



Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de pós-graduação em Saúde Brasileira
Mestrado Acadêmico

RAÍSSA NEVES FAGUNDES

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À
SAÚDE EM PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA C
TRATADOS COM TERAPIA DUPLA E TRIPLA**

JUIZ DE FORA

2015

RAÍSSA NEVES FAGUNDES

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM
PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA C TRATADOS COM TERAPIA DUPLA
E TRIPLA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Saúde Brasileira. Área de concentração: Medicina I

Orientador: Prof. Dr. Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira
Co-orientador: Prof. Dr. Fábio Heleno de Lima Pace

JUIZ DE FORA
2015

RAÍSSA NEVES FAGUNDES

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM
PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA C TRATADOS COM TERAPIA DUPLA
E TRIPLA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Saúde Brasileira. Área de concentração: Medicina I

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Dr. Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dr. Aécio Flávio Meirelles de Souza

Dr. Maximiliano Ribeiro Guerra
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Dedico esse trabalho aos meus pais,
com todo meu amor e gratidão.**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira, orientador desse trabalho, pela sua disponibilidade, aconselhamento oportuno e rigor científico.

Ao Prof. Dr. Fabio Heleno de Lima Pace, coorientador desse trabalho, que me guiou com muita competência nessa trajetória, colaborando em todas as etapas desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli, que me acolheu no Núcleo de Gastroenterologia, se tornando possível a realização de mais uma etapa acadêmica na minha vida.

Ao Prof. Dr. Aécio Flávio Meirelles de Souza, pelo auxílio durante a coleta de dados.

Aos médicos do Centro de Referência em Hepatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, Dra. Kátia Valeria Bastos Dias Barbosa, Dr. Juliano Machado de Oliveira, Dr. Fabio Heleno de Lima Pace e Dr. Aécio Flávio Meirelles de Souza, pelos ensinamentos que me transmitiram.

À secretaria Roseli Nair Mendes Cobuci, seu excelente trabalho tornou possível a execução deste estudo.

À secretaria Débora da Pós Graduação em Saúde por toda ajuda durante essa etapa.

Ao meu grande amigo Samir Abjaude, suas dicas foram fundamentais para a finalização dessa etapa.

Ao meu companheiro Leonardo Lima muito obrigado por ter feito parte desde o início dessa caminhada, sempre com muita compreensão, apoio e carinho.

A minha família, em especial a minha avó Cecília Celina Neves, pelo seu carinho e apoio constante.

Aos meus pais, Jayme e Márcia, exemplos de caráter, determinação e alegria. Vocês são responsáveis pelas lições mais importantes que eu aprendi. Amo vocês.

A todos os participantes desse estudo, pois sem eles, não seria possível sua realização.

A todos, o meu muito obrigado.

**“É preciso força pra sonhar e
perceber que a estrada vai além do que se vê”**

Marcelo Camelo

RESUMO

Introdução: No Brasil, pacientes com infecção crônica pelo VHC genótipo 1 com fibrose avançada são tratados com interferon peguilado, ribavirina e antivirais de ação direta telaprevir e boceprevir. Com o uso desses agentes taxas de Resposta Viroológica Sustentada mais elevadas foram obtidas, mas também maior gravidade de eventos adversos. No Brasil, não há dados a respeito do impacto do telaprevir sobre a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em portadores de hepatite crônica C submetidos à terapia antiviral. **Objetivo:** Comparar os escores de QVRS em pacientes com hepatite crônica C submetidos à terapia antiviral dupla e tripla e analisar os possíveis fatores que afetam a QVRS. **Casuística e método:** Estudo do tipo observacional com inclusão prospectiva dos dados. Foram incluídos pacientes com Hepatite Crônica C submetidos a terapia antiviral com idade entre 18 e 75 anos acompanhados no HU-UFJF, no período de março de 2012 a julho de 2014. Foram excluídos coinfectados pelo HIV, VHB e portadores de doença renal crônica. Os pacientes em terapia dupla foram tratados com interferon peguilado alfa 2a ou alfa 2b (INF) associado à ribavirina (RIB) enquanto os pacientes do grupo terapia tripla receberam INF, RIB e telaprevir (TEL) nas primeiras 12 semanas seguido da terapia dupla. A classificação histológica utilizada foi a de Metavir. O *Short Form 36 (SF-36)* e *Chronic Liver Diseases Questionnaire (CLDQ)*, questionários de avaliação de QVRS, foram aplicados no: pré-tratamento e nas semanas 4, 12 e 16. A comparação entre os grupos foi realizada utilizando o *test-t (t)*. Os fatores preditivos foram calculados através da regressão linear múltipla. Valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes. **Resultados:** Foram incluídos 32 pacientes, dos quais 17 em terapia dupla e 15 em terapia tripla. O sexo feminino foi o predominante (59%) e a média de idade observada foi $54,9 \pm 15,85$ anos. A maioria dos pacientes foram genótipo 1 (75,0%) e cirróticos (34%). No pré-tratamento, a média do componente físico ($51,5 \pm 8,40$ vs. $53,8 \pm 6,50$; $p=0,413$) e mental ($60,1 \pm 3,80$ vs. $55,1 \pm 9,11$; $p = 0,067$) resumido (CFR e CMR) foi semelhante entre o grupo terapia dupla e tripla. Após o início do tratamento (semana 4 e 12), a média do CFR e CMR foi pior na terapia tripla do que na dupla ($p<0,05$). Após a retirada do TEL, as médias se aproximaram, o mesmo esta ocorrendo com o escore total do CLDQ. **Conclusão:** Em portadores de hepatite crônica C, a terapia tripla foi associada de modo independente a redução dos escores de QVRS tanto pelo SF-36 quanto pelo CLDQ, sendo o momento mais crítico a 12^a semana de terapia. Outros fatores associados à redução dos índices de qualidade de vida foram ansiedade e depressão no pré-tratamento, status empregatício e raça.

Palavras-chave: Hepatite Crônica C. Terapia Antiviral. Qualidade de Vida

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, patients with chronic HCV genotype 1 with advanced fibrosis are treated with pegylated interferon, ribavirin and direct antiviral action telaprevir and boceprevir. With the use of these agents higher SVR rates were obtained, but also increased severity of adverse events. In Brazil, there are no data regarding the impact of telaprevir on HRQL in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. **Objective:** To compare the scores of HRQL in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy double and triple. **Casuistic and method:** Study of observational with prospective inclusion of data. Patients with Chronic Hepatitis C undergoing antiviral therapy between 18 and 75 years followed at HU-UFJF, from March 2012 to July 2014. Exclusion criteria were co-infected with HIV, HBV and patients with chronic kidney disease. Patients on dual therapy were treated with pegylated interferon alpha 2a or alpha 2b (INF) in combination with ribavirin (RIB) whereas patients in the triple therapy group received INF, RIB and telaprevir (TEL) in the first 12 weeks followed by dual therapy. The histological classification was used to Metavir. The Short Form 36 (SF-36) and Chronic Liver Diseases Questionnaire (CLDQ), the evaluation of HRQL questionnaires were applied in: baseline and at weeks 4, 12 and 16. The comparison between groups was performed using the tests: test -t (t). Predictive were calculated by multiple linear regression. P values <0.05 were considered significant. **Results:** Were include 32 patients, 17 of whom were enrolled in dual therapy and 15 on triple therapy. The female sex was predominant (59%) and the average age was 54.9 ± 15.85 years. Most patients was genotype 1 patients (75.0%) and cirrhotic patients (34%). At baseline, the physical component (51.5 ± 8.40 vs. 53.8 ± 6.50 ; $p = 0.413$) and mental (60.1 ± 3.80 vs. 55.1 ± 9.11 ; $p = 0.067$) summarized (PCS and MCS) was similar between the dual and triple therapy group. After the initiation of treatment (Week 4 and 12) the scores of PCS and MCS, were worse in the triple therapy than double ($p < 0.05$). After removal of the drug TEL, the HRQL improved in the two therapies. The same occurs with the total score of CLDQ. **Conclusion:** Patients with chronic hepatitis C, triple therapy was independently associated with reduced HRQOL scores both the SF-36 as the CLDQ, the most critical time to 12 weeks of therapy. Other factors that are associated with reduced quality of life indices are anxiety and depression at baseline, employment status and race.

Keywords: Chronic Hepatitis C. Antiviral Therapy. Quality of Life.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – QVRS: percepção do indivíduo de sua saúde física e mental e das possíveis inter-relações com aspecto funcional, suporte social e condição sócio-econômica.....	18
Figura 2 – Dimensões do SF-36.....	20
Figura 3 – Fluxograma da pesquisa.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Aspectos Emocionais
AF	Aspectos Físicos
AS	Aspectos sociais
BOC	Boceprevir
CF	Capacidade Física
CFR	Componente Físico Resumido
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
CMR	Componente Mental Resumido
CRHV-HU	Centro de Referencia em Hepatites Virais do Hospital Universitário
DOR	Dor
DP	Desvio Padrão
EGS	Estado Geral de Saúde
GTD	Grupo Terapia Dupla
GTT	Grupo Terapia Tripla
HADS	Escala de Ansiedade e Depressão
HADS-A	Escala de Ansiedade e Depressão – Ansiedade
HADS-D	Escala de Ansiedade e Depressão – Depressão
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HQLQ	Hepatitis Quality of Life Questionnaire
HU-UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
IMPH	Inosina Monofostato Desidrogenase
INF	Interferom
LDQOL	Liver Disease Quality of Life
LDSI 2.0	Liver Disease Symptom
MAT	Medida de Adesão ao Tratamento
MHIQ	Mc Master Health Index Questionnaire
NHP	Nottingham Health Profile
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PCR-RT	Reação em cadeia de Polimerase em Tempo Real
PEG-IFN	Interferon Peguilado

QV	Qualidade de Vida
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RBV	Ribavirina
RNA	Ácido Ribonucleico
RVR	Resposta Viroológica Rápida
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SF-36	Short Form 36
SIP	Sickness Impact Profile
SM	Saúde Mental
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido
TEL	Telaprevir
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VIT	Vitalidade
WHOQOL	World Health Organization Survey

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	HEPATITE CRÔNICA C.....	13
1.1.1	Aspectos gerais	13
1.1.2	Aspectos terapêuticos	14
1.2	QUALIDADE DE VIDA.....	16
1.2.1	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde	17
1.2.2	Instrumentos para avaliar a QVRS	18
1.2.2.1	<i>Genéricos</i>	19
1.2.2.2	<i>Específicos</i>	20
1.2.3	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde e Hepatite crônica C	21
2	OBJETIVOS	24
3	CAUSUÍSTICA E MÉTODOS	25
3.1	CAUSUÍSTICA.....	25
3.2	DESENHO DO ESTUDO.....	25
3.3	MÉTODO.....	26
3.3.1	Avaliação da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde	27
3.3.2	Escala de Ansiedade e Depressão (HADS)	28
3.3.3	Avaliação do Grau de Adesão ao Tratamento	29
3.3.4	Avaliação de Fatores Preditivos de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde	30
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
4	ARTIGO:	31
5	CONCLUSÕES	47
	REFERÊNCIAS	48
	APÊNDICE	54
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	54
	APÊNDICE B – Dados Clínicos – Sócio – Demográficos	58
	ANEXO	59
	ANEXO A – Classificação de METAVIR	59
	ANEXO B – Questionário SF-36.....	60

ANEXO C – Cálculo dos escores do questionário SF-36.....	64
ANEXO D – Questionário CLDQ	68
ANEXO E – Escala de Ansiedade e Depressão.....	70
ANEXO F – Questionário de Morisky Modificado.....	73

INTRODUÇÃO

1.1 HEPATITE CRÔNICA C

1.1.1 Aspectos gerais

No mundo, o Vírus da hepatite C (VHC) é uma das principais causas de doença hepática crônica e configura uma das principais causas de cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e indicação de transplante hepático (ARENS, 2001; LAVANCHY, 2009). Estima-se que aproximadamente 115 milhões de pessoas estão infectadas pelo VHC, o que representa uma prevalência global de 1,6 %. (GOWER, 2014). A prevalência varia consideravelmente de uma região geográfica para outra o que se justifica por características epidemiológicas distintas entre as populações (MARTINS, NARCISO-SCHIAVON, SCHIAVON, 2011). Recentemente, estudos têm demonstrado que a prevalência do VHC tem diminuído em muitos países, o que se relaciona possivelmente ao aumento da mortalidade resultante do envelhecimento da população infectada, redução de novas infecções devido à implementação da triagem sorológica em candidatos a doação de sangue e a mudança de comportamento de risco (GOWER, 2014).

O vírus da hepatite C pertence à família *Flaviridae* e seis genótipos, - 1 a 6 -, e diversos subtipos foram identificados (SIMMONDS, 2005). No mundo, o genótipo 1 (subtipos 1a e 1b) é o mais prevalente, ocorrendo em 46% de toda população infectada e o subtipo 1b é observado em 22% do total de infectados. O genótipo 3 é altamente prevalente no continente Europeu e tem relação estreita com o uso de drogas intravenosas (GOWER, 2014). No Egito, prevalece o genótipo 4, enquanto na região mediterrânea a infecção pelos genótipos 5 e 6 é raramente observada (ANTAKI, 2010). A identificação do genótipo é importante para a determinação do tempo de tratamento e chance de resposta após a instituição da terapia antiviral.

A partir da década de 90, com a triagem sorológica dos potenciais doadores de sangue por meio da pesquisa do anticorpo anti-HCV houve uma redução expressiva na incidência de hepatite pós-transfusional e desde então, o uso de

drogas intravenosas tornou-se a principal forma de contaminação pelo VHC, sendo a mais importante fonte de novas infecções na Europa e na América do Norte (GOWER, 2014).

Nos últimos anos, graças a existência de modelos experimentais adequados, o mecanismo de replicação viral do VHC foi decifrado. Isto permitiu a descoberta de inúmeras drogas antivirais, os chamados agentes antivirais de ação direta. De modo sucinto, O VHC penetra no hospedeiro e pela corrente sanguínea, por tropismo, chega ao fígado, principal sítio de sua replicação. Para a entrada na célula hospedeira, a proteína E2 e/ou E1 do envelope do VHC, reconhece e se liga ao receptor CD81 dos hepatócitos e linfócitos e por endocitose entra na célula. No citoplasma, o VHC sofre tradução do ácido ribonucleico (RNA) mensageiro e processamento das proteínas. Em seguida, seu RNA se replica e novos RNAs virais são empacotados e transportados até a superfície da célula de onde saem. A produção de novos vírus é contrabalançada com a destruição das células infectadas por apoptose no tecido ou por degradação periférica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2008).

No diagnóstico da hepatite crônica C são utilizados basicamente os testes sorológicos e os de biologia molecular (BRANDÃO, 2001). Entre os métodos sorológicos, o ensaio imunoenzimático (ELISA) é usado como instrumento de rastreamento. Tem como substrato a utilização de proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos para a captação do anti-VHC. Este teste possui alta sensibilidade, rapidez no processamento, facilidade de automação, autoconfiabilidade e baixo custo (Reis, 1998).

Em relação aos testes de biologia molecular, o padrão ouro para o diagnóstico de replicação viral é a determinação do RNA do VHC através da reação em cadeia de polimerase (PCR). A determinação quantitativa do RNA do VHC é utilizada para o diagnóstico de infecção ativa e durante o tratamento o comportamento da carga viral é útil para avaliação da resposta e como preditor de Resposta Viroológica Sustentada (RVS) (SEELIG, 1994).

1.1.2 Aspectos terapêuticos

A hepatite crônica pelo VHC pode, ao longo do tempo, resultar em cirrose hepática e carcinoma hepatocelular entre outras complicações. A instituição da terapia antiviral tem o objetivo promover a erradicação sustentada do vírus. A obtenção de RVS definida como a negatificação da carga viral três meses após a interrupção do tratamento tem sido relacionada a menor chance de evolução para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (ALVIN et al., 2011).

No Brasil, o tratamento atual para hepatite Crônica C é constituído pela associação do interferon alfa 2a, ou 2b peguilado (PEG-IFN) ou não associado a ribavirina (RBV). O interferon alfa é uma proteína produzida pelo sistema imunológico e possui propriedades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras. (ROBEK, BOYD, CHISARI, 2005). Enquanto a RBV, que é um análogo de guanosina, (BISCEGLIE et al., 2011) vários mecanismos tem sido propostos: inibição direta da replicação do RNA viral, a inibição da enzima Inosina Monofosfato Desidrogenase (IMPH), imunomodulação e mutagênese (DIXIT & PERELSON, 2006). A terapia dupla com PEG-INF e RBV, é indicada para pacientes infectados pelo genótipo 1 do VHC sem presença de fibrose avançada e para aqueles com genótipos 2 ou 3 com fibrose avançada ou carga viral > 600.000 UI. Pacientes com genótipos 2 e 3 sem fibrose avançada e com carga viral inferior a 600.000 UI deverão ser tratados com interferon convencional (INF), não peguilado. O tratamento tem duração de 48 semanas para pacientes com VHC genótipo 1 ou 4, e 24 semanas para pacientes com VHC genótipos 2 ou 3 (STRANDER et al., 2004). A combinação de PEG-IFN com RBV obtém taxas de RVS de 54-56% para pacientes com o genótipo 1 e 80% para os infectados pelos genótipos 2 e 3 (FRIED, 2002; HADZIYANNIS, 2004; MANNIS, 2001).

No Brasil, em 2013, foram incorporados no protocolo de tratamento os primeiros agentes de ação direta cujo mecanismo de ação é a inibição da protease – enzima envolvida no ciclo de replicação do VHC – denominados telaprevir (TEL) e boceprevir (BOC) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A dose recomendada do TEL é de 1.125mg (três comprimidos de 375mg), administrados a cada 12 horas por via oral durante as primeiras 12 semanas de tratamento (MATTHEWS, LANCASTER, 2012). O BOC deve ser administrado a cada oito horas na dose de 800mg (GHANY et al., 2011). O tratamento com BOC é precedido por quatro semanas de uso somente de terapia dupla denominado *lead-in*, com o objetivo de reduzir a carga

viral antes do início do BOC e com isto diminuir as chances de surgimento de resistência (BACON et al.,2011).

A associação dos inibidores de protease ao PEG-IFN e à RBV aumentou significativamente as taxas de RVS em pacientes infectados pelo genótipo 1 do VHC. Estudos demonstram que com a terapia tripla 75% dos pacientes virgens de tratamento, 85% dos respondedores com recidiva, 50% dos respondedores parciais e 30% dos não respondedores a terapia dupla obtiveram RVS. (BACON et al., 2011; HEZODE et al., 2009)

A terapia antiviral é caracterizada pelo aparecimento de diversos eventos adversos, o que motiva a interrupção do tratamento em até 15% dos pacientes. Como principais efeitos colaterais temos: sintomas semelhantes ao da gripe, anemia, leucopenia, neutropenia, disfunção da tireoide e desordens neuropsiquiátricas entre outros (MARCELLIN, 2011; VICENT LO RE, 2011). A terapia tripla, embora mais eficaz, ampliou o número e a gravidade dos eventos adversos representados principalmente pelo rash cutâneo, anemia, disgeusia e desconforto anorectal (GHANY et al., 2011; CACOUB et al., 2012; SITOLE et al., 2013). MATTHEWS & LANCASTER (2012) demonstraram que erupção cutânea (56% vs 34%), prurido (47% vs 28%), náusea (39% vs 28%), diarreia (26% vs 17%), e anemia (36% vs 17%) são mais frequentes na terapia tripla que na dupla.

1.2 QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida (QV) é considerada uma noção intimamente ligada ao ser humano. As investigações sobre QV podem ser consideradas tão antigas quanto o pensamento, abrangendo muitos significados que refletem conhecimentos, experiências e valores, tanto individuais como coletivos (RIBEIRO, 1998). Há indícios de que o termo surgiu pela primeira vez na literatura médica na década de 30 (SEIDL, ZANNON, 2004). Desde então, surgiram inúmeras definições de qualidade de vida, bem como múltiplos critérios para sua avaliação (CUMMINS, 1995). Com relação a aspectos genéricos da QV a Divisão de Saúde Mental da Organização Mundial da Saúde (OMS), a define como “a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos

quais ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (RIBEIRO et al., 2001).

Existem basicamente duas abordagens para avaliação da QV: subjetiva e objetiva. A abordagem subjetiva baseia-se nos valores pessoais e crenças dos indivíduos em estudo, refletindo a importância dos elementos da QV em diferentes pessoas e no mesmo indivíduo, ao longo do tempo. A abordagem objetiva refere-se às avaliações diretas ou indiretas dos profissionais de saúde, baseados nos seus conhecimentos científicos e experiências (JETT, 1993).

Algumas dimensões parecem abranger os aspectos mais relevantes do conceito de QV, como as dimensões físicas, psicológicas, sociais e funcionais (BULLINGER, 2002; THE WHOQOL GROUP, 1995). Outros domínios somam-se a eles para determinar a sua multidimensionalidade: ambiente, espiritualidade, religiosidade, crenças pessoais e autonomia (THE WHOQOL GROUP, 1995). Medidas objetivas como bem-estar material, indicadores socioeconômicos, mortalidade infantil, acesso à educação e serviços de saúde também caracterizam o aspecto multidimensional do conceito de QV (BULLINGER, 2002; GALLOWAY, 2005; SCHALOCK, 2000).

1.2.1 Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

A abordagem da qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) surgiu no contexto da saúde, da psicologia e da economia no sentido de abordar as percepções relacionadas com a doença, sobretudo na doença crônica e em diferentes formas de tratamento, patologias e gastos em saúde. Sendo este conceito associado aos processos de saúde/doença, incluindo os critérios de subjetividade, percepção pessoal e multidimensionalidade (PIRES, 2009).

O conceito de QVRS representa influência do estado de saúde, tratamento ou políticas de saúde sobre a percepção de bem estar (EBRAHIM, 1995). Essa definição associa a QVRS à quantidade de anos vividos, à percepção subjetiva do bem estar e ao impacto que a condição de saúde pode causar às várias dimensões da vida, tais como: sinais e sintomas de doença, desempenho nas atividades

básicas da vida diária, desempenho dos papéis sociais, estado emocional, funcionamento intelectual, satisfação geral e bem-estar percebido (JETT, 1993).

A QVRS relaciona-se com os efeitos percebidos do estado de saúde na capacidade para viver a vida, contemplando os aspectos positivos e negativos da mesma. Acrescenta vários componentes como a capacidade funcional (incluindo o desempenho), grau e qualidade das interações sociais, bem-estar psicológico, sensações somáticas (dor), sintomas, harmonia, capacidade de lidar com o estress e satisfação com a vida (BOWLING, 1995) (FIGURA 1).

FIGURA 1

QVRS: percepção do indivíduo de sua saúde física e mental e das possíveis inter-relações com aspecto funcional, suporte social e condição socioeconômica.



Fonte: CDC Health Information for International Travel, 2012.

A avaliação da QVRS tornou-se um dos objetivos da medicina dos nossos dias. Os profissionais da área da saúde, pesquisadores e políticos têm-se interessado em medir os efeitos das suas intervenções na prestação de cuidados de saúde, de forma a terem um *feedback* dos resultados e saberem quais as repercussões sobre a saúde dos indivíduos (BOWLING, 1997).

1.2.2 Instrumentos para avaliar a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

1.2.2.1 Genéricos

Os questionários genéricos incluem domínios de qualidade de vida que se aplicam igualmente para várias populações de pacientes. A vantagem deste tipo avaliação é que a QVRS é analisada através de escores, o que permite compará-la em diferentes populações. A desvantagem é que instrumentos genéricos não são designados a identificar domínios específicos da doença que podem ser importantes para estabelecer alterações clínicas (JENNEY, CAMPBELL, 1997).

O conteúdo dos vários instrumentos genéricos é semelhante e compreende as seguintes dimensões ou componentes:

- Função física: relacionada à mobilidade e aos cuidados próprios;
- Função emocional: depressão e ansiedade;
- Função social: intimidade e contato social;
- Desempenho de papéis; atividade profissional e trabalho doméstico;
- Dor;
- Outros sintomas.

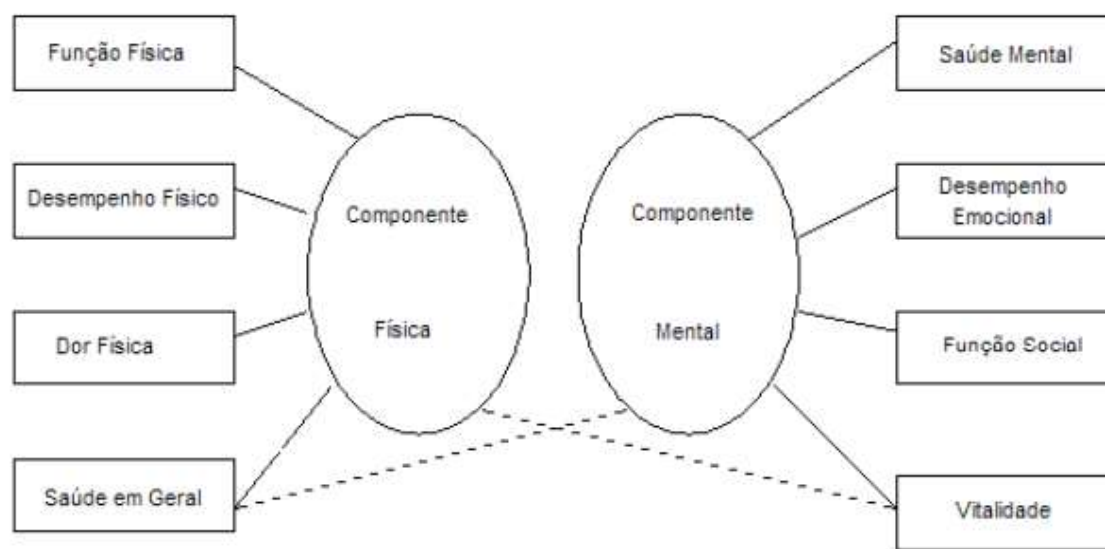
Podemos citar alguns questionários genéricos utilizados para avaliações da QVRS: Sickness Impact Profile (SIP) (BERGNER, 1976), Nottingham Health Profile (NHP) (HUNT, 1980), Mc Master Health Index Questionnaire (MHIQ) (CHAMBERS, 1987), World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL-100) criado pela OMS e “The Medical Outcome Survey, Short Form 36” (SF-36) (WARE & KOSINSKI, 2001).

Destes, o SF-36 é um instrumento genérico multidimensional de medida de qualidade de vida desenvolvido no final dos anos 80 nos Estados Unidos da América (PIMENTA, 2008). Nesse instrumento, as perguntas são dirigidas ao paciente pelo entrevistador, que resulta em notas numéricas, aplicadas a um escore. Constituído por 36 itens agrupados em oito domínios: capacidade funcional (CF), aspectos físicos (AF), dor (DOR), estado geral de saúde (EGS), vitalidade (VIT), aspectos sociais (AS), aspectos emocionais (AE) e saúde mental (SM), além de questão sobre evolução do seu estado de saúde no último ano. Os oito domínios podem ser

reagrupados em dois grandes aspectos denominados: componente físico resumido (CFR) e componente mental resumido (CMR) (FIGURA 2). O indivíduo recebe um escore em cada domínio, que varia de 0 a 100, sendo 0 o pior escore e 100 o melhor (PIMENTA, 2008; CICONELLI et al., 1999).

FIGURA 2

Dimensões do SF-36



Fonte: Pimenta, 2008.

O SF-36 foi traduzido e validado para avaliar a qualidade de vida, com base em uma população de 50 pacientes com artrite reumatoide e mostrou-se adequado às condições socioeconômicas e culturais da população brasileira (CANTARELLI, 1999). Vários estudos já foram conduzidos no Brasil, empregando essa ferramenta, com o objetivo de comparar a qualidade de vida entre pacientes com vários tipos de doenças e indivíduos saudáveis (CLOUET, 2001; PIMENTA, 2008). Entre as escalas genéricas, a escala SF-36 é reconhecida como padrão-ouro para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (ALMEIDA, 2010).

1.2.2.2 Específicos

Os instrumentos específicos avaliam indivíduos com condição ou doenças específicas, têm o potencial de serem sensíveis às variações que ocorrem para a

população característica e também para investigar particularidades da condição clínica em questão. Esses instrumentos podem ser aplicados para comparar diferentes tratamentos aplicados em grupos de pacientes com o mesmo quadro clínico, pois proporcionam informações clínicas relevantes relacionadas aos procedimentos terapêuticos (ARENAS, 2006).

Esses instrumentos têm maior capacidade de detecção de estados de melhora ou piora relativos aos aspectos que estão sendo observados. Ainda, em ensaios clínicos, são úteis em avaliação de métodos terapêuticos. Existem alguns questionários específicos para a avaliação da qualidade de vida em portadores de doença hepática: Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), Liver Disease Quality of Life (LDQOL) e Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ), Liver Disease Symptom Index 2.0 (LDSI 2.0) (GRALNEK, 2000; GUTTELING, 2007; UNAL, 2001; YOUNOSSI et al., 1999).

O *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ) é um pequeno questionário e, portanto, viável, mas é incapaz de discriminar entre estágios mais avançados da doença (GUTTELING, 2007). O CLDQ é constituído por 29 questões de múltipla escolha distribuídas em seis domínios (sintomas abdominais, fadiga, sintomas sistêmicos, atividade, função emocional e preocupação), cada questão apresenta sete níveis de resposta: de 0 (todo tempo) a 6 (nunca). Este questionário apresenta um escore por domínio, tem carácter multidimensional, avaliando a percepção geral da qualidade de vida e enfatizando os sintomas da doença hepática (MUCCI, 2010). O CLDQ foi traduzido e validado para avaliar a qualidade de vida em pacientes com doença hepática crônica, com base em uma população de 50 pacientes em cada grupo: não cirrótico, cirrótico Child A, Child B e Child C, e mostrou-se adequado às condições sócio-econômicas e culturais da população brasileira (MUCCI, 2010; MUCCI et al., 2013).

1.2.3 Qualidade De Vida Relacionada À Saúde e Hepatite Crônica C

As doenças crônicas do fígado acarretam morbidade e mortalidade significativas e suas manifestações não se restringem à sintomatologia física, mas também aos aspectos psicossocial dos pacientes (AMODIO, 2012; YOUNOSSI et

al., 1999). Com o avanço das técnicas terapêuticas e o consequente aumento da expectativa de vida dos pacientes, a avaliação da qualidade de vida tem se mostrado cada vez mais relevante na prática clínica.

A preocupação do paciente com a doença hepática e a possibilidade de evolução da doença para formas mais avançadas (cirrose hepática e carcinoma hepatocelular) são apontados como os principais fatores responsáveis pela redução da QVRS observada nestes pacientes (MINUK, 2005; TEIXEIRA, 2005). A presença de co-morbidades, sobretudo transtornos psiquiátricos e desordens somáticas, também podem contribuir para a pior QVRS observada em portadores de hepatite C crônica (SPIEGEL, 2005). Galllegos-Orozco *et al.* (2003) avaliaram a qualidade de vida de 150 pacientes portadores de hepatite C crônica através do questionário SF-36 e observaram níveis significativamente menores de qualidade de vida nestes indivíduos, em particular naqueles com sintomas depressivos.

Recentemente, tem sido demonstrado a presença do VHC no tecido cerebral (LASKUS, RADKOWSKI, BEDNARSKA, 2002), mas é incerto quais são as consequências deste achado; entretanto alterações na função cognitiva e no comportamento funcional do cérebro avaliado por ressonância magnética foram observados (FORTON, THOMAS, MURPHY, 2002). Permanece indefinido se tal fato pode estar associado aos piores índices de QVRS em portadores de hepatite C crônica.

É lógico inferir que a eliminação definitiva do VHC após a terapia antiviral restaure a qualidade de vida destes pacientes. Em um estudo com 912 pacientes tratados com IFN isolado ou em associação com RBV, foi demonstrado que, antes do tratamento, mudanças significativas foram observadas em cinco dos oito domínios do SF-36. Pacientes que obtiveram RVS apresentaram normalização em quatro destes cinco domínios, o que não foi observado nos não respondedores (FORTON, THOMAS, MURPHY, 2002). Resultados semelhantes foram observados em 1441 pacientes, com ou sem cirrose hepática, incluídos em três estudos randomizados, comparando PEG-IFN alfa-2a e IFN alfa-2a convencional. Pacientes com RVS exibiram melhora nos índices de QVRS e redução da fadiga. Em pacientes com cirrose hepática, a melhora foi notada principalmente no componente físico (BERSTEIN, 2002).

É sabido que durante a terapia antiviral com interferon alfa peguilado e ribavirina, há redução dos escores de qualidade de vida. Marcellin *et al.* em um

estudo com 1860 pacientes relataram que durante todo o período de tratamento todos os domínios físicos e mentais do questionário SF-36 pioraram progressivamente com o tempo. Comparando com um ano antes do tratamento a qualidade de vida foi decrescente durante a terapia antiviral. Após o fim do tratamento a qualidade de vida retornou ao nível pré-tratamento (MARCELLIN, 2011).

No Brasil, há poucos trabalhos sobre QVRS em pacientes com VHC. Especialmente investigações que analisam de forma detalhada potenciais fatores implicados na redução da qualidade de vida desses pacientes, além daqueles diretamente associados à hepatopatia. A análise da qualidade de vida é complexa e subjetiva, além desse aspecto, os fatores implicados em sua redução durante o tratamento da hepatite C permanecem indefinidos. Os novos medicamentos para hepatite C (inibidores de protease) aumentaram a taxa de RVS, entretanto o impacto deste sobre a qualidade de vida tem sido pouco investigada.

2 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde em portadores de hepatite crônica C submetidos a terapia antiviral.

2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Comparar os índices de qualidade de vida relacionados a saúde nos pacientes tratados com terapia dupla (interferon peguilado e ribavirina) e tripla (interferon peguilado, ribavirina e telaprevir).
2. Verificar os possíveis fatores associados a qualidade de vida relacionada a saúde.

3 CAUSUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido no Centro de Referência de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CRHV-HU), após aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, CAAE 01601512.6.0000.5133. Todos os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A)

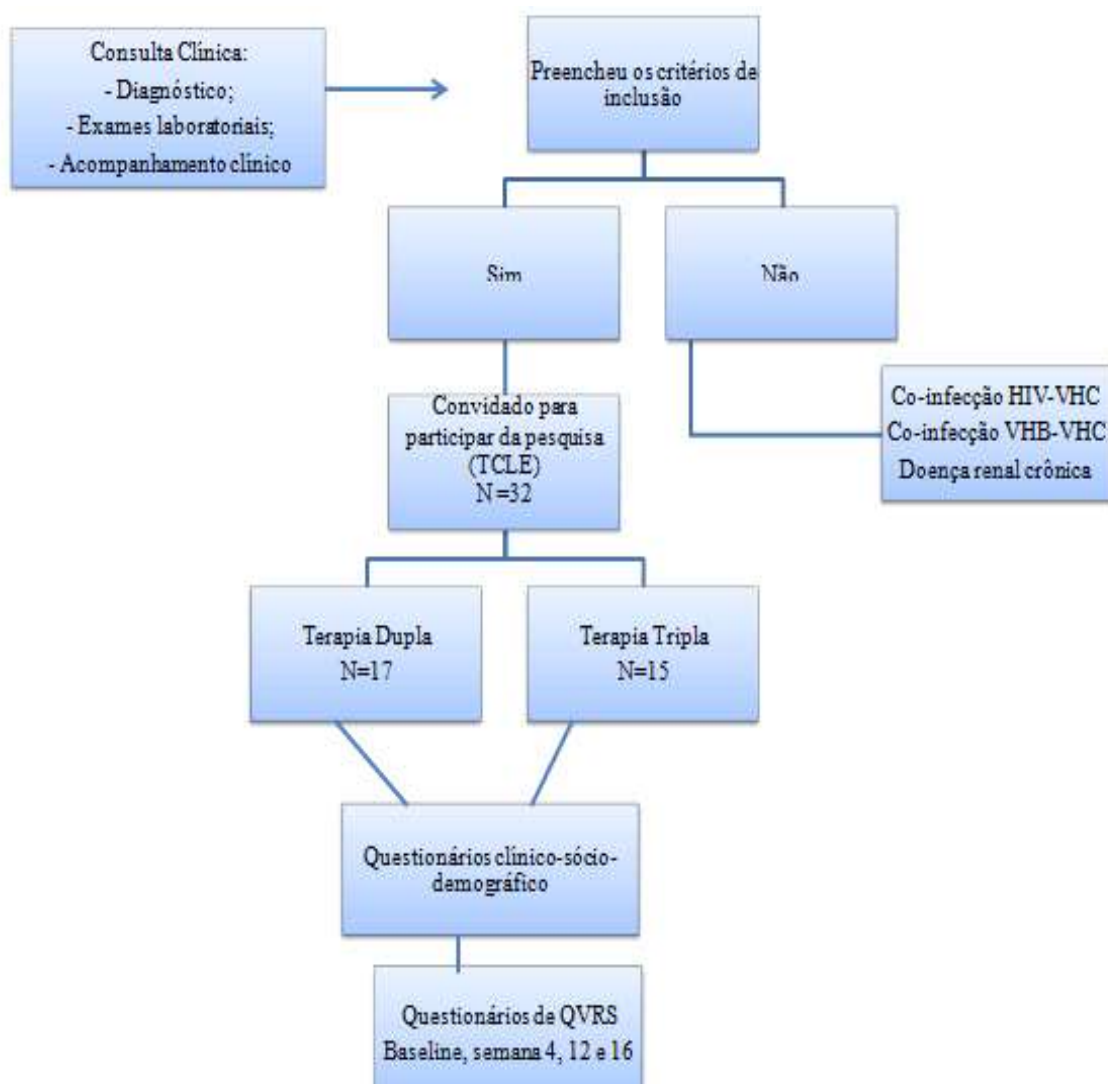
3.1 CAUSUÍSTICA

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 a 75 anos com diagnóstico de hepatite crônica C estabelecido pela presença no soro do VHC do RNA realizado por técnica de *Polimerase Chain Reaction Real Time* (PCR-RT) que tiveram indicação de terapia antiviral de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C do Ministério da Saúde do Brasil de 2013, Portaria nº 221, de 13 de julho de 2011- SVS/MS.

Os medicamentos são oferecidos gratuitamente pelo sistema público de saúde. Foram excluídos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (VHB) e portadores de doença renal crônica (creatinina superior a 1,5mg/dl), pois pacientes portadores de co-morbidades apresentam um prejuízo na QVRS.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo clínico, prospectivo e observacional, realizado no período de março de 2012 a julho de 2014 (figura 3)

FIGURA 3 - Fluxograma da pesquisa

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.3 MÉTODO

Foram incluídos pacientes em seguimento clínico no CRHV-HU que preencheram os referidos critérios de inclusão e exclusão. De acordo com o protocolo do Ministério da Saúde do Brasil (2013) os pacientes infectados pelo genótipo 1 com graus 3 ou 4 de fibrose hepática pela classificação Metavir deverão receber terapia tripla (grupo terapia tripla - GTT) enquanto os demais, terapia dupla (grupo terapia dupla – GTD).

A terapia dupla consistiu na associação de IFN-PEG alfa 2a (180 microgramas) ou 2b (1,5 microgramas/kg peso) uma vez por semana associado a RBV (1000mg/dia para pacientes até 75kg, ou 1250mg/dia para pacientes acima de 75kg) por 24 ou 48 semanas conforme o genótipo. Pacientes do grupo terapia tripla receberam além de IFN-PEG e RBV, o TEL na dose de 1.125 mg (três comprimidos de 375mg) a cada 12 horas ao dia nas primeiras 12 semanas, seguido da terapia dupla até o fim do tratamento. Todos os pacientes foram acompanhados até 16 semanas de tratamento. O seguimento clínico foi realizado de acordo com a rotina do CRHV-HU, com avaliação clínica e laboratorial a cada 15-30 dias. Conforme as diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde novas determinações da carga viral do VHC foram realizadas nas semanas 4 e 12. Foi considerada resposta virológica rápida (RVR) a negatificação da carga viral do VHC na 4^a semana e nos pacientes em terapia tripla resposta virológica rápida estendida a negatificação da carga viral do VHC nas semanas 4 e 12, no grupo terapia dupla e tripla. As regras de interrupção da terapia foram baseadas nas recomendações do protocolo do Ministério da Saúde.

Foram analisadas as seguintes variáveis: gênero, idade, raça, estado civil, condição profissional (empregado ou desempregado), nível de escolaridade, tabagismo, etilismo no último ano, uso de drogas ilícitas, modo de aquisição do VHC (APÊNDICE B), genótipo e carga viral do VHC ambos realizados pela técnica da PCR-RT grau de fibrose hepática e atividade inflamatória de acordo com a classificação de METAVIR de 1996. De acordo com esta classificação, o grau de fibrose varia de 0 a 4 (0 = ausente; 1 = fibrose portal sem septo; 2 = fibrose portal com raros septos; 3 = fibrose com septos; 4 = cirrose) e o de atividade inflamatória de 0 a 3 (0 = nenhum; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo) (BEDOSSA, 1996) (Anexo A). A biópsia hepática (percutânea com agulha *Trucut*) foi realizada no HU-UFJF e foi analisada no Serviço de anatomopatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, unidade Santa Catarina.

3.3.1 Avaliação da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

Para avaliação da QVRS foram utilizados instrumentos de auto-avaliação de qualidade de vida: SF-36 (genérico) e CLDQ (específico). Os pacientes foram

entrevistados pela pesquisadora responsável pela condução do estudo imediatamente antes do início da terapia antiviral e nas semanas 4, 12 e 16 de tratamento e o tempo médio das entrevistas foi de 20 minutos para cada pacientes.

O SF-36 é composto por 11 questões e 36 itens que englobam oito componentes (domínios ou dimensões), representados por capacidade funcional (dez itens), aspectos físicos (quatro itens), dor (dois itens), estado geral da saúde (cinco itens), vitalidade (quatro itens), aspectos sociais (dois itens), aspectos emocionais (três itens), saúde mental (cinco itens) e uma questão comparativa sobre a percepção atual da saúde e há um ano (Anexo B). O indivíduo recebe um escore em cada domínio, que varia de 0 a 100, sendo 0 o pior escore e 100 o melhor (PIMENTA, 2008). Os escores de domínios serão calculados de acordo com o padrão de referência (Anexo C)

Foi utilizado o questionário específico CLDQ que é composto por 29 itens resumidos em seis domínios: sintomas abdominais, fadiga, sintomas sistêmicos, atividade, função emocional e preocupação. Cada item é composto por sete escalas. O escore de cada domínio é calculado a partir da soma das respostas e dividido pelo número de questões compreendidas, ou seja, é feita a pontuação média de todos os itens desse domínio. E o escore total é obtido pela soma dos domínios dividido por 6 (Anexo D) (MUCCI, 2010).

Ambos os questionários foram formalmente traduzidos das versões originais e a validação dos mesmos foram relatados em outros trabalhos (MUCCI, 2010; CICONELLI et al., 1999).

3.3.2 Escala de Ansiedade e Depressão (HADS).

A escala HADS de avaliação de ansiedade e depressão é composta por 14 questões de múltipla escolha, dividida em duas sub-escalas, uma de ansiedade e outra de depressão, com sete itens cada. Cada um dos seus itens pode ser pontuado de 0 a 3, compondo uma pontuação máximo de 21 pontos para cada sub-escala. Conforme verificado durante o estudo nacional de validação da HADS (BOTEGA, et al, 1995), será considerado como portador de transtorno de ansiedade os pacientes que apresentarem um ponto de corte ≥ 8 na sub-escala de ansiedade

(HADS-A), e como portador de transtorno depressivo os pacientes que apresentarem um ponto de corte ≥ 8 na sub-escala de depressão (HADS-D) (Anexo E). O presente questionário foi aplicado antes do início do tratamento e nas semanas 4, 12 e 16.

3.3.3 Avaliação do Grau de Adesão ao Tratamento

Para se avaliar a adesão foram utilizados três métodos indiretos: a) Contagem do número de comprimidos e ampolas; b) dados de refil de farmácia; c) Teste de Medida de Adesão ao Tratamento (MAT) criado por Morisky e modificado por Sewicht, 2008. A avaliação da adesão ocorreu na semana 4, 12 e 16 de tratamento.

Em cada entrevista foi solicitado ao paciente para trazer nas consultas todos os comprimidos residuais de ribavirina, telaprevir e as seringas de interferon peguilado. O número de comprimidos ou seringas restantes foi subtraído pelo número dispensado na consulta anterior. Este número foi dividido pelo número de comprimidos ou ampolas que o paciente deveria ter tomado ou aplicado e depois multiplicado por 100 para obter o percentual de adesão (NACONEZNY, 2010; MARTINS, 2009). Para tal, o setor de dispensação de medicamentos de alto custo integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) foi contatado para informar sobre a data de retirada dos medicamentos pelos pacientes. Dessa forma, foi possível verificar se o paciente repôs o medicamento antes que o mesmo acabasse ou se repôs depois da data prevista após o término do medicamento. Foi considerado aderente ao tratamento aquele paciente que utilizou pelo menos 80% dos comprimidos prescritos.

O teste de Morisky modificado por Sewicht (2008) se baseia em quatro perguntas que visam avaliar o comportamento do indivíduo em relação ao uso de medicamentos. A resposta negativa a todas as perguntas, (score 4 pontos) classifica o indivíduo como tendo intenção de alta adesão ao tratamento. De 2 a 3 pontos, considera-o como média intensão de adesão e 0 a 1 ponto intenção de baixa adesão. Este teste permite, ainda, classificar os indivíduos como tendo não-adesão intencional (caso responda sim as questões 3 e/ou 4) ou não-intencional (responda sim as questões 1 e/ou 2). (Anexo F).

3.3.4 Avaliação dos Fatores Preditivos de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

Para análise dos possíveis preditivos de QVRS foram estudados: sexo, presença de fibrose avançada, tratamento triplo, ansiedade e depressão no baseline, e hemoglobina no baseline, adesão ao tratamento. A ansiedade e depressão foram quantificadas através do HADS no *baseline*. A adesão ao tratamento foi avaliada através do questionário de Morisky, contagem de comprimidos e dados de refil da farmácia na semana 4, 12 e 16.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com a utilização do programa SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, IL). As variáveis foram expressas como mediana e variações ou como média \pm desvio padrão (DP) quando normalmente distribuídas. Estatísticas descritivas de todas as variáveis relevantes para os dois grupos foram calculadas. Para comparação dos escores de QVRS entre os dois grupos GTD vs. GTT, foi utilizado o *Test-t* independente (t) para comparar a diferença das médias em cada momento da terapia. Os fatores preditivos independentes de QVRS foram avaliados utilizando regressão linear multivariada, sendo incluídos na análise de regressão as variáveis que na análise de correlação tenham dado um $p < 0,15$. Para a análise multivariada e o *test-t*, o nível de significância estabelecido foi um valor de $P < 0,05$.

4 ARTIGO

Revista da Escola de Enfermagem da USP



**Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com
hepatite c em terapia dupla e tripla**

Journal:	<i>Revista da Escola de Enfermagem da USP</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Descriptors - Please find your keywords from the following lists http://decs.bvs.br/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.:	Hepatite C, Qualidade de Vida, Terapia Combinada, Ribavirina, Interferon, Inibidores de Proteases

Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite c em terapia dupla e tripla

Health related quality of life in patients with hepatitis c treated with dual and triple therapy.

Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hepatitis C en terapia doble y triple.

Resumo

O tratamento para hepatite C que contém telaprevir está associado há uma maior Resposta Viroológica Sustentada, mas também maior gravidade de eventos adversos. **Objetivo:** O objetivos desse estudo foi comparar os escores de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) em pacientes com hepatite C submetidos à terapia antiviral dupla e tripla e analisar os possíveis fatores que afetam a QVRS. **Métodos:** QVRS foi avaliada usando o *Short Form - 36* e o *Chronic Liver Disease Questionnaire*, que foram aplicados no pré-tratamento e nas semanas 4, 12 e 16 de tratamento, em 32 pacientes com hepatite C divididos em 2 grupos: terapia dupla (ribavirina e peg-interferon) e terapia tripla (ribavirina, peg-interferon e telaprevir). **Resultados:** A redução da QVRS foi maior em pacientes em terapia tripla quando comparados em pacientes em terapia dupla, sendo o momento mais crítico a 12ª semana de terapia para ambos os grupos. Após a retirada do telaprevir, o grupo terapia tripla melhorou significativamente sua QVRS. Os fatores associados à redução da QVRS incluem ansiedade e depressão no pré-tratamento, status empregatício e raça. **Conclusão:** Pacientes submetidos a terapia dupla e tripla apresentam redução dos índices de QVRS mas a adição do telaprevir confere queda mais expressiva da QVRS.

Palavra-chave: Hepatite C; Qualidade de Vida; Terapia Combinada; Ribavirina; Interferon; Inibidores de Proteases.

Abstrat

Hepatitis C treatment containing telaprevir is associated with a greater Sustained Virologic Response, but also with more serious adverse events. **Objective:** The aim of this study was to compare the Health-Related Quality of Life (HRQoL) in patients with hepatitis C undergoing double and triple antiviral therapy and to analyze the possible factors that affect HRQoL. **Methods:** HRQoL was assessed using the Short Form -36 and the Chronic Liver Disease Questionnaire, which were applied in the baseline, and in weeks 4, 12 and 16 of treatment in 32 patients with hepatitis C which were divided into two groups: dual therapy (PEG-Interferon and ribavirin) and triple therapy (ribavirin, telaprevir and Peg-IFN). **Results:** The reduction in HRQoL was higher in patients on triple therapy compared to patients on dual therapy, the most critical moment was the 12th week of therapy for both groups. After stopping the administration of telaprevir, the triple therapy group significantly improved their HRQoL. Factors associated with reduced HRQoL include anxiety and depression before treatment, employment status and race. **Conclusion:** Patients undergoing dual and triple therapy featured reduced HRQoL indexes but the addition of telaprevir presents significantly reduction in HRQoL.

Keywords: Hepatitis C; Quality of life; Combined therapy; Ribavirin; Interferon; Protease inhibitors.

Resumen

El tratamiento para la hepatitis C que contiene telaprevir está asociado a una mayor respuesta virológica sostenida, pero también a efectos adversos más graves. **Objetivo:** Comparar las puntuaciones de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) en pacientes con hepatitis C que se sometieron a terapia antiviral dobles y triples y analizar los posibles factores que afectan a la CVRS. **Métodos:** se evaluó CVRS mediante el Short Form - 36 y el Chronic Liver Diseases Questionnaire, que fueron aplicados antes del tratamiento y en las semanas 4, 12 y 16 de tratamiento en 32 pacientes con hepatitis C divididos en dos grupos: terapia dual (PEG-interferón y ribavirina) y la terapia triple (ribavirina, telaprevir y Peg-IFN). **Resultados:** La reducción de la CVRS fue mayor en los pacientes en terapia triple en comparación con los pacientes en terapia dual, el momento más crítico fue semana 12 de la terapia para ambos grupos. Después de la retirada de telaprevir, el grupo de terapia triple mejoró CVRS. Los factores asociados con la reducción de CVRS incluyen ansiedad y depresión antes del tratamiento, situación laboral y raza. **Conclusión:** Los pacientes sometidos a terapia dual presentan menos índices triples de CVRS pero la adición de telaprevir presenta una reducción en la CVRS.

Palabras clave: Hepatitis C; Calidad de vida; La terapia combinada; La ribavirina; El interferón; Inhibidores de proteasa.

Introdução

No mundo, aproximadamente 1,5% da população encontra-se cronicamente infectada pelo Vírus da hepatite C (VHC) (1-3). Além de sua alta prevalência, a hepatite crônica C, representa uma das principais causas de cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e indicação de transplante hepático em todo o mundo (4,5).

Recentemente, no Brasil, novas drogas foram disponibilizadas para o tratamento da hepatite crônica C, os antivirais de ação direta, telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC). Estão recomendados para pacientes com o genótipo 1 e fibrose avançada. Se por um lado, houve um incremento de 30% na taxa de resposta virológica sustentada (RVS) (6) por outro, a frequência e a gravidade dos eventos adversos aumentaram de modo expressivo (6-8).

Atualmente, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) tem ganhado destaque como um instrumento para avaliar o impacto de doenças crônicas e seus tratamentos sobre a percepção de saúde e bem-estar do paciente (4,9,10). Com este intuito, (11) o *Short Form 36* (SF-36), um instrumento genérico, e o *Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)*, específico para análise da QVRS em portadores de doença hepática crônica, têm sido utilizados.

Estudos têm demonstrado que pacientes com hepatite C crônica não tratados e aqueles submetidos à terapia antiviral com interferon peguilado (PEG-IFN) e ribavirina apresentam redução expressiva dos índices de qualidade de vida (4,9,10,12,13). Embora, no Brasil, haja a perspectiva de disponibilização de drogas mais eficazes e com menos eventos adversos, a

terapia tripla com telaprevir, possivelmente permanecerá como opção terapêutica. Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar os escores de QVRS em pacientes com hepatite C crônica submetidos à terapia dupla (PEG-IFN e RBV) e tripla (PEG-IFN, RBV e TVR) e identificar os possíveis fatores envolvidos na percepção de QVRS.

Método

Estudo de coorte do tipo observacional, prospectivo. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de Hepatite C Crônica submetidos à terapia antiviral, acompanhados no Centro de Referência em Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) no período de março de 2012 a julho de 2014.

O diagnóstico da hepatite crônica C foi estabelecido pela presença do VHC-RNA pelo teste de reação em cadeia de polimerase em tempo real (*PCR-RT*) e o genótipo foi determinado pela mesma técnica. Ambos os testes, foram realizados na Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte. A indicação de tratamento seguiu as recomendações do protocolo do Ministério da Saúde do Brasil (14). Todos os medicamentos são oferecidos gratuitamente pelo sistema único de saúde (SUS). Foram excluídos pacientes com idade inferior a 18 ou acima de 75 anos, portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (VHB) e com doença renal crônica.

De acordo com o protocolo do Ministério da Saúde do Brasil (2013) os pacientes infectados pelo genótipo 1 com graus 3 ou 4 de fibrose hepática deverão receber terapia tripla enquanto os demais, terapia dupla. A terapia dupla consiste na associação de PEG-IFN alfa 2a (180 microgramas) ou 2b (1,5 microgramas/kg peso) uma vez por semana associado à ribavirina 1000 mg (<75 kg) ou 1250mg/dia (\geq 75kg). O tratamento tem duração de 24 semanas para os genótipos 2 ou 3 e 48 semanas para o genótipo 1. Os pacientes do grupo terapia tripla receberam além de PEG-IFN e RBV, o Telaprevir (TPV) na dose de 1.125 mg duas vezes ao dia nas primeiras 12 semanas, seguido da terapia dupla até o fim do tratamento (14). Todos os pacientes foram acompanhados até 16 semanas de tratamento. O seguimento clínico foi realizado de acordo com a rotina do CRHV do HU-UFJF. Conforme as diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde novas determinações da carga viral do VHC foram realizadas nas semanas 4 e 12. Foi considerada resposta virológica rápida (RVR) a negativação da carga viral do VHC na 4ª semana, e para os pacientes em terapia tripla resposta virológica rápida estendida a negativação da carga viral do VHC nas semanas 4 e 12.

As regras de interrupção da terapia foram baseadas nas recomendações do protocolo do Ministério da Saúde.

Antes do início da terapia, foram coletadas variáveis sócio demográficas (sexo, idade, raça, estado civil, condição profissional, nível de escolaridade, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, modo de aquisição do VHC), laboratoriais (genótipo, carga viral do VHC, níveis de hemoglobina), histológicas (grau de fibrose hepática de acordo com a classificação de METAVIR, 1996), por meio de consulta clínica efetuada pela equipe assistente e entrevista realizada pela pesquisadora.

Antes do tratamento, e nas semanas 4, 12 e 16 de tratamento, ansiedade e depressão foram rastreadas através da aplicação da Escala de Ansiedade e Depressão (HADS) na sua versão traduzida e validada para a população brasileira. A HADS é constituída por 14 itens, sete para identificação de ansiedade (HADS-A) e sete para sintomas depressivos (HADS-D) e leva em consideração somente sintomas psíquicos. Foi considerado episódio depressivo pacientes com HADS-D superior a 8 e ansiedade HADS-A > 8 (15).

A adesão ao tratamento foi verificada através do questionário de *Morisky*, contagem de comprimidos e dados de refil da farmácia nas semanas 4, 12 e 16. O questionário de *Morisky* se baseia em 4 perguntas que visam avaliar o comportamento do indivíduo em relação ao uso de medicamentos. A resposta negativa a todas as perguntas o classifica como tendo alta adesão ao tratamento, de 2 a 3 pontos como média e 0 a 1 ponto como baixa adesão (16). A contagem de comprimidos e o refil de farmácia fornecem a taxa média de aderência, sendo considerados aderentes àqueles que utilizaram pelo menos 80% da dose por 80% do tempo previsto. O rastreamento de ansiedade e depressão e as medidas de adesão foram avaliadas por poderem estar relacionadas à QVRS.

Para mensuração da QVRS todos os participantes do estudo responderam ao Short Form 36 (SF-36) e ao Chronic Liver Diseases Questionnaire (CLDQ). Os questionários foram aplicados em linguagem nativa (português) antes do início do tratamento e nas semanas 4, 12 e 16 de terapia. A equipe assistente não teve conhecimento dos resultados dos escores aplicados. O SF-36 é um instrumento genérico universalmente utilizado para avaliação da QVRS (17). O questionário SF-36 é composto por 11 questões e 36 itens que englobam oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Para análise dos resultados os oito domínios foram reagrupados em dois grandes componentes: componente físico resumido (CFR) e componente mental resumido (CMR). O indivíduo recebe um escore em cada domínio, que varia de 0 a 100, sendo 0 o pior e 100 o melhor (17). O CLDQ é específico para

avaliação da QVRS em pacientes com doença hepática crônica. É composto por 29 itens distribuídos em 6 domínios: sintomas abdominais, fadiga, sintomas sistêmicos, atividade, função emocional e preocupação. Os escores calculados para cada faixa de domínio variam de 1 a 7. Escores mais altos indicam uma frequência mínima de sintomas e, conseqüentemente, uma melhor QVRS. A pontuação total é calculada como a média dos 29 itens (18).

A análise estatística foi realizada com a utilização do programa SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, IL). As variáveis não paramétricas foram expressas como mediana e aquelas com distribuição normal como média \pm desvio padrão (DP). Estatísticas descritivas de todas as variáveis relevantes para os dois grupos foram calculadas. Para análise de dados, os índices de QVRS foram comparados entre os grupos terapia dupla e tripla. O *Test-t* independente foi utilizado para comparar a diferença das médias em cada momento da terapia. Para identificar os fatores associados de modo independente à QVRS foi utilizado modelo de regressão linear multivariada. Foram incluídos na análise de regressão as variáveis que, na análise de correlação obtiveram um $p < 0,15$. Para comparação, o nível de significância estabelecido foi valor de $P < 0,05$.

O protocolo desse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do HU-UFJF, Brasil, CAAE 01601512.6.0000.5133.

Resultados

Foram incluídos 32 pacientes, sendo 17 tratados com terapia dupla (INF+RIB) e 15 com terapia tripla (INF+RIB+TEL). As características clínicas e sócio demográficas estão representadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes foi do sexo feminino (59%) e 25% casados. Houve o predomínio do genótipo 1 (75%) e cirrose hepática esteve presente em 34% dos pacientes.

Tabela 1: Características sócias demográficas dos pacientes.

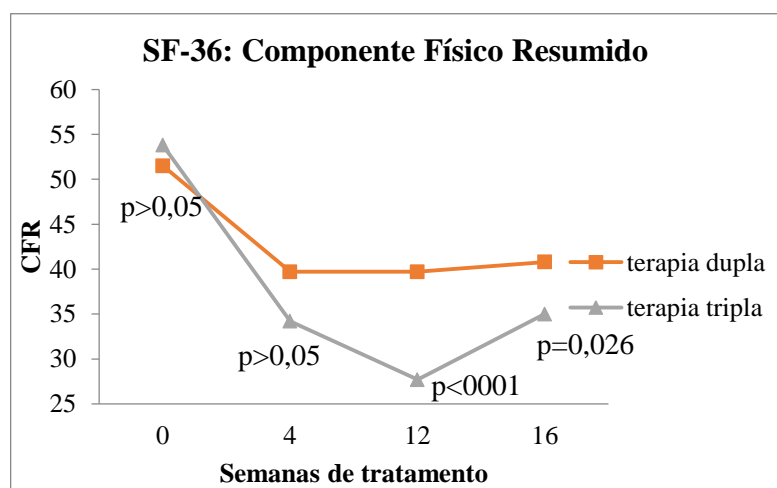
Parâmetros	Terapia Dupla (n=17)		Terapia Tripla (n=15)		Valor de p
	FA	FR	FA	FR	
Idade	54,24±13,85		55,80 ± 12,72		p>0,05
Sexo					
Feminino	11	67,70	08	53,30	p>0,05
Masculino	06	35,30	07	46,70	p>0,05
Raça					
Branca	14	82,40	14	93,30	p>0,05
Não Branca	03	17,60	01	06,70	p>0,05
Estado Civil					
Solteiro	03	17,30	01	06,70	p>0,05
Casado	12	70,60	13	86,70	p>0,05
Divorciado	01	05,90	00	00,00	p>0,05
Viúvo	01	05,90	01	06,70	p>0,05
Escolaridade					
Primeiro Grau	03	17,60	01	06,70	p>0,05
Segundo Grau	06	35,30	05	33,33	p>0,05
Superior	03	17,60	08	53,30	p>0,05
Analfabeto	05	29,40	01	06,70	p>0,05
Condição					
Profissional					
Ativo	03	17,60	04	06,70	p>0,05
Desempregado	04	23,50	01	26,80	p>0,05
Outro	10	58,80	10	66,70	p>0,05
Tabagismo					
Tabagista	02	11,80	00	00,00	p>0,05
Não Tabagista	13	76,50	12	80,00	p>0,05
Ex tabagista	02	11,80	03	20,00	p>0,05
Etilismo					
Etilista	04	23,50	00	00,00	p>0,05
Não Etilista	10	58,80	13	87,70	p>0,05
Ex Etilista	03	17,60	02	13,30	p>0,05

QVRS segundo SF-36

Antes do tratamento, a média do componente físico resumido (CFR) do SF-36 foi semelhante nos grupos terapia dupla e tripla ($51,5 \pm 8,4$ vs. $53,8 \pm 6,0$; $p=0,413$). Após o início do tratamento, os escores de QVRS declinaram em ambos os grupos, porém no grupo

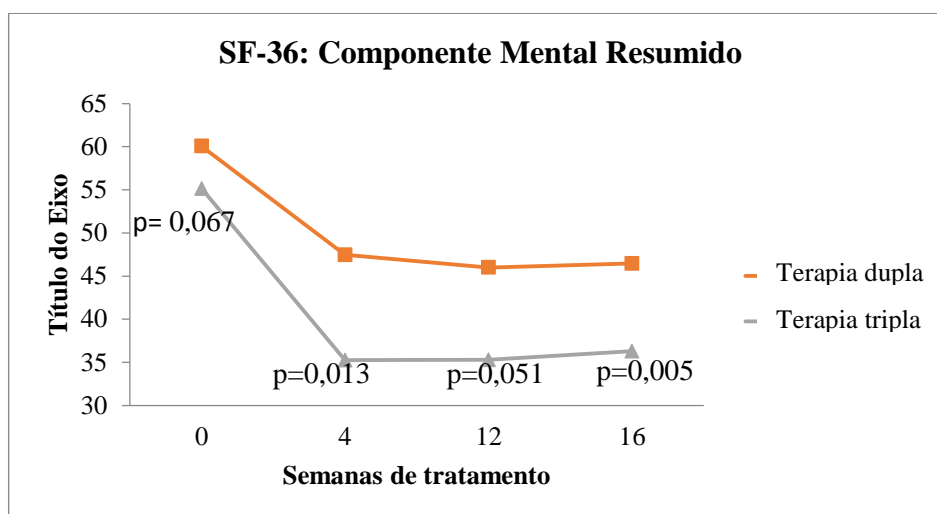
terapia tripla a redução foi mais acentuada. Na semana 12, a média do CFR foi pior nos pacientes tratados com três drogas ($27,7 \pm 4,06$ vs. $37,6 \pm 8,23$; $p < 0,001$). Na semana 16, quatro semanas após a suspensão do telaprevir, houve recuperação dos escores do CFR, porém, ainda permaneceram menores no grupo terapia tripla ($35,0 \pm 3,66$ vs. $40,8 \pm 9,33$; $p=0,026$). Quando comparadas as diferenças (decréscimo) entre os índices do CFR antes do tratamento e na semana 12 ($-26,03 \pm 8,11$ vs. $-11,88 \pm 10,65$; $p<0,001$) observou-se uma redução maior nos pacientes em terapia tripla (Gráfico 1). Entre os domínios do CFR, a capacidade funcional (CF) foi o mais comprometido na terapia tripla em relação à dupla, nas semanas 4 ($34,66 \pm 2,85$ vs. $64,17 \pm 2,39$; $p =0,003$) e 12 ($17,06 \pm 1,60$ vs. $59,52 \pm 2,64$; $p < 0,001$). Na semana 16, quatro semanas após a retirada do telaprevir, a capacidade funcional (CF) tornou-se semelhante entre os grupos ($55,82 \pm 2,58$ vs. $45,53 \pm 1,03$; $p=0,144$).

Gráfico 1: *Componente Físico Resumido (CFR) durante as 16 semanas de tratamento – SF36.*



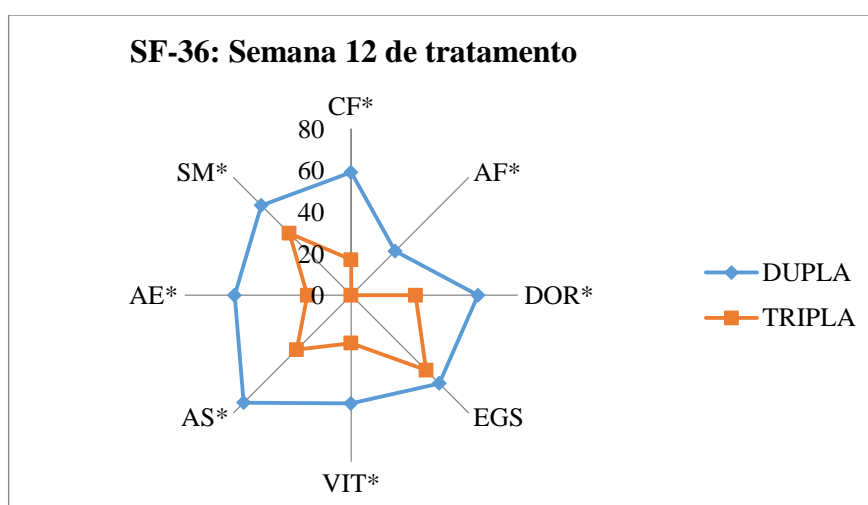
Antes do tratamento, o componente mental resumido (CMR) do SF-36 foi semelhante nos dois grupos ($60,1 \pm 3,80$ vs. $55,1 \pm 9,11$; $p = 0,067$). Nas semanas 4 e 12 os escores do CMR foram similares mas, na semana 16, a média do CMR foi menor nos pacientes submetidos à terapia tripla ($36,2 \pm 5,46$ vs. $46,4 \pm 1,19$; $p=0,004$) (Gráfico 2). Entre os domínios do CMR, a vitalidade (VIT) foi o mais afetado. A média do domínio VIT foi significativamente menor nos pacientes em terapia tripla nas semanas 4 ($26,93 \pm 1,04$ vs. $52,64 \pm 3,09$; $p = 0,004$) e 12 ($23,66 \pm 1,90$ vs. $51,76 \pm 2,76$; $p=0,002$). Na semana 16, quatro semanas após a retirada do telaprevir, os escores de VIT foram similares nos dois grupos ($46,53 \pm 9,97$ vs. $53,82 \pm 2,94$; $p = 0,348$). A diferença (aumento) dos índices de VIT na 16ª semana em relação a 12ª foi significativamente maior nos pacientes em tratamento com três drogas ($22,86 \pm 2,44$ vs. $2,95 \pm 2,26$; $p=0,015$).

Gráfico 2: *Componente Mental Resumido (CMR) durante as 16 semanas de tratamento – SF36.*



Na avaliação individual dos domínios a semana 12 foi momento com os piores escores de QVRS. A capacidade funcional (CF) ($17,06 \pm 1,60$ vs. $59,52 \pm 2,64$; $p < 0,001$), aspectos físicos (AF) ($0,00 \pm 0,00$ vs. $30,82 \pm 3,7$; $p = 0,003$), dor ($31,96 \pm 2,83$ vs. $61,17 \pm 2,84$; $p = 0,007$), vitalidade (VIT) ($23,66 \pm 1,90$ vs. $51,76 \pm 2,76$; $p = 0,002$), aspectos sociais (AS) ($37,53 \pm 2,840$ vs. $73,79 \pm 3,43$; $p = 0,003$), aspectos emocionais (AE) ($21,66 \pm 3,88$ vs. $56,70 \pm 4,95$; $p = 0,033$) e saúde mental (SM) ($42,16 \pm 2,11$ vs. $61,58 \pm 2,66$; $p = 0,031$) foram significativamente piores no grupo terapia tripla (Gráfico 3).

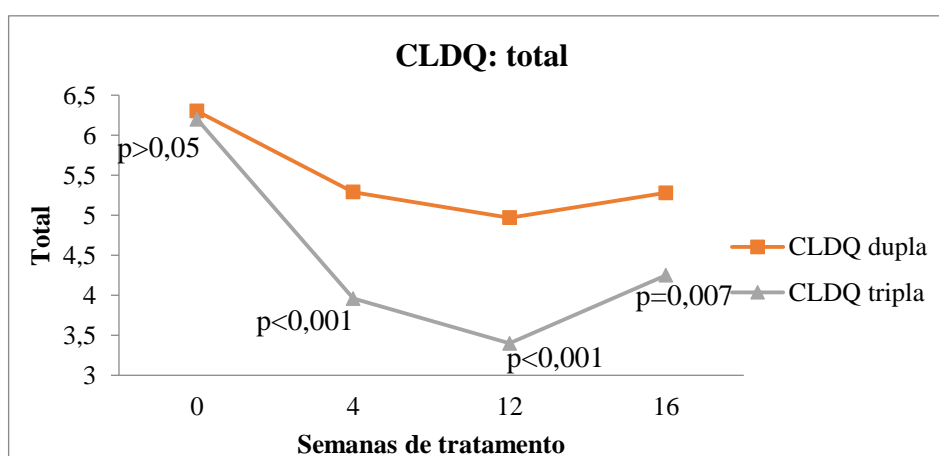
Gráfico 3: *Domínios do SF-36 na 12ª semana de tratamento*



QVRS segundo CLDQ

Antes do tratamento, o escore total do CLDQ foi semelhante nos dois grupos ($6,30 \pm 0,55$ vs. $6,20 \pm 0,86$; $p = 0,69$). Entretanto, durante a terapia, este foi significativamente pior no grupo terapia tripla nas semanas 4 ($5,29 \pm 1,02$ vs. $3,96 \pm 0,81$; $p < 0,001$) e 12 ($4,97 \pm 1,00$ vs. $3,40 \pm 1,19$; $p < 0,001$). Na semana 16, quatro semanas após a suspensão do telaprevir, os escores se mantiveram piores no grupo terapia tripla ($5,28 \pm 1,08$ vs. $4,25 \pm 0,89$; $p = 0,007$) (Gráfico 4).

Gráfico 4: *CLDQ – TOTAL durante o tratamento.*



A fadiga (FA) foi o domínio do *CLDQ* mais afetado nos pacientes em terapia tripla, nas semanas 4 ($2,77 \pm 1,19$ vs. $4,78 \pm 1,39$; $p < 0,001$), 12 ($2,20 \pm 0,83$ vs. $4,54 \pm 1,81$; $p < 0,001$) e 16 ($3,53 \pm 1,12$ vs. $4,64 \pm 1,63$; $p = 0,038$). Quando comparadas as diferenças (decréscimo) entre os escores totais do *CLDQ* obtidos antes do tratamento vs. semana 12 a redução observada foi maior no grupo terapia tripla ($-2,07 \pm 1,22$ vs. $-1,33 \pm 1,31$, $p = 0,003$).

A semana 12 de tratamento foi a pior com relação aos escores do *CLDQ*. Os domínios sintomas abdominais (AS) ($3,83 \pm 2,21$ vs. $5,67 \pm 1,58$; $p = 0,011$), fadiga (FA) ($2,20 \pm 0,83$ vs. $4,54 \pm 1,81$; $p < 0,001$), sintomas sistêmicos (SS) ($2,75 \pm 0,90$ vs. $4,59 \pm 1,19$; $p < 0,001$), atividade (ATIV) ($2,86 \pm 1,63$ vs. $4,73 \pm 1,49$; $p = 0,002$), função emocional (FE) ($3,10 \pm 1,80$ vs. $4,96 \pm 1,59$; $p = 0,004$), preocupação (PREO) ($5,16 \pm 1,60$ vs. $6,47 \pm 0,79$; $p = 0,009$) e total (TT) ($4,97 \pm 1,00$ vs. $3,40 \pm 1,19$; $p < 0,001$) foram significativamente menores nos pacientes em terapia tripla.

Identificação de fatores preditores de QVRS – SF 36 e CLDQ

Como fatores preditivos de qualidade de vida, foi possível demonstrar que o tratamento triplo foi associado de modo independente a menor *QVRS* tanto pelo SF-36 quanto pelo CLDQ. Com relação ao CFR, somente o tratamento triplo foi associado a menor *QVRS* ($\beta=-0,680$, $p<0,001$). A presença de ansiedade ($\beta=-0,602$, $p<0,001$) e depressão ($\beta=-0,571$, $p=0,001$) antes do tratamento e status empregatício ($\beta= 0,425$, $p=0,0015$) foram associados ao CMR. De acordo com o CLDQ, ansiedade ($\beta=-0,592$, $p<0,001$), depressão ($\beta=-0,614$, $p<0,001$), tratamento triplo ($\beta=-0,593$, $p<0,001$), raça ($\beta=0,360$, $p=0,043$) e status empregatício ($\beta=0,356$, $p=0,045$) foram preditores de *QVRS*.

Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento segundo as três metodologias de análise (questionário de Morisky, contagem de comprimidos e dados de refil de farmácia) foi alta em ambos os grupos. A redução dos escores de *QVRS* durante o tratamento não comprometeu a adesão. A queda dos escores de *QVRS* segundo o questionário *CLDQ* foi associada com maior chance de obtenção de resposta virológica rápida (RVR) ($\beta=0,388$, $p=0,028$) que foi superior no grupo terapia tripla (93,3% vs. 47,1%; $p=0,003$).

Discussão

Nos últimos anos, o tratamento da hepatite C crônica tem evoluído de forma substancial com a introdução de drogas mais eficazes e com menos eventos adversos. No Brasil, o tratamento padrão para pacientes com genótipo 1 do VHC e fibrose avançada é a terapia tripla com os inibidores da protease telaprevir e boceprevir. Além de eficácia e segurança, medidas de qualidade de vida são parâmetros importantes a serem determinados durante a terapia antiviral e têm sido cada vez mais valorizados para a escolha de tratamentos mais adequados.

É sabido, que a hepatite C crônica ocasiona queda dos índices de *QVRS*, mesmo na ausência de doença hepática avançada (19,20). Em uma revisão sistemática, publicada por Spiegel *et al.*, na qual foram incluídos 15 estudos, pacientes com hepatite C crônica, sem sinais de doença avançada apresentaram redução na *QVRS* pelo SF-36 tanto no componente físico quanto no mental resumidos (21). Como esperado, em pacientes com cirrose hepática a redução da *QVRS* é ainda maior (22,23). Até recentemente, a terapia padrão da hepatite C crônica era a associação de IFN-PEG e ribavirina. Entretanto, este tratamento é associado com

uma série de eventos adversos como fadiga, sintomas tipo influenza (*flu-like*), anemia, transtornos neuropsiquiátricos que interferem na qualidade de vida e eventualmente levam a interrupção da terapia. Marcellin *et al.*, demonstraram redução dos escores de qualidade de vida pelo SF-36, entre 1860 pacientes com hepatite C crônica tratados com IFN-PEG e ribavirina (24). Estudos que avaliaram a qualidade de vida em pacientes submetidos à terapia dupla são escassos e com terapia tripla ainda mais escassos.

Em nosso estudo, foi possível demonstrar que pacientes tratados com três drogas, (telaprevir) apresentaram maior redução dos índices de qualidade de vida. De acordo com o SF-36 a queda mais expressiva foi no CFR, especificamente na capacidade funcional. Cabe ressaltar que a semana 12 foi a mais crítica e que na semana 16, quatro semanas após a retirada do telaprevir, houve recuperação da QVRS, mas esta ainda permaneceu inferior com relação aos pacientes em terapia dupla. Tal fato demonstra claramente que o telaprevir é o responsável por estes achados. Embora o presente estudo tenha a limitação de não ter avaliado a associação entre anemia e QVRS é possível que os menores índices de QVRS observados nos pacientes em terapia tripla possa ser justificada pela sua presença. O tratamento de pacientes com terapia dupla é associado ao surgimento de anemia hemolítica dose-dependente induzida pela ribavirina. A adição do telaprevir aumenta a incidência de anemia como foi bem demonstrado em um estudo realizado, no qual 30% e 15% dos pacientes tratados com terapia tripla (IFN PEG + ribavirina + telaprevir) e dupla desenvolveram anemia, respectivamente (25). Em estudo publicado por Colombo *et al.*, no qual foi avaliado a segurança do telaprevir em 1782 pacientes com fibrose hepática avançada, anemia esteve presente em 931 (59%) pacientes e 157 (10%) pacientes necessitaram transfusão sanguínea (26). Gordon *et al.*, relataram que 90% de 2084 pacientes tratados com terapia tripla nos EUA apresentaram eventos adversos que necessitaram de alguma intervenção e que 39% dos pacientes descontinuaram precocemente a terapia (27). É possível que tais eventos também tenham contribuído para a pior QVRS observada no presente estudo.

Com relação ao CMR a redução só se mostrou maior em pacientes submetidos à terapia tripla na semana 16. Os eventos adversos sobre as funções neuropsíquicas durante a terapia antiviral são relacionados principalmente ao Interferon e a adição do telaprevir possivelmente não potencializa tais efeitos o que pode justificar o achado.

De acordo com o CLDQ o comportamento dos escores de qualidade de vida foi muito semelhante ao observado com o SF-36, mostrando boa concordância entre os questionários. Isto é, piores nos pacientes em terapia tripla nas semanas 4 e 12 com recuperação parcial na semana 16 mas mantendo-se pior, neste momento, quando comparados aos pacientes em

terapia dupla. Em ambos os questionários a semana 12 foi à crítica durante a qual se observou os mais baixos índices de QVRS. Da mesma forma, Marcellin et al., e Kang et al., evidenciaram os mais baixos índices de QVRS na semana 12 de tratamento com terapia dupla (24,28).

Durante a terapia antiviral é importante identificar, de forma precoce, fatores associados à piora da QVRS para que intervenções sejam feitas com o objetivo de manutenção do tratamento evitando a interrupção prematura e o insucesso do mesmo. O tratamento com três drogas foi associado de modo independente a pior QVRS o que motiva a pesquisa por novas drogas que felizmente estão por ser disponibilizadas brevemente no Brasil. Entretanto, no Brasil, é possível que o telaprevir ainda possa permanecer uma opção terapêutica. Em nosso estudo, a presença de ansiedade e depressão no antes do tratamento, a situação laboral e a raça estiveram associadas à QVRS. Portanto, o rastreamento rotineiro de transtornos psiquiátricos parece estar recomendado.

Neste estudo, com o objetivo de verificar as relações entre adesão ao tratamento e índices de QVRS foi utilizado instrumentos para mensurar a adesão ao tratamento. Em ambos os grupos – terapia dupla e tripla – a adesão foi adequada. Portanto, mesmo com a piora expressiva dos escores de qualidade de vida o grupo terapia tripla foi capaz de manter adesão adequada às orientações, condição fundamental para o sucesso do tratamento. Entre os fatores que podem ter contribuído para alta adesão destacam-se o atendimento multidisciplinar oferecido pelo Centro de Referência em Hepatites Virais do HU-UFJF onde estão envolvidos profissionais da enfermagem, psicologia, farmácia e serviço social e a conscientização da necessidade de obediência às recomendações médicas por parte dos familiares e dos próprios pacientes.

Um importante preditor de resposta virológica sustentada é a negativação do vírus na quarta semana de tratamento, isto é, resposta virológica rápida. Como esperado, RVR ocorreu mais frequentemente no grupo terapia tripla (93,3% vs. 47,1%; $p=0,003$) e de forma interessante foi demonstrado uma relação entre pior QVRS de acordo com o CLDQ e RVR. Estudos têm demonstrado que a ocorrência de eventos adversos significativos é relacionada à maior chance de RVS. Sievert et al., evidenciaram associação entre menores níveis de hemoglobina e resposta virológica sustentada entre pacientes com hepatite C crônica tratados com IFN-PEG e ribavirina (29).

No Brasil, em 2015, é esperada a aprovação dos DAAs de segunda geração, daclatasvir, simeprevir e sofosbuvir. São drogas de altíssima eficácia, baixo índice de eventos adversos, maior comodidade posológica o que possibilita tratamentos mais curtos e

elegibilidade de um maior número de pacientes para receber a terapia (30) Além disso, em estudo recentemente realizado, Younoussi et al., demonstraram que o uso do sofosbuvir ocasionou impacto mínimo na QVRS em pacientes submetidos a terapia antiviral o que demonstra sua boa tolerância (5).

Em conclusão, de acordo com o SF-36 e o CLDQ, pacientes submetidos a terapia dupla e tripla apresentam redução dos índices de QVRS mas a adição do telaprevir confere queda mais expressiva da QVRS. No Brasil, para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica, é premente a incorporação de novas drogas com menor impacto na qualidade de vida.

Referências

- 1 – Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Inter.* 2009;29(1):74-81.
- 2 – Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(9):553-62.
- 3 – Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1):45-57.
- 4 – Younossi ZM, Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Henry L, Hunt S. The impact of chronic hepatitis C on resource utilisation and in-patient mortality for medicare beneficiaries between 2005 to 2010. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(9):1065-75.
- 5 – Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Jacobson IM, Gane E, Nelson D, et al. Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C patients with cirrhosis treated with sofosbuvir containing regimens. *Hepatol.* 2014;59(6):2161-9.
- 6 - Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis c virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(25):2405-16.
- 7 – Im GY, Dieterich DT. Direct-acting antiviral agents in patients with hepatitis C cirrhosis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2012;8(11):727-65.
- 8 - Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(47):8963-73.
- 9 - Younossi ZM, 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.* 1999;45(2):295-300.
- 10 - Teuber G, Schafer A, Rimpel J, Paul K, Keicher C, Scheurlen M, et al. Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with

demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis. *J. Hepatol.* 2008;49(6):923–9.

11 - Younossi ZM, 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.* 1999;45(2):295–300.

12- Chang SC, Yang SS, Chang CC, Lin CC, Chung YC, Li TC. Assessment of health-related quality of life in antiviral-treated Taiwanese chronic hepatitis C patients using SF-36 and CLDQ. *Health Qual. Life Outcomes*,2014;12(97):1-8.

13- Bayliss MS, Gandek B, Bungay KM, Sugano D, Hsu MA, Ware JJ. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res.* 1998;7(1):39–55.

14 - Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. 2013;1–56.

15 - Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia CJ, Pereira WAB. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of hospital anxiety and depression scale (HAD). *Rev. Saúde Pública.*1995;29(5):355-63.

16 - Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348-54.

17 - Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Q. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev. Bras. Reumatol.* 1999;39:143–150.

18 - Mucci S, Citero VA, Gonzalez AM, Marco MA, Nogueira-Martins LA. Cross-cultural adaptation on the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) to the Brazilian population. *Cad. Saude Publica*, 2010;26(1):199–205.

19 - Miller ER, Hiller JE, Shaw DR. Quality of life in HCV-infection: lack of association with ALT levels. *Aust N Z J Public Heal.* 2001;25(4):355–61.

20 - McHutchison JG, Ware JEJ, Bayliss MS, Pianko S, Albrecht JK, Cort S, Yang I, N. M. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol.* 2001;34(1):140–7.

21 - Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology.*2005;41(4):790–800.

- 22 - Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, et al. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(7):878–87.
- 23 - Huang L, Sung H, Liu L. Distress, Depression and Quality of Life in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With interferon and Ribavirin. *J Nurs Heal. Res.* 2010;3: 183–90.
- 24 - 7 – Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rolity M, Varastet M, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real life, observation study. *Liver Int.* 2011;31(4):516-24.
- 25 - Tamori A, Kioka K, Sakaguchi H, Enomoto M, Hai H, Kawamura E, et al. Effects on anemia of drug adjustment in patients with chronic hepatitis C during telaprevir-combined therapy. *Ann Hepatol.* 2015 Jan-Feb;14(1):28-35.
- 26 - Colombo M, Fernández I, Abdurakhmanov D, Ferreira PA, Strasser SI, Urbanek P, et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis c. *Gut.* 2014; 63 (7): 1150-8.
- 27- Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, et al. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol.* 2015; 62(2):286-93.
- 28 - Kang S, Hwang S, Lee S, Chang F, Lee S. Health-related quality of life and impact of antiviral treatment in Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *World J Gastroenterol.* 2005;11(47):7494–7498.
- 29 - Sievert W, Razavi H, Estes C, Thompson AJ, Zekry A, Roberts SK, et al. Enhanced antiviral treatment efficacy and uptake in preventing the rising burden of hepatitis C-related liver disease and costs in Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(1):1-9.
- 30 - Ford N, Swan T, Beyer P, Hirnschall G, Easterbrook P, Wiktor S. Simplification of antiviral hepatitis C virus therapy to support expanded access in resource-limited settings. *J Hepatol* 2014; 61(1):132-138.

5 CONCLUSÕES

Em portadores de hepatite crônica C, a terapia antiviral seja ela dupla ou tripla está associada a redução dos índices de qualidade de vida relacionada a saúde. No entanto, o comprometimento é maior no grupo de pacientes submetidos ao tratamento com três drogas e o momento mais crítico é a 12^a semana de terapia.

A terapia tripla foi associada de modo independente a redução dos escores de QVRS tanto pelo SF-36 quanto pelo CLDQ. Outros fatores que estão associados a redução dos índices de qualidade de vida são ansiedade e depressão no baseline, status empregatício e raça.

No Brasil, a necessidade de incorporação de novas drogas, com menor impacto na qualidade de vida, é premente.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. L. M. Considerações sobre a avaliação da qualidade de vida em grupo de pacientes com Acidente Vascular Cerebral. **Caderno de Saúde Pública**, v.18, p. 147–149, 2010.
- ALVIN, S. M.; TABATABAEI, S.V.; BEHANAVA, B.; MAHBOOBI, N. Optimal duration of treatment for HCV genotype 1 infection in slow responders: A meta-analysis. **Hepat. Mon.**, v. 11, n. 8, p. 612-619, ago. 2011.
- AMODIO, P. et al. Hepatitis C virus infection and health-related quality of life. **World J Gastroenterol.**, v. 18, n. 19, p. 2295–2299, 2012.
- ANTAKI, N. et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. **Liver Int.** v. 30, p. 342–355, 2010.
- ARENAS, V. G. **Avaliação da qualidade de vida de pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento por diálise peritoneal automatizada e hemodiálise utilizando o instrumento SF-36**. Dissertação de Mestrado Da Faculdade de Medicina de São Paulo, 2006.
- ARENS, M. Clinical relevant sequent-based genotyping of HBV, HVC, CMV and HIV. **J Clin Virol**, v. 22, n. 1, p. 11–29, 2001.
- BACON, B. R.; GORDON, S. C.; LAWITZ, E.; MARCELLIN, P.; VIERLING, J. M.; ZEUZEM, S. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. **New England Journal Medicine**, v. 65, n. 364, p. 1207–1217, 2011.
- BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, v. 24, n. 4, p. 289 – 293, 1996.
- BERSTEIN, B.; KLEINMAN, J.; REVICKI, D. A.; FREEN, J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. **Hepatology**, v. 35, p. 704 – 708, 2002.
- BISCEGLIE, A. M. D.; REDDY, K. R.; BZOWJ, N. H.; MARCELLIN, P.; MUIR, A. J.; FERENCI, P. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis c virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 36, n. 4, p. 2405–2416, 2011.
- BOTEGA, N. J.; BIO, M. R.; ZOMIGNANI, M. A.; GARCIA, C. J.; PEREIRA, W. A. B. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of hospital anxiety and depression scale (HAD). **Rev. Saúde Pública**, v. 29, n. 5, 355-63, 1995.
- BOWLING, A. Health Related Quality of Life: A Discussion of the Concept, its Use and Measurement. **Measuring Disease. Open University Press, Buckingham**, p. 1–19, 1995.
- BOWLING, A. **Measuring Health. A Review of Quality of Life Measures Scales**. (2 nd. ed.). **Glasgow: Bell & Bain Ltd**, 1997.

- BRANDÃO, A. B. M.; FUCHS, A. C.; SILVA, M. A. A.; EMER, L. E. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. **Rev Panam Salud Publica**, v. 9, n.3, mar. 2001.
- BULLINGER, M. Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and application in international research. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 20, p. 93–101, 2002.
- CACOUB, P.; BOURLIÈRE, M.; LUBBE, J.; DUPIN, N.; BUGGISH, P.; DUSHEIKO, G. et al. Dermatological adverse effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. **Journal of Hepatology**, v. 56, n. 2, p. 455–463, 2012.
- CANTARELLI, F. B. et al. Quality of life in patients with osteoporosis fractures: cultural adaptation, reliability and validity of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. **Clin Exp Rheumatol.**, v. 17, p. 547–551, 1999.
- CHAMBERS, L. W. SACKETT, D. L.; GOLDSMITH, C. H. Development and application of an index of social function. *Health Services Research*, v.11, p. 430-431, 1976.
- CICONELLI, R. M. et al. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 39, n. 3, mai. 1999.
- CLOUET, F. et al. Type 2 Diabetes and Short Form 36-items Health Survey. **Diabetes Metab.**, v. 27, p. 711–717, 2001.
- CUMMINS, R. A. Directory of instruments to measure quality of life and cognate areas. **Melbourne, Australia: Deakin University**, 1995.
- DIXT, N. M.; PERELSON, A.S. The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. **Cellular and molecular life sciences**, v. 63, n. 7, p 832-842, 2006.
- EBRAHIM, S. Clinical and Public Health Perspectives and Applications of Health- Related Quality of Life Measurement. **Social Science and Medicine**, Oxford, v. 41, n. 10, p. 1383–1394, 1995.
- FORTON, D. M.; THOMAS, H. C.; MURPHY, C. A. et al. Hepatitis C cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. **Hepatology**, v. 35, p. 433–439, 2002.
- FRIED, M. W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **New England Journal**, v. 347, p. 975–982, 2002.
- GALLEGOS-OROZCO, J.; FUENTES, A. P.; ARGUETA, J. G. Health-Related Quality of Life with Chronic Hepatitis C. **Archives of Medical Research**, v. 43, p. 124-12, 2003.

- GALLOWAY, S. Well-being and quality of life: Measuring the Benefits of Culture and Sport. **Scottish Executive Social Research**, 2005.
- GHANY, M. G.; NELSON, D. R.; STRADER, D. B.; THOMAS, D. L.; SEEFF, L. B. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 54, n. 4, p. 1433–44, 2011.
- GHANY, M. G.; STRANDER, D. B.; THOMAS, D. L.; SEEFF, L. B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. **Hepatology**, v. 49, p. 1335-1374, 2009.
- 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.
- GRALNEK, I. M. et al. Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease-the LDQOL 1.0. **American Journal Gastroenterol**, v. 95, n. 12, p. 3552–3565, 2000.
- GUTTELING, J. J. et al. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. **Neth Journal Medicine**, v. 56, n. 7, p. 227–234, 2007.
- HADZIYANNIS, S. J. et al. PEG-interferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. **Annals of Internal Medicine**, v. 140, p. 346–355, 2004.
- HEZODE, C.; FORESTIER, N.; DUSHEIKO, G.; FERENCI, P.; POL, S.; GOESER, T. et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. **New England Journal Medicine**, v. 360, p. 1839–1850, 2009.
- HUNT, S. M.; MCEWAN, J.; MCKENNA, S. P. Measuring Health Status. London: Croom Helm, 1986.
- JENNEY, M. E.; CAMPBELL, S. Measuring quality of life. **Arch. Dis. Child**. V. 77, n. 4, p. 347-350, 1997.
- JETT, A. M. Using Health related Quality of life Measures in Physical therapy Outcomes Research. **Physical Therapy**, v. 73, n. 8, p. 528–537, 1993.
- LASKUS, T.; RADKOWSKI, M.; BEDNARSKA, A. et al. Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. **Journal Virol.**, v. 76, p. 10064–10068, 2002.
- LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. **Liver Int.**, v. 29, n.1, p. 74-81, 2009.
- MANNS, M. P. et al. PEGinterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **Lancet Infect Dis.**, v. 358, p. 948–965, 2001.

- MARCELLIN, P. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real life, observational study. **Liver International**, v. 31, n. 4, p. 516–546, 2011.
- MARTIN, S. et al. A comparison of adherence assessment methods utilized in the United States: perspectives of researchers, HIV-infected children, and their caregivers. **AIDS Patient Care STDS**, v. 23, n. 8, p. 593-601, ago. 2009.
- MARTINS, T.; NARCISO-SCHIAVON, J.L.; SCHIAVON, L.L. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 57, n. 1, fev. 2011.
- MATTHEWS, S. J.; LANCASTER, J. W. Telaprevir: a hepatitis C NS3/4A protease inhibitor. **Clinical Therapeutics**, v. 34, n. 9, p. 1857–82, 2012.
- MINUK, G. Y. et al. Patient concerns regarding chronic hepatitis C infections. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 12, n. 1, p. 51–57, 2005.
- MORISKY, D. E.; ANG, A.; KROUSEL-WOOD, M.; WARD, H. J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v. 10, n. 5, p. 348-54, 2008.
- MUCCI, S. et al. Adaptação cultural do Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) para população brasileira. **Caderno Saúde Pública**, v. 26, n. 1, p. 199–205, 2010.
- MUCCI, S.; ALBUQUERQUE, C. V.; GONZALEZ, A. M.; GEOCZE, L.; GEOCZE, S.; LOPES, G.; MARTINS, L. A. N. Validation of the Brazilian version of Chronic Liver Disease Questionnaire. **Quality of Life Research**, v. 22, n. 1, p. 167–72, 2013.
- NAKONEZNY, P. A. et al. A comparison of various methods of measuring antidepressant medication adherence among children and adolescents with major depressive disorder in a 12-week open trial of fluoxetine. **J Child Adolesc Psychopharmacol**, v. 20, n. 5, p. 431-439, out. 2010.
- PIMENTA, F. A. P. et al. Avaliação da qualidade de vida de aposentados com a utilização do questionário SF-36. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 54, n.1, 2008.
- PIRES, M. J. **Fatores de risco da doença coronária e qualidade de vida. Estudo exploratório no conelho de Odivelas** ||. Dissertação de Mestrado Em Comunicação Em Saúde. Universidade Aberta, 2009.
- REIS, M. M. **Testes imunológicos. Manual ilustrado para profissionais da saúde**. Porto Alegre (RS): AGE Editora; 1998.
- RIBEIRO, A. L.; MORAES, R. S.; RIBEIRO, J. P.; FERLIN, E. L.; TORRES, R. M.; OLIVEIRA, E. et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. **Am Heart J**, v. 141, p. 260–265, 2001.
- ROBEK, M. D.; BOYD, B. S.; CHISARI, F. V. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. **Journal Virol.**, v. 79, p. 3851–3854, 2005.

- SAÚDE, MