VARIÁVEIS (ATÉ DUAS)

(continua)

	CF	AF	D	EG	V	AS	AE	SM	CoF	CoM
Gênero										
Feminino (N=75)	64,93 (±27,86; 0-100)	46,67 (±43,95; 0-100)	50,08 (±31,81; 0-100)	65,68 (±24,39; 12-100)	50,33 (±31,40; 0-100)	69,50 (±29,73; 0-100)	54,50 (±45,69; 0-100)	58,29 (±29,48; 0-100)	54,71 (±8,08; 40,43-74,74)	56,48 (±14,84; 32,22-84,92)
Masculino (N=72)	79,51 (±23,75; 10-100)	61,11 (±44,97; 0-100)	66,90 (±30,02; 0-100)	69,75 (±23,71; 10-100)	59,17 (±30,95; 0-100)	77,60 (±27,43; 12,5-100)	57,83 (±47,79; 0-100)	65,96 (±26,76; 12-100)	51,29 (±7,17; 36,52-73,50)	54,36 (±14,49; 32,74-84,01)
p-valor	.001*	.044*	.002*	.295	.087	.072	.567	.151	.011*	.347
Estado civil										
Amasiado/ casado (N=80)	71,75 (±26,13; 15-100)	53,44 (±44,60; 0-100)	57,27 (±31,67; 0-100)	66,27 (±24,57; 10-100)	52,31 (±30,86; 0-100)	71,41 (±29,85; 0-100)	54,43 (±46,89; 0-100)	61,49 (±28,92; 4-100)	53,06 (±7,74; 36,52-74,74)	56,41 (±15,43; 32,22-84,01)
Solteiro/separado/viúvo (N=67)	72,46 (±27,88; 0-100)	54,10 (±45,56; 0-100)	59,57 (±32,52; 0-100)	69,34 (±23,52; 15-100)	57,46 (±32,01; 0-100)	75,93 (±27,55; 12,5-100)	58,17 (±46,54; 0-100)	62,72 (±27,84; 0-100)	53,00 (±7,96; 40,43-73,5)	54,29 (±13,70; 34,05-84,92)
p-valor	.826	.979	.616	.488	.354	.328	.711	.862	.800	.452
Comorbidade										
Sim (N=92)	66,63 (±28,54; 0-100)	47,01 (±44,76; 0-100)	54,36 (±32,06; 0-100)	64,63 (±24,76; 10-100)	49,67 (±32,00; 0-100)	68,21 (±29,79; 0-100)	50,15 (±46,97; 0-100)	59,04 (±28,80; 0-100)	54,36 (±8,27; 36,52-74,74)	57,41 (±15,20; 32,22-84,92)
Não (N=55)	81,18 (±21,04; 25-100)	65,00 (±43,19; 0-100)	64,94 (±30,99; 0-100)	72,76 (±22,15; 25-100)	63,00 (±28,72; 0-100)	82,27 (±24,96; 0-100)	66,06 (±44,67; 0-100)	67,07 (±27,08; 4-100)	50,81 (±6,48; 40,35-73,50)	52,15 (±13,18; 34,05-84,01)
p-valor	.003*	.022*	.052	.056	.015*	.003*	.039*	.103	.008*	.053
Vício										
Sim (N=39)	73,08 (±28,18; 0-100)	47,44 (±46,87; 0-100)	55,15 (±31,15; 0-100)	60,82 (±25,92; 15-100)	48,72 (±31,62; 0-100)	65,38 (±32,75; 12,5-100)	46,15 (±46,27; 0-100)	57,08 (±27,87; 12-100)	53,12 (±8,85; 40,35-74,74)	59,56 (±14,91; 35,88-83,25)
Não (N=108)	71,71 (±26,48; 10-100)	56,02 (±44,15; 0-100)	59,46 (±32,33; 0-100)	70,15 (±22,98; 10-100)	56,81 (±31,17; 5-100)	76,39 (±26,82; 0-100)	59,79 (±46,41; 0-100)	63,84 (±28,43; 0-100)	53,00 (±7,45; 36,52-72,22)	53,96 (±14,35; 32,22-84,92)
p-valor	.673	.278	.332	.052	.146	.082	.140	.163	.675	.048*
Tratamento										
Sim (N=58)	68,96 (±26,65; 15-100)	46,98 (±43,95; 0-100)	54,33 (±32,95; 0-100)	67,71 (±22,33; 17-100)	48,44 (±32,07; 0-100)	70,26 (±29,88; 0-100)	46,78 (±44,92; 0-100)	59,46 (±29,39; 0-100)	53,65 (±7,99; 37,47-74,74)	57,51 (±14,84; 32,74-84,92)
Não (N=89)	74,10 (±26,94; 0-100)	58,15 (±45,19; 0-100)	60,92 (±31,23; 0-100)	67,65 (±25,25; 10-100)	58,71 (±30,44; 0-100)	75,56 (±28,07; 0-100)	62,14 (±46,92; 0-100)	63,73 (±27,68; 4-100)	52,63 (±7,72; 36,52-72,22)	54,10 (±14,46; 32,22-83,67)
p-valor	.188	.102	.243	.838	.057	.335	.037*	.433	.376	.162

APÊNDICE A

ESCORES OBTIDOS NOS DOMÍNIOS DO SF-36 QUANTO AS VARIÁVEIS (ATÉ DUAS)

(conclusão)

	CF	AF	D	EG	V	AS	AE	SM	CoF	CoM
Nº medicamentos										
2 (N=41)	72,19 (±25,32; 15-100)	51,83 (±44,51; 0-100)	55,71 (±30,81; 0-100)	69,54 (±22,97; 17-100)	53,05 (±31,46; 0-100)	73,17 (±27,18; 12,5-100)	50,40 (±44,17; 0-100)	59,95 (±29,96; 4-100)	52,60 (±8,02; 37,47-74,74)	56,42 (±15,24; 32,74-84,01)
3 (N=17)	61,18 (±28,91; 20-100)	35,29 (±41,51; 0-100)	51,00 (±38,45; 0-100)	63,29 (±20,70; 20-100)	37,35 (±31,68; 0-90)	63,23 (±35,48; 0-100)	37,50 (±46,94; 0-100)	58,29 (±28,84; 0-100)	56,17 (±7,57; 43,14-66,73)	60,15 (±13,91; 39,96-84,92)
p-valor	.188	.238	.770	.317	.082	.379	.320	.726	.078	.334

*p<0,05. CF= capacidade funcional; AF= aspectos físicos; D= dor; EG= estado geral de saúde; V= vitalidade; AS= aspectos sociais; AE= aspectos emocionais; SM= saúde mental; CoF= componente físico; CoM= componente mental.

APÊNDICE B

ESCORES OBTIDOS NOS DOMÍNIOS DO SF-36 QUANTO AS VARIÁVEIS (MAIS DE 2)

(continua)

	CF	AF	D	EG	V	AS	AE	SM	CoF	CoM	
Genótipo											
1 (N=20)	65.00 (±30.48; 20-100)	43.75 (±44.33; 0-100)	56.55 (±35.54; 0-100)	62.80 (±20.68; 17-97)	51.50 (±27.44; 15-95)	78.13 (±23.25; 25-100)	53.33 (±47.63; 0-100)	66.15 (±23.86; 12-100)	56.28 (±7.94; 45-73,5)	53.45 (±11.98; 36,1-81,25)	
3 (N=19)	77.89 (±30.20; 10-100)	56.58 (±46.28; 0-100)	57.68 (±31.12; 0-100)	68.58 (±26.51; 10-100)	57.37 (±27.76; 10-100)	81.58 (±19.71; 37,5-100)	57.89 (±48.23; 0-100)	62.74 (±28.32; 12-100)	51.62 (±8.73; 40,43-74,74)	54.56 (±13.93; 35,88-83,6)	
4 (N=1)	100.00	100,00	100,00	62,00	75.00	37.50	100.00	56.00	45.06	59.65	
1a (N=25)	66.20 (±28.51; 0-100)	35.00 (±43.90; 0-100)	43.20 (±34.05; 0-100)	62.24 (±26.46; 15-100)	43.40 (±36.68; 0-100)	67.50 (±31.87; 12,5-100)	42.67 (±49.55; 0-100)	53.24 (±30.95; 4-100)	55.47 (±7.50; 40,35-70,51)	58.89 (±15.96; 32,74-81,55)	
1b (N=26)	71.15 (±26.66; 20-100)	61.54 (±43.15; 0-100)	58.73 (±33.63; 0-100)	73.58 (±18.70; 35-100)	56.35 (±32.05; 5-100)	68.27 (±33.02; 0-100)	56.41 (±47.86; 0-100)	63.50 (±32.84; 0-100)	51.71 (±6.89; 40,79-66,73)	55.83 (±15.56; 32,22-84,92)	
2b (N=2)	75.00 (±35.36; 50-100)	100.00 (±0.00; 100-100)	80.50 (±27.58; 61-100)	70.00 (±42.43; 40-100)	52.50 (±31.82; 30-75)	62.50 (±53.03; 25-100)	66.67 (±47.14; 33,33-100)	44.00 (±16.97; 32-56)	45.69 (±7.23; 40,57-50,8)	63.56 (±15.72; 52,44-74,67)	
3a (N=14)	78.21 (±20.25; 35-100)	67.86 (±43.22; 0-100)	71.00 (±27.52; 22-100)	63.71 (±27.47; 20-100)	61.43 (±31.65; 5-100)	73.21 (±33.20; 12,5-100)	64.28 (±40.22; 0-100)	65.43 (±26.84; 24-100)	51.61 (±6.02; 43,16-63,87)	54.50 (±15.24; 37,75-79,24)	
1a e 1b (N=1)	90,00	0	0	80,00	15,00	100.00	66.66	100.00	59.56	42.78	
não informado (N=39)	73.72 (±24.65; 20-100)	57.05 (±44.78; 0-100)	63.69 (±26.08; 20-100)	70.41 (±25.01; 12-100)	59.23 (±31.05; 5-100)	75.32 (±27.88; 12,5-100)	60.46 (±47.04; 0-100)	63.18 (±27.04; 4-100)	52.30 (±8.24; 36,52-72,22)	54.57 (±15.36; 34,05-83,25)	
p-valor	.604	.115	.097	.776	.609	.725	.836	.610	.117	.917	
Cor											
Branca (N=129)		72.48 (±27.06; 0-100)	54.26 (±45.51; 0-100)	58.51 (±32.28; 0-100)	68.82 (±22.99; 10-100)	54.84 (±31.65; 0-100)	73.64 (±29.37; 0-100)	55.45 (±46.63; 0-100)	62.21 (±27.76; 0-100)	52.75 (±7.90; 36,52-74,74)	55.51 (±11.98; 32,22-81,25)
Negra (N=14)		69.64 (±25.53; 25-100)	55.36 (±45.13; 0-100)	57.29 (±30.83; 21-100)	58.14 (±31.29; 12-100)	51.07 (±32.83; 5-95)	68.75 (±25.36; 25-100)	54.76 (±49.97; 0-100)	61.43 (±34.93; 4-100)	54.27 (±7.19; 45,6-69,78)	56.61 (±13.93; 36,22-83,6)
Parda (N=4)		67.50 (±31.22; 30-100)	31.25 (±12.50; 25-50)	55.75 (±34.12; 20-100)	64.00 (±29.88; 25-97)	61.25 (±20.56; 35-85)	84.38 (±23.66; 50-100)	83.33 (±33.34; 33,33-100)	59.00 (±30.18; 16-80)	57.72 (±6.57; 51,6-65,87)	49.37 (±15.72; 38,22-84,92)
p-valor		.850	.769	.914	.503	.885	.434	.441	.987	.317	

APÊNDICE B

ESCORES OBTIDOS NOS DOMÍNIOS DO SF-36 QUANTO AS VARIÁVEIS (MAIS DE 2)

(conclusão)

Escolaridade											
Analfabeto e Ensino fundamental (N=82)	68.11 (±26.18; 10-100)	42.68 (±44.35; 0-100)	53.26 (±30.36; 0-100)	66.56 (±23.83; 10-100)	53.11 (±30.84; 0-100)	72.10 (±27.17; 12.5-100)	51.82 (±46.24; 0-100)	59.68 (±28.91; 0-100)	54.61 (±7.59; 40.35-73.5)	55.85 (±14.74; 32.22-84.92)	
Ensino médio (N=42)	77.38 (±25.45; 20-100)	64.88 (±42.07; 0-100)	62.31 (±32.38; 0-100)	66.45 (±23.07; 20-100)	55.12 (±30.97; 0-100)	75.00 (±29.35; 0-100)	60.32 (±46.70; 0-100)	67.43 (±26.19; 4-100)	51.84 (±6.31; 37.47-66.73)	54.45 (±14.00; 37.63-83.25)	
Técnico (N=2)	65.00 (±7.07; 60-70)	50.00 (±70.71; 0-100)	68.00 (±22.63; 52-84)	84.50 (±17.68; 72-97)	52.50 (±45.96; 20-85)	62.50 (±53.03; 25-100)	50.00 (±70.71; 0-100)	50.00 (±53.74; 12-88)	50.73 (±6.43; 46.18-55.27)	60.90 (±32.69; 37.78-84.01)	
Ensino superior completo ou incompleto (N=21)	77.62 (±31.57; 0-100)	75.00 (±40.31; 0-100)	69.19 (±35.83; 0-100)	72.86 (±27.47; 15-100)	60.00 (±35.04; 0-100)	76.79 (±33.61; 0-100)	65.08 (±47.70; 0-100)	61.67 (±28.84; 4-100)	49.47 (±10.08; 36.52-74.74)	55.33 (±15.08; 35.88-83.67)	
p-valor	.073	.011*	.103	.396	.795	.574	.577	.570	.011*	.954	
Medicamento utilizado											
IFNpeg/RBV (N=40)	73.38 (24.48; 15-100)	53.13 (±44.28; 0-100)	56.85 (±30.31; 0-100)	69.53 (±23.26; 17-100)	54.25 (±30.90; 0-100)	73.75 (±27.27; 12.5-100)	51.67 (±43.98; 0-100)	60.95 (±29.64; 4-100)	52.44 (±8.05; 37.47-74.74)	55.90 (±14.74; 32.22-84.92)	
IFNpeg/ TVR (N=1)	25.00	0.00	10.00	70.00	5.00	50.00	0.00	20.00	59.13		
IFNpeg/ RBV/ BOC (N=7)	58.57 (±30.65; 20-100)	28.57 (±36.60; 0-100)	62.86 (±35.48; 0-100)	59.57 (±15.90; 40-80)	42.14 (±31.34; 5-75)	53.57 (±25.73; 12.5-87.5)	33.33 (±47.14; 0-100)	52.57 (30.59; 0-92)	56.94 (±4.78; 48.40-63.12)	62.86 (±14.74; 32.22-84.92)	
IFNpeg/ RBV/ TVR (N=10)	63.00 (±29.17; 25-100)	40.00 (±45.95; 0-100)	42.70 (±40.04; 0-100)	65.90 (±23.98; 20-100)	34.00 (±33.15; 0-90)	70.00 (±40.91; 0-100)	40.74 (±49.38; 0-100)	62.30 (±28.50; 12-100)	55.63 (±9.27; 43.14- 66.73)	58.33 (±14.74; 32.22-84.92)	
p-valor	.227	.392	.383	.683	.119	.238	.496	.531	.255		
Metavir											
F0 (N=2)	82.50 (±24.75; 65-100)	100.00	61.50 (±0.71; 61-62)	76.00 (±22.63; 60-92)	57.50 (±53.03; 20-95)	100.00	50.00 (±70.71; 0-100)	74.00 (±36.77; 48-100)	46.32 (±0.50; 45.96-46.67)	52.60 (±14.74; 32.22-84.92)	
F1 (N=2)	92.50 (±10.61; 85-100)	100.00	80.50 (±27.58; 61-100)	93.50 (±9.19; 87-100)	85.00 (±14.14; 75-95)	87.50 (±17.68; 75-100)	100.00	84.00	46.01 (±3.35; 43.64-48.38)	43.60 (±14.74; 32.22-84.92)	
F2 (N=8)	81.25 (±21.51; 40-100)	65.63 (±39.95; 0-100)	40.88 (±36.97; 0-100)	72.75 (±16.53; 40-92)	40.00 (±35.66; 5-100)	81.25 (±25.00; 37.5-100)	41.67 (±49.60; 0-100)	54.38 (±33.23; 4-92)	49.34 (±5.69; 41.11-58.12)	58.10 (±14.74; 32.22-84.92)	
F3 (N=11)	77.73 (±25.14; 40-100)	56.82 (±50.11; 0-100)	58.82 (±40.85; 0-100)	80.91 (±20.47; 40-100)	61.36 (±35.85; 0-100)	86.36 (±27.07; 12.5-100)	69.70 (±45.84; 0-100)	69.73 (±27.48; 16-100)	51.62 (±8.17; 40.35-63.12)	50.20 (±14.74; 32.22-84.92)	
F4 (N=9)	52.78 (±38.98; 0-100)	33.33 (±41.46; 0-100)	53.22 (±42.30; 0-100)	63.33 (±26.67; 15-97)	39.44 (±33.02; 0-90)	62.50 (±35.90; 0-100)	33.33 (±50.00; 0-100)	50.67 (±26.31; 12-84)	56.61 (±9.97; 43.18-70.51)	61.70 (±14.74; 32.22-84.92)	
p-valor	.354	.181	.814	.209	.344	.202	.323	.419	.305		

*p<0,05. CF= capacidade funcional; AF= aspectos físicos; D= dor; EG= estado geral de saúde; V= vitalidade; AS= aspectos sociais; AE= aspectos emocionais; SM= saúde mental; CoF= componente físico; CoM= componente mental. IFNpeg= Interferon peguilado; RBV= Ribavirina; TVR= Telaprevir; BOC= Boceprevir. F0= ausência de fibrose; F1= grau leve de fibrose; F2= grau de fibrose moderado; F3= grau avançado de fibrose; F4= fibrose severa-cirrose.

APÊNDICE C - ESCORES DE UTILITY E VAS QUANTO AS VARIÁVEIS

Variáveis		EQ-5D VAS				EQ-5D utility UK				EQ-5D utility Brasil			
		Média	DP	Mínimo	Máximo	Média	DP	Mínimo	Máximo	Média	DP	Mínimo	Máximo
Tratamento	Sim	.6678	.2323	.0200	1.0000	.6457	.2628	.0550	1.0000	.7197	.1615	.3120	1.0000
	Não	.6615	.2530	.0000	1.0000	.7417	.2396	-.0030	1.0000	.7664	.1772	.3120	1.0000
	p-valor ^a	.894				.026*				.078			
Gênero	Feminino	.7107	.2506	.0200	1.0000	.6899	.2501	-.0030	1.0000	.7291	.1760	.3120	1.0000
	Masculino	.6153	.2292	.0000	1.0000	.7187	.2559	.0880	1.0000	.7676	.1669	.4650	1.0000
	p-valor ^a	.006*				.401				.310			
Cor	Branco	129	.6557	.2499	.0000	1.0000	.7058	.2555	-.0030	1.0000	.7549	.1738	.3120
	Negro	14	.7371	.2086	.5000	1.0000	.6715	.2604	.0820	1.0000	.6958	.1666	.4230
	Pardo	4	.6750	.1500	.5000	.8000	.7605	.1255	.6200	.8830	.7085	.1240	.5780
	p-valor ^b	.596				.777				.375			
Estado civil	Amasiado/casado	.6659	.2336	.0000	1.0000	.6947	.2735	-.0030	1.0000	.7487	.1759	.3120	1.0000
	Solteiro/viúvo/divorciado	.6616	.2581	.0200	1.0000	.7151	.2264	.0550	1.0000	.7472	.1688	.3120	1.0000
	p-valor ^a	.995				.798				.897			
Comorbidades	Sim	.6638	.2409	.0000	1.0000	.6893	.2384	.0820	1.0000	.7255	.1677	.4230	1.0000
	Não	.6642	.2520	.0200	1.0000	.7287	.2752	-.0030	1.0000	.7856	.1743	.3120	1.0000
	p-valor ^a	.982				.085				.015*			
Vícios	Sim	.6756	.2358	.1000	1.0000	.6882	.2291	.0880	1.0000	.7289	.1514	.4650	1.0000
	Não	.6597	.2482	.0000	1.0000	.7096	.2611	-.0030	1.0000	.7549	.1792	.3120	1.0000
	p-valor ^a	.813				.338				.328			

^aMann-whitney teste; ^bKruskal-Wallis teste. (*) p<0,05. DP= desvio padrão

APÊNDICE C - ESCORES DE UTILITY E VAS QUANTO AS VARIÁVEIS

Variáveis		EQ-5D VAS				EQ-5D utility UK				EQ-5D utility Brasil			
		Média	DP	Mínimo	Máximo	Média	DP	Mínimo	Máximo	Média	DP	Mínimo	Máximo
Genótipo	genótipo 1	.6725	.3167	.0000	1.0000	.6845	.2009	.1860	1.0000	.7031	.1721	.4650	1.0000
	genótipo 3	.5768	.2006	.1000	.9000	.7714	.2212	.1570	1.0000	.7894	.1582	.5420	1.0000
	genótipo 4	.8500	.	.8500	.8500	.8480	.	.8480	.8480	.8330	.	.8330	.8330
	genótipo 1a	.7628	.2004	.4000	1.0000	.6811	.2073	.1930	1.0000	.7219	.1552	.4720	1.0000
	genótipo 1b	.6192	.2650	.0500	1.0000	.6149	.2999	-.0030	1.0000	.7202	.1677	.3120	1.0000
	genótipo 2b	.6500	.2121	.5000	.8000	.9240	.1075	.8480	1.0000	.9165	.1181	.8330	1.0000
	genótipo 3a	.7321	.1864	.3000	.9800	.8079	.2367	.0880	1.0000	.8346	.1572	.4650	1.0000
	genótipo 1a e 1b	.0200	.	.0200	.0200	.0550	.	.0550	.0550	.3120	.	.3120	.3120
	não informado	.6564	.2240	.2000	1.0000	.7191	.2643	.0820	1.0000	.7553	.1795	.4230	1.0000
	p-valor ^b	.124				.041*				.073			
Escolaridade	Analfabeto	.8500	.	.8500	.8500	.7600	.	.7600	.7600	.7310	.	.7310	.7310
	Ensino fundamental	.6710	.2404	.0000	1.0000	.6649	.2642	-.0030	1.0000	.7178	.1731	.3120	1.0000
	Ensino médio	.6964	.2630	.0500	1.0000	.7188	.2401	.1510	1.0000	.7605	.1664	.4720	1.0000
	Técnico	.4000	.1414	.3000	.5000	.6275	.5268	.2550	1.0000	.8150	.2616	.6300	1.0000
	ESC ou ESCI	.5881	.2109	.1000	.9000	.8262	.1783	.3450	1.0000	.8338	.1551	.5780	1.0000
	p-valor ^b	.069				.055				.040*			

^aMann-whitney teste; ^bKruskal-Wallis teste. (*) $p < 0,05$. DP= desvio padrão. ESC e ESI= ensino superior completo ou incompleto

APÊNDICE C - ESCORES DE UTILITY E VAS QUANTO AS VARIÁVEIS

Variáveis		EQ-5D VAS				EQ-5D utility UK				EQ-5D utility Brasil			
		Média	DP	Mínimo	Máximo	Média	DP	Mínimo	Máximo	Média	DP	Mínimo	Máximo
Metavir	F0	.9500	.0707	.9000	1.0000	.8445	.2199	.6890	1.0000	.8400	.2263	.6800	1.0000
	F1	.8500	.0707	.8000	.9000	.8480	.	.8480	.8480	.8015	.0445	.7700	.8330
	F2	.6500	.2619	.1000	.9000	.5130	.2889	.1930	1.0000	.6944	.1402	.5780	1.0000
	F3	.7791	.1959	.5000	1.0000	.7929	.1434	.5160	1.0000	.7938	.1496	.4720	1.0000
	F4	.6333	.2278	.3000	.9000	.5994	.2436	.1590	.8830	.6709	.1105	.5290	.8330
	p-valor ^b	.178				.122				.135			
Medicamento utilizado	IFN/RBV	.6578	.2206	.1000	1.0000	.6896	.2453	.1510	1.0000	.7444	.1591	.4720	1.0000
	IFN/TVR	1.0000	.	1.0000	1.0000	.1930	.	.1930	.1930	.6570	.	.6570	.6570
	IFN/RBV/BOC	.6571	.1902	.4000	1.0000	.5914	.2543	.2220	.7960	.6844	.0799	.6190	.8210
	IFN/RBV/TVR	.6820	.3063	.0200	1.0000	.5578	.3006	.0550	1.0000	.6520	.2052	.3120	1.0000
	p-valor ^b	.359				.250				.547			
Número de medicamentos	2 medicamentos	.6661	.2243	.1000	1.0000	.6772	.2545	.1510	1.0000	.7422	.1577	.4720	1.0000
	3 medicamentos	.6718	.2579	.0200	1.0000	.5716	.2746	.0550	1.0000	.6654	.1623	.3120	1.0000
	p-valor ^a	.724				.214				.193			

^aMann-whitney teste; ^bKruskal-Wallis teste. (*) p<0,05. DP= desvio padrão. IFN= interferon; RBV= ribavirina; TVR= telaprevir; BOC= boceprevir.

APÊNDICE D

ESCORES OBTIDOS NOS DOMÍNIOS DO CLDQ QUANTO AS VARIÁVEIS

VARIÁVEL		SA		FA		SS		AT		FE		PR		ESCORE GERAL	
		M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP
Gênero	Femino	5.20	1.77	4.41	1.77	4.93	1.50	5.24	1.50	4.97	1.40	5.42	1.45	5.03	1.15
	Masculino	5.65	1.58	4.56	1.84	5.25	1.36	5.67	1.33	4.93	1.40	5.40	1.62	5.24	1.12
	p-valor ^a	.093		.564		.218		.097		.790		.906		.242	
Comorbidades	Sim	5.20	1.76	4.33	1.91	4.98	1.53	5.36	1.42	4.85	1.47	5.34	1.53	5.01	1.20
	Não	5.78	1.50	4.73	1.59	5.27	1.26	5.61	1.45	5.12	1.25	5.52	1.53	5.34	0.99
	p-valor ^a	.061		.256		.361		.253		.370		.489		.103	
Vícios	Sim	5.43	1.90	4.22	1.84	4.81	1.56	5.30	1.41	4.93	1.44	5.18	1.48	4.98	1.20
	Não	5.41	1.61	4.58	1.78	5.19	1.39	5.51	1.44	4.95	1.38	5.49	1.55	5.19	1.11
	p-valor ^a	.471		.287		.208		.428		.899		.205		.379	
Estado civil	Amasiado/ casado	5.43	1.90	4.22	1.84	4.81	1.56	5.30	1.41	4.93	1.44	5.18	1.48	4.98	1.20
	Solteiro/ viúvo/ divorciado	5.41	1.61	4.58	1.78	5.19	1.39	5.51	1.44	4.95	1.38	5.49	1.55	5.19	1.11
	p-valor ^a	.875		.254		.470		.081		.145		.405		.210	
Tratamento	Sim	5.37	1.59	3.96	1.71	4.54	1.38	4.82	1.48	4.64	1.34	5.13	1.71	4.74	1.01
	Não	5.45	1.76	4.82	1.78	5.44	1.37	5.87	1.24	5.15	1.40	5.59	1.38	5.39	1.15
	p-valor ^a	.351		.004*		.000*		.000*		.010*		.148		.000*	
Número de medicamentos	2	5.40	1.59	4.22	1.71	4.63	1.35	4.93	1.39	4.68	1.36	5.13	1.68	4.83	1.00
	3	5.31	1.61	3.34	1.60	4.33	1.48	4.55	1.71	4.53	1.33	5.15	1.85	4.54	1.01
	p-valor ^a	.737		.073		.644		.547		.555		.770		.326	
Cor	Branca	5.44	1.70	4.36	1.80	5.09	1.46	5.41	1.46	4.93	1.42	5.38	1.54	5.10	1.14
	Negra	5.52	1.53	5.19	1.69	5.19	1.49	5.50	1.20	5.09	1.28	5.54	1.52	5.34	1.20
	Parda	4.17	1.75	5.95	1.04	4.80	0.40	6.67	0.27	5.03	0.98	5.95	1.51	5.43	0.82
	p-valor ^b	.253		.068		.750		.277		.995		.805		.690	

^aMann-whitney teste; ^bKruskal-Wallis teste. *p<0,05. SA= sintomas abdominais; FA= fadiga; SS= sintomas sistêmicos; AT= atividades; FE= função emocional; PR= preocupação. M= média; DP= desvio padrão.

APÊNDICE D

ESCORES OBTIDOS NOS DOMÍNIOS DO CLDQ QUANTO AS VARIÁVEIS

VARIÁVEL		SA		FA		SS		AT		FE		PR		ESCORE GERAL	
		M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP
Medicamento	IFN/RBV	5.37	1.61	4.25	1.72	4.64	1.36	4.97	1.38	4.65	1.36	5.15	1.69	4.84	1.02
	IFN/TLV	6.33	.	3.00	.	4.40	.	3.33	.	6.00	.	4.20	.	4.54	.
	IFN/RBV/BOC	4.52	2.09	3.57	1.88	4.34	1.64	4.76	1.42	4.04	1.12	4.17	1.94	4.23	1.12
	IFN/RBV/TLV	5.87	0.95	3.18	1.46	4.32	1.45	4.40	1.94	4.88	1.41	5.84	1.52	4.75	0.93
	p-valor	.581		.260		.955		.600		.347		.214		.642	
Metavir	F0	6.67	0.47	6.80	0.28	6.70	0.42	7.00	0.00	6.50	0.71	7.00	0.00	6.78	0.08
	F1	4.33	2.83	5.20	0.28	5.40	2.26	5.17	1.65	5.31	0.44	6.20	1.13	5.27	1.19
	F2	5.54	1.90	4.58	1.89	4.60	1.29	5.62	1.24	4.28	1.63	6.40	0.67	5.17	0.97
	F3	5.73	1.89	3.58	1.98	4.78	1.88	4.82	2.16	4.74	1.58	6.25	0.79	4.98	1.44
	F4	4.22	1.54	3.93	1.68	4.76	1.64	5.37	1.38	4.46	1.17	5.80	1.58	4.76	0.94
	p-valor	.114		.127		.414		.399		.390		.678		.190	

^aMann-whitney teste; ^bKruskal-Wallis teste. * $p < 0,05$. SA= sintomas abdominais; FA= fadiga; SS= sintomas sistêmicos; AT= atividades; FE= função emocional; PR= preocupação. M= média; DP= desvio padrão. IFNpeg= Interferon peguilado; RBV= Ribavirina; TVR= Telaprevir; BOC= Boceprevir. F0= ausência de fibrose; F1= grau leve de fibrose; F2= grau de fibrose moderado; F3= grau avançado de fibrose; F4= fibrose severa-cirrose

APÊNDICE E

CORRELAÇÃO DE SPEARMAN ENTRE OS QUESTIONÁRIOS

(continua)

		SF-36										CLDQ						EQ-5D			
		CF	AF	D	EG	V	AS	AE	SM	CoF	CoM	SA	FA	SS	AT	FE	PR	MG	UK	BR	VAS
SF-36																					
CF	rho	1.000	,666**	,524**	,449**	,671**	,502**	,512**	,527**	-.810**	-.449**	,261**	,421**	,355**	,419**	,253**	.081	,403**	,424**	,493**	-.207*
	p-valor	.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.000	.000	.000	.002	.330	.000	.000	.000	.012
AF	rho	,666**	1.000	,531**	,484**	,614**	,499**	,668**	,544**	-.768**	-.532**	,254**	,374**	,359**	,400**	,308**	,229**	,455**	,504**	,536**	-.129
	p-valor	.000	.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.002	.000	.000	.000	.000	.005	.000	.000	.000	.120
D	rho	,524**	,531**	1.000	,472**	,637**	,452**	,438**	,472**	-.500**	-.433**	,258**	,300**	,454**	,311**	,233**	.094	,385**	,534**	,509**	-.117
	p-valor	.000	.000	.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.002	.000	.000	.000	.004	.259	.000	.000	.000	.158
EG	rho	,449**	,484**	,472**	1.000	,587**	,527**	,486**	,571**	-.538**	-.581**	,256**	,243**	,283**	,294**	,312**	,272**	,380**	,384**	,391**	-.214**
	p-valor	.000	.000	.000	.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.002	.003	.001	.000	.000	.001	.000	.000	.000	.009
V	rho	,671**	,614**	,637**	,587**	1.000	,598**	,652**	,726**	-.527**	-.771**	,223**	,458**	,424**	,390**	,397**	.137	,472**	,520**	,508**	-.147
	p-valor	.000	.000	.000	.000	.	.000	.000	.000	.000	.000	.007	.000	.000	.000	.000	.097	.000	.000	.000	.075
AS	rho	,502**	,499**	,452**	,527**	,598**	1.000	,507**	,603**	-.369**	-.709**	,282**	,345**	,317**	,296**	,438**	,302**	,446**	,378**	,393**	-.197*
	p-valor	.000	.000	.000	.000	.000	.	.000	.000	.000	.000	.001	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.017
AE	rho	,512**	,668**	,438**	,486**	,652**	,507**	1.000	,650**	-.334**	-.809**	,187*	,328**	,267**	,369**	,324**	,202*	,398**	,407**	,400**	-.093
	p-valor	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.	.000	.000	.000	.024	.000	.001	.000	.000	.014	.000	.000	.000	.266
SM	rho	,527**	,544**	,472**	,571**	,726**	,603**	,650**	1.000	-.262**	-.909**	,211*	,337**	,318**	,261**	,526**	.149	,400**	,421**	,409**	-.165*
	p-valor	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.	.001	.000	.010	.000	.000	.001	.000	.071	.000	.000	.000	.045
CoF	rho	-.810**	-.768**	-.500**	-.538**	-.527**	-.369**	-.334**	-.262**	1.000	,186*	-.267**	-.325**	-.316**	-.377**	-.155	-.154	-.370**	-.414**	-.484**	.161
	p-valor	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.	.024	.001	.000	.000	.000	.060	.062	.000	.000	.000	.051
CoM	rho	-.449**	-.532**	-.433**	-.581**	-.771**	-.709**	-.809**	-.909**	,186*	1.000	-.214**	-.354**	-.306**	-.296**	-.497**	-.223**	-.430**	-.412**	-.399**	.152
	p-valor	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.024	.	.009	.000	.000	.000	.000	.007	.000	.000	.000	.065

Análise de correlação utilizando o coeficiente de Spearman (rho). $p < 0,05$ (*) e $p < 0,01$ (**). CF= capacidade funcional; AF= aspectos físicos; D= dor; EG= estado geral de saúde; V= vitalidade; AS= aspectos sociais; AE= aspectos emocionais; SM= saúde mental; CoF= componente físico; CoM= componente mental. SA= sintomas abdominais; FA= fadiga; SS= sintomas sistêmicos; AT= atividades; FE= função emocional; PR= preocupação; MG= Média geral. VAS= escala analógica visual; EQ-5D Utility UK = pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população do Reino Unido; EQ-5D Utility Brasil= pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população brasileira.

APÊNDICE E

CORRELAÇÃO DE SPEARMAN ENTRE OS QUESTIONÁRIOS

(conclusão)

		SF-36										CLDQ						EQ-5D			
		CF	AF	D	EG	V	AS	AE	SM	CoF	CoM	SA	FA	SS	AT	FE	PR	MG	UK	BR	VAS
CLDQ																					
SA	rho	,261**	,254**	,258**	,256**	,223**	,282**	,187*	,211*	-,267**	-,214**	1.000	,510**	,434**	,359**	,402**	,406**	,669**	,249**	,333**	-.053
	p-valor	.001	.002	.002	.002	.007	.001	.024	.010	.001	.009	.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.002	.000
FA	rho	,421**	,374**	,300**	,243**	,458**	,345**	,328**	,337**	-,325**	-,354**	,510**	1.000	,631**	,718**	,595**	,328**	,837**	,386**	,404**	-.071
	p-valor	.000	.000	.000	.003	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
SS	rho	,355**	,359**	,454**	,283**	,424**	,317**	,267**	,318**	-,316**	-,306**	,434**	,631**	1.000	,603**	,545**	,322**	,787**	,342**	,328**	-.082
	p-valor	.000	.000	.000	.001	.000	.000	.001	.000	.000	.000	.000	.000	.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
AT	rho	,419**	,400**	,311**	,294**	,390**	,296**	,369**	,261**	-,377**	-,296**	,359**	,718**	,603**	1.000	,503**	,313**	,769**	,403**	,409**	-.064
	p-valor	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.000	.000	.000	.000	.000	.	.000	.000	.000	.000	.000	.000
FE	rho	,253**	,308**	,233**	,312**	,397**	,438**	,324**	,526**	-.155	-,497**	,402**	,595**	,545**	,503**	1.000	,441**	,747**	,392**	,357**	-.072
	p-valor	.002	.000	.004	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.060	.000	.000	.000	.000	.	.000	.000	.000	.000	.000
PR	rho	,081	,229**	,094	,272**	,137	,302**	,202*	,149	-.154	-,223**	,406**	,328**	,322**	,313**	,441**	1.000	,616**	,125	,145	.035
	p-valor	.330	.005	.259	.001	.097	.000	.014	.071	.062	.007	.000	.000	.000	.000	.000	.	.000	.133	.079	.675
MG	rho	,403**	,455**	,385**	,380**	,472**	,446**	,398**	,400**	-,370**	-,430**	,669**	,837**	,787**	,769**	,747**	,616**	1.000	,429**	,444**	-.087
	p-valor	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.	.000	.000	.297
EQ5D																					
Utility UK	rho	,424**	,504**	,534**	,384**	,520**	,378**	,407**	,421**	-,414**	-,412**	,249**	,386**	,342**	,403**	,392**	.125	,429**	1.000	,940**	-.066
	p-valor	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.002	.000	.000	.000	.000	.133	.000	.	.000	.427
Utility Brasil	rho	,493**	,536**	,509**	,391**	,508**	,393**	,400**	,409**	-,484**	-,399**	,333**	,404**	,328**	,409**	,357**	.145	,444**	,940**	1.000	-.087
	p-valor	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.079	.000	.000	.	.294
VAS	rho	-,207*	-,129	-,117	-,214**	-,147	-,197*	-,093	-,165*	.161	.152	-,053	-,071	-,082	-,064	-,072	.035	-,087	-,066	-,087	1.000
	p-valor	.012	.120	.158	.009	.075	.017	.266	.045	.051	.065	.525	.390	.323	.439	.389	.675	.297	.427	.294	.

Análise de correlação utilizando o coeficiente de Spearman (rho). $p < 0,05$ (*) e $p < 0,01$ (**). CF= capacidade funcional; AF= aspectos físicos; D= dor; EG= estado geral de saúde; V= vitalidade; AS= aspectos sociais; AE= aspectos emocionais; SM= saúde mental; CoF= componente físico; CoM= componente mental. SA= sintomas abdominais; FA= fadiga; SS= sintomas sistêmicos; AT= atividades; FE= função emocional; PR= preocupação; MG= Média geral. VAS= escala analógica visual; EQ-5D Utility UK = pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população do Reino Unido; EQ-5D Utility Brasil= pontuação no questionário EQ-5D utilizando dados da população brasileira

APÊNDICE F

VALORES DOS ESCORES NOS QUESTIONÁRIOS CONFORME O ESTADO DE SAÚDE

(continua)

Estado de saúde	SF-36 CoF					SF-36 CoM					CLDQ MÉDIA GERAL					VAS					Utility Brasil					Utility UK				
	Min	Max	M	Md	SD	Min	Max	M	Md	SD	Min	Max	M	Md	SD	Min	Max	M	Md	SD	Min	Max	M	Md	SD	Min	Max	M	Md	SD
11111	36,52	66,54	47,75	46,64	6,55	35,12	75,17	47,40	43,28	10,41	2,93	7,00	5,95	6,17	,97	,10	1,00	,64	,60	,24	1,00	1,00	1,00	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	1,00	,00
11112	41,43	53,27	48,10	48,24	3,14	40,34	83,60	52,04	48,74	12,45	3,90	6,84	5,55	5,80	,95	,20	,99	,67	,80	,24	,83	,83	,83	,83	,00	,85	,85	,85	,85	,00
11121	44,91	63,12	53,52	53,22	6,78	36,08	68,02	49,54	46,23	11,55	2,84	6,48	5,15	5,30	1,16	,20	1,00	,71	,73	,26	,82	,82	,82	,82	,00	,80	,80	,80	,80	,00
11122	43,14	60,53	52,48	53,36	5,52	34,05	75,59	52,51	50,67	12,48	4,25	6,93	5,15	4,95	,78	,10	,90	,56	,50	,24	,77	,77	,77	,77	,00	,73	,73	,73	,73	,00
11123	55,98	56,03	56,00	56,00	,04	54,90	83,25	69,08	69,08	20,05	4,15	5,26	4,71	4,71	,78	,60	,80	,70	,70	,14	,72	,72	,72	,72	,00	,29	,29	,29	,29	,00
11131	56,13	56,13	56,13	56,13	.	39,27	39,27	39,27	39,27	.	5,01	5,01	5,01	5,01	.	,30	,30	,30	,30	.	,71	,71	,71	,71	.	,53	,53	,53	,53	.
11132	48,38	59,13	53,76	53,76	7,60	54,26	74,07	64,16	64,16	14,01	4,54	5,54	5,04	5,04	,71	,70	1,00	,85	,85	,21	,66	,66	,66	,66	,00	,19	,19	,19	,19	,00
11211	60,14	60,14	60,14	60,14	.	38,24	38,24	38,24	38,24	.	5,98	5,98	5,98	5,98	.	,60	,60	,60	,60	.	,79	,79	,79	,79	.	,88	,88	,88	,88	.
11212	47,50	47,50	47,50	47,50	.	61,27	61,27	61,27	61,27	.	5,31	5,31	5,31	5,31	.	,97	,97	,97	,97	.	,74	,74	,74	,74	.	,81	,81	,81	,81	.
11221	45,98	63,87	56,36	59,23	9,28	37,73	78,64	64,75	77,89	23,41	4,14	6,63	5,12	4,58	1,33	,60	,85	,75	,80	,13	,73	,73	,73	,73	,00	,76	,76	,76	,76	,00
11222	45,96	64,69	54,61	54,95	6,12	38,75	80,62	64,31	69,66	15,42	3,64	6,83	4,67	4,34	1,00	,50	1,00	,73	,75	,18	,68	,68	,68	,68	,00	,69	,69	,69	,69	,00
11223	46,18	46,18	46,18	46,18	.	84,01	84,01	84,01	84,01	.	4,88	4,88	4,88	4,88	.	,50	,50	,50	,50	.	,63	,63	,63	,63	.	,26	,26	,26	,26	.
11232	41,68	56,43	49,06	49,06	10,43	78,51	81,57	80,04	80,04	2,16	2,50	3,67	3,08	3,08	,82	,50	,95	,73	,73	,32	,57	,57	,57	,57	,00	,16	,16	,16	,16	,00
11322	44,84	44,84	44,84	44,84	.	76,21	76,21	76,21	76,21	.	5,06	5,06	5,06	5,06	.	,50	,50	,50	,50	.	,58	,58	,58	,58	.	,36	,36	,36	,36	.
12223	37,47	37,47	37,47	37,47	.	75,75	75,75	75,75	75,75	.	4,20	4,20	4,20	4,20	.	,70	,70	,70	,70	.	,52	,52	,52	,52	.	,15	,15	,15	,15	.
21112	59,38	59,38	59,38	59,38	.	36,28	36,28	36,28	36,28	.	4,58	4,58	4,58	4,58	.	,60	,60	,60	,60	.	,73	,73	,73	,73	.	,78	,78	,78	,78	.

APÊNDICE F

VALORES DOS ESCORES NOS QUESTIONÁRIOS CONFORME O ESTADO DE SAÚDE

(conclusão)

21113	43,93	43,93	43,93	43,93	.	77,10	77,10	77,10	77,10	.	4,86	4,86	4,86	4,86	.	,30	,30	,30	,30	.	,68	,68	,68	,68	.	,35	,35	,35	,35	.
21121	47,57	74,74	59,94	58,72	11,19	32,22	83,67	49,73	41,52	23,50	4,22	5,93	5,19	5,30	,79	,70	1,00	,90	,95	,14	,72	,72	,72	,72	,00	,73	,73	,73	,73	,00
21122	43,18	61,56	53,28	53,16	6,35	32,74	71,31	52,86	56,63	12,07	3,38	6,84	4,52	4,56	1,10	,00	,90	,59	,60	,28	,67	,67	,67	,67	,00	,66	,66	,66	,66	,00
21123	48,40	55,94	52,17	52,17	5,33	42,85	84,92	63,89	63,89	29,75	4,15	5,93	5,04	5,04	1,26	,70	1,00	,85	,85	,21	,62	,62	,62	,62	,00	,22	,22	,22	,22	,00
21211	48,34	59,01	53,68	53,68	7,54	67,74	78,89	73,32	73,32	7,88	3,53	4,82	4,18	4,18	,91	,60	,75	,68	,68	,11	,69	,69	,69	,69	,00	,81	,81	,81	,81	,00
21212	44,22	60,18	53,51	56,13	8,30	48,12	67,49	60,76	66,66	10,95	2,78	5,55	4,28	4,51	1,40	,40	,70	,57	,60	,15	,64	,64	,64	,64	,00	,74	,74	,74	,74	,00
21221	51,60	73,50	59,81	57,07	9,67	43,25	64,20	53,43	53,13	11,69	4,30	5,62	5,00	5,03	,67	,50	,80	,70	,75	,14	,63	,63	,63	,63	,00	,69	,69	,69	,69	,00
21222	46,18	70,51	58,85	58,77	7,77	37,63	75,79	61,13	64,96	15,23	2,85	6,93	4,80	4,40	1,74	,40	1,00	,78	,90	,24	,58	,58	,58	,58	,00	,62	,62	,62	,62	,00
21223	54,77	54,77	54,77	54,77	.	81,25	81,25	81,25	81,25	.	6,33	6,33	6,33	6,33	.	,99	,99	,99	,99	.	,53	,53	,53	,53	.	,19	,19	,19	,19	.
21231	66,73	66,73	66,73	66,73	.	64,77	64,77	64,77	64,77	.	4,19	4,19	4,19	4,19	.	,85	,85	,85	,85	.	,53	,53	,53	,53	.	,16	,16	,16	,16	.
21232	53,33	66,30	59,47	58,77	6,51	47,48	75,73	58,47	52,21	15,13	3,53	6,48	4,84	4,50	1,50	,50	1,00	,83	,98	,28	,47	,47	,47	,47	,00	,09	,47	,22	,09	,22
21312	63,54	63,54	63,54	63,54	.	57,50	57,50	57,50	57,50	.	5,79	5,79	5,79	5,79	.	,40	,40	,40	,40	.	,54	,54	,54	,54	.	,42	,42	,42	,42	.
21321	63,78	63,78	63,78	63,78	.	51,35	51,35	51,35	51,35	.	4,64	4,64	4,64	4,64	.	,90	,90	,90	,90	.	,53	,53	,53	,53	.	,42	,42	,42	,42	.
22121	60,86	60,86	60,86	60,86	.	57,12	57,12	57,12	57,12	.	4,82	4,82	4,82	4,82	.	,90	,90	,90	,90	.	,61	,61	,61	,61	.	,62	,62	,62	,62	.
22222	50,20	72,22	61,07	60,85	7,02	44,90	81,55	60,95	56,88	13,33	2,50	5,26	3,88	3,51	,94	,05	,90	,55	,60	,32	,47	,47	,47	,47	,00	,52	,52	,52	,52	,00
22223	69,78	69,78	69,78	69,78	.	65,39	65,39	65,39	65,39	.	6,52	6,52	6,52	6,52	.	1,00	1,00	1,00	1,00	.	,42	,42	,42	,42	.	,08	,08	,08	,08	.
22231	59,56	59,56	59,56	59,56	.	42,78	42,78	42,78	42,78	.	4,49	4,49	4,49	4,49	.	,02	,02	,02	,02	.	,41	,41	,41	,41	.	,06	,06	,06	,06	.
22331	53,95	53,95	53,95	53,95	.	75,27	75,27	75,27	75,27	.	4,64	4,64	4,64	4,64	.	,60	,60	,60	,60	.	,31	,31	,31	,31	.	,00	,00	,00	,00	.

M= média; Md= mediana; DP= desvio padrão; Min= valor mínimo; Max=valor máximo. CoF= componente físico; CoM= componente mental. CoF= Componente físico; CoM = Componente mental; VAS= escala analógica visual.

ANEXO 1

QUESTIONÁRIO SF-36

Assinale com uma cruz no quadrado -- de cada um dos seguintes grupos

1. No geral você pode dizer que sua saúde é

- (5) excelente
- (4) muito boa
- (3) boa
- (2) ruim
- (1) muito ruim

2. Comparando com um (1) ano atrás, como você diria que sua saúde em geral está hoje?

- (5) muito melhor agora
- (4) um pouco melhor agora
- (3) da mesma forma
- (2) um pouco pior agora
- (1) muito pior

3. Há limitação de atividades devido ao seu estado de saúde atual? Marque quanto (faça um círculo no número correspondente).

ATIVIDADES	SIM, LIMITA MUITO	SIM, LIMITA UM POUCO	NÃO, NENHUMA LIMITAÇÃO
a. Atividades vigorosas(correr, levantar objetos, participar em esportes cansativos).	1	2	3
b. Atividades moderadas tais como arrastar uma mesa, fazer faxina, jogar bola com as crianças.	1	2	3
c. Levantar ou carregar pacotes de supermercado (compras).	1	2	3
d. Subir vários lances de escadas.	1	2	3
e. Subir um lance de escada.	1	2	3
f. Dobrar o abdome, ajoelhar-se ou curvar as costas.	1	2	3
g. Andar mais que do que 1500 metros (15 quadras).	1	2	3
h. Subir vários lances de escadas.	1	2	3
i. Andar um quarteirão.	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se sem ajuda.	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve alguns dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra de suas atividades diárias regulares, como resultado de sua saúde (estado físico)?

PROBLEMA	SIM	NÃO
a. Redução na quantidade de tempo gasto no trabalho ou outras atividades.	1	2
b. Desempenhou-se menos do que gostaria.	1	2
c. Houve limitação no tipo de trabalho ou nas outras atividades.	1	2
d. Houve dificuldade de realizar o trabalho ou outras atividades (por exemplo necessitou de mais esforço).	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve alguns dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra de suas atividades diárias regulares, como resultado de algum problema emocional (tais como sentimentos depressivos ou ansiedade)?

PROBLEMA	SIM	NÃO
1. Redução na quantidade de tempo gasto no trabalho ou outras atividades.	1	2
2. Desempenhou-se menos do que gostaria.	1	2
3. Não pode trabalhar ou realizar outras atividades tão cuidadosamente como sempre faz.	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, em que intensidade sua saúde física ou seus problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais junto à família, amigos, vizinhos ou outros grupos?

- (5) nenhuma interferência
- (4) pequena interferência
- (3) interferência moderada
- (2) grande interferência
- (1) interferência extrema

7. Quanta dor no corpo você sentiu durante as 4 últimas semanas?

- (6) nenhuma
- (5) discreta
- (4) leve
- (3) moderada
- (2) grande
- (1) intensa

8. Durante as últimas 4 semanas, qual foi a interferência da dor no seu trabalho normal (incluindo o trabalho de casa e o trabalho fora)?

- (5) nenhuma
- (4) pequena
- (3) moderada
- (2) grande
- (1) extrema

9. As questões seguintes são como você se sente e sobre como as coisas tem sido para você. Para cada questão, por favor escolha a resposta que fique mais próxima de como você se sente (Considere as últimas 4 semanas).

NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS	TUDO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	BOA PARTE DO TEMPO	ALGUM TEMPO	PEQUENA PARTE DO TEMPO	EM NENHUM MOMENTO
a. Quanto tempo você se sentiu cheio(a) de energia e animação?	6	5	4	3	2	1
b. Você tem sido uma pessoa muito nervosa	1	2	3	4	5	6
c. Você se sentiu tão para baixo que nada poderia animá-lo(a)?	1	2	3	4	5	6
d. Você sentiu calma e paz?	6	5	4	3	2	1
e. Você teve muita energia?.	6	5	4	3	2	1
f. Você esteve deprimido e triste?	1	2	3	4	5	6
g. Você se sentiu esgotado(a) ou exausto(a)?	1	2	3	4	5	6
h. Você tem sido uma pessoa feliz?	6	5	4	3	2	1
i. Você se sentiu cansado(a)?	1	2	3	4	5	6

10. Quanto tempo sua saúde física ou seus problemas emocionais interferiram com suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc), durante as últimas 4 semanas?

- (1) todo o tempo
- (2) a maior parte do tempo
- (3) boa parte do tempo
- (4) pequena parte do tempo
- (5) nenhum tempo

11. Para você o quanto são FALSAS ou VERDADEIRAS as seguintes frases?

FRASES	DEFINITIVAMENTE VERDADEIRA	PROVAVELMENTE VERDADEIRA	NÃO SEI DIZER	PROVAVELMENTE FALSA	DEFINITIVAMENTE FALSA
a. Eu pareço ficar doente mais fácil do que outras pessoas	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável como qualquer pessoa que conheço	5	4	3	2	1
c. Eu espero que minha saúde venha a piorar	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente.	5	4	3	2	1

Cálculo do Questionário SF-36

FASE 1 : Ponderação dos dados

QUESTÃO	PONTUAÇÃO	
	Se a resposta for:	A pontuação será:
1	1	1
	2	2
	3	3,4
	4	4,4
	5	5
	2	Não entra na pontuação
3	Mantém o valor e soma todos os valores	
4	Mantém o valor e soma todos os valores	
5	Mantém o valor e soma todos os valores	
6	1	1
	2	2
	3	3
	4	4
	5	5
7	1	1

	2	2,2
	3	3,1
	4	4,2
	5	5,4
	6	6
8 (Depende da questão 7)	Se 7=6 e 8=5	6
	Se 7=5 a 1 e 8=5	5
	Se 7=5 a 1 e 8=4	4
	Se 7=5 a 1 e 8=3	3
	Se 7=5 a 1 e 8=2	2
	Se 7=5 a 1 e 8=1	1
Se a 7 não for respondida e a resposta da 8 for:	1	6
	2	4,75
	3	3,5
	4	2,25
	5	1
9	Mantém o valor e soma todos os valores	
10	Mantém o mesmo valor	
11	Mantém o valor e soma todos os valores	

FASE 2: Cálculo de *RAW SCALE*

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anterior em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de *RAW SCALE* porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Como é questionário é composto por vários domínios proceder para cada um deles (com o auxílio da tabela) o seguinte cálculo:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior}}{\text{Variação (score range)}} \times 100$$

Domínio	Valor obtido nas questões	Limite inferior	Variação
---------	---------------------------	-----------------	----------

Capacidade funcional	3	10	20
Aspectos físicos	4	4	4
Dor	7+8	2	10
Estado geral de saúde	1+11	5	20
Vitalidade	9a, 9e, 9g, 9i	4	20
Aspectos sociais	6 +10	2	8
Aspectos emocionais	5	3	3
Saúde mental	9b, 9c, 9d, 9f, 9h	5	25

FASE 3: Cálculo do Componente Físico e Mental

- Primeira etapa: Padronização das escalas do SF-36 (transformação em Z-scores) utilizando a tabela de média e desvio padrão para a população americana ou outra população desde que contenha dados que permitam o cálculo.

Z Score do domínio=

$$\frac{\text{Média do domínio para população americana (referência)} - \text{Média do domínio do paciente}}{\text{Desvio padrão do domínio para a população americana (referência)}}$$

- Segunda etapa: Obtenção dos valores agregados para o componente físico (CF) e mental (CM) através da seguinte fórmula:

Valor agregado para o CF =

$$\sum (Z \text{ score de cada domínio} \times \text{fator de coeficiente físico para o domínio})$$

Valor agregado para o CM =

$$\sum (Z \text{ score de cada domínio} \times \text{fator de coeficiente mental para o domínio})$$

- Terceira etapa: transformação em valores normativos (``T- scores``)

$$CF = 50 + (CF \text{ agregado} \times 10)$$

$$CM = 50 + (CM \text{ agregado} \times 10)$$

Tabela de médias e desvios padrão dos domínios do SF 36 para a população americana

Domínio	Média	Desvio padrão	Fator de CF	Fator de CM
Capacidade funcional	84.52404	22.89490	0.42402	-0.22999
Aspectos físicos	81.19907	33.79729	0.35119	-0.12329
Dor	75.49196	23.55879	0.31754	-0.09731
Estado geral de saúde	72.21316	20.16964	0.24954	-0.01571
Vitalidade	61.05453	20.86942	0.02877	0.23534
Aspectos sociais	83.59753	22.37642	-0.00753	0.26876
Aspectos emocionais	81.29467	33.02717	-0.19206	0.43470
Saúde mental	74.84212	18.01189	-0.22069	0.48581

ANEXO 2

QUESTIONÁRIO EQ-5D

Assinale com uma cruz no quadrado - - de cada um dos seguintes grupos indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

Mobilidade

- Não tenho problemas em andar
- Tenho problemas em andar
- Estou limitado a ficar na cama

Cuidados Pessoais

- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais
- Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

Atividades Habituais (*ex: trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer*)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- Tenho alguns problemas em desempenhar minhas atividades habituais
- Sou incapaz de desempenhar minhas atividades habituais

Dor/Mal estar

- Não tenho dores ou mal estar
- Tenho dores ou mal estar moderados
- Tenho dores ou mal estar extremos

Ansiedade/ Depressão

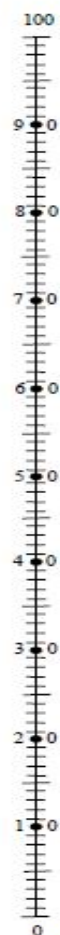
- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde hoje.

**O seu estado
de saúde
hoje**

O melhor estado de
saúde imaginável



O pior estado de saúde
imaginável

ANEXO 3

QUESTIONÁRIO CLDQ

Este questionário avalia como você vem se sentindo nas últimas duas semanas. Você será questionado sobre os sintomas relacionados à sua doença hepática, como vem sendo afetado em suas atividades e como está o seu humor. Por favor responda a todas as questões, colocando no quadrado números de (1 a 7) de acordo com sua resposta.

	PERGUNTA	RESPOSTA
1	Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi afetado por uma sensação de empachamento abdominal (estufamento abdominal)?	<input type="checkbox"/>
2	Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu cansado ou com fadiga?	<input type="checkbox"/>
3	Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu dores no corpo?	<input type="checkbox"/>
4	Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu sonolência durante o dia?	<input type="checkbox"/>
5	Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu dores abdominais?	<input type="checkbox"/>
6	Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você ficou ofegante?	<input type="checkbox"/>
7	Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você não conseguiu comer o quanto gostaria de ter comido ?	<input type="checkbox"/>
8	Com que frequência nas duas últimas semanas, você se sentiu incomodado nas suas atividades por ter a força diminuída?	<input type="checkbox"/>
9	Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve dificuldades para levantar ou carregar objetos pesados?	<input type="checkbox"/>
10	Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu ansioso?	<input type="checkbox"/>
11	Com que frequência, nas duas últimas semanas, você sentiu uma diminuição de sua energia?	<input type="checkbox"/>
12	Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu infeliz?	<input type="checkbox"/>
13	Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu sonolento?	<input type="checkbox"/>
14	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você se sentiu incomodado pelas limitações de sua dieta?	<input type="checkbox"/>
15	Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu irritado?	<input type="checkbox"/>
16	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você teve dificuldades para dormir à noite?	<input type="checkbox"/>
17	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você foi incomodado por um desconforto abdominal?	<input type="checkbox"/>

18	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você ficou preocupado com o impacto que a sua doença hepática tem sobre sua família?	<input type="checkbox"/>
19	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você teve mudanças de humor?	<input type="checkbox"/>
20	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você foi incapaz de adormecer à noite?	<input type="checkbox"/>
21	Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve câibras musculares?	<input type="checkbox"/>
22	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você se preocupou com o fato de que seus sintomas possam se tornar problemas mais graves?	<input type="checkbox"/>
23	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você teve boca seca?	<input type="checkbox"/>
24	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você se sentiu deprimido?	<input type="checkbox"/>
25	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você se preocupou com a possibilidade de sua doença se agravar ?	<input type="checkbox"/>
26	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você teve problemas de concentração?	<input type="checkbox"/>
27	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você teve problemas com coceiras?	<input type="checkbox"/>
28	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você se preocupou com a possibilidade de nunca vir a melhorar?	<input type="checkbox"/>
29	Por quanto tempo, nas últimas duas semanas, você se preocupou com a disponibilidade de um fígado para transplante, caso venha a precisar de um ?	<input type="checkbox"/>

Respostas:

- 1 Todo o tempo
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Uma parte do tempo
- 4 Alguma parte do tempo
- 5 Uma pequena parte do tempo
- 6 Quase nada
- 7 Nunca

ANEXO 4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

- a) Você, homem ou mulher, com idade igual ou superior a de 18 anos portador da hepatite C está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços importantes em todas as áreas, e sua participação é fundamental.
- b) O objetivo desta pesquisa é avaliar a qualidade de vida dos pacientes que tem hepatite C e como essa doença ou o tratamento afetam bem-estar físico, psicológico e social.
- c) Caso você participe da pesquisa você somente terá que responder as questões do questionário que o pesquisador irá lhe entregar.
- d) Não envolve qualquer risco ao seu tratamento.
- e) Para tanto não será necessário que você se desloque. Os questionários serão aplicados pelo próprio pesquisador no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e no Centro de Orientação e Aconselhamento da Secretaria Municipal de Saúde.
- f) Os benefícios esperados desta pesquisa são: Avaliar através dos questionários específicos e genéricos para qualidade de vida, como os pacientes com doença hepática (hepatite C) “sobrevivem a essa doença”, quais os impactos sociais e psicológicos que a doença traz e como o tratamento afeta o dia a dia.
- g) Os pesquisadores responsáveis pelo projeto encontram-se listados abaixo e poderão ser contatados de segunda a sexta no horário comercial, na Universidade Federal do Paraná (Av. Lothário Meissner, 632 - Jardim Botânico). São os responsáveis pela pesquisa e poderão esclarecer eventuais dúvidas a respeito da sua participação

EQUIPE RESPONSÁVEL	FORMAÇÃO	FUNÇÃO	CONTATO
Cássio Marques Perlin Mperlin.cassio@gmail.com	Mestrando em Assistência Farmacêutica- UFPR	Pesquisador	9792-8840
Prof. Roberto Pontarolo pontarolo@ufpr.br	Doutor em Ciências Farmacêuticas	Coordenador	3360-4094
Prof. Dra. Astrid Wiens Souza astridwiens@hotmail.com	Doutora em Ciências Farmacêuticas	Co-orientadora	3360-4095
Dra. Maria Lucia Alves Pedroso Malu.ap@uol.com.br	Doutora em Medicina Interna	Médica HC-UFPR	3601-8000
Thaís Piazza de Melo piazathais@gmail.com	Mestranda em Ciências Farmacêuticas- UFPR	Assistente	9212-4151
Dra. Cláudia Alexandra Ponte Ivantes	Doutora em Medicina Interna	Médica SMS Curitiba	3335-7237

claudiaivantes@gmail.com			
Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos Hospital de Clínicas da Universidade Federal Do Paraná Telefone: (41) 3360-1041			

- h) Estão garantidas todas as informações que você deseje, antes durante e depois do estudo.
- i) A sua participação neste estudo é voluntária. Contudo, se você não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá solicitar de volta o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e tratamento, que está assegurado.
- j) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **confidencialidade** seja mantida.
- k) Você não terá despesas nessa pesquisa
- l) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.
- m) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Rubricas

 Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal

 Pesquisador Responsável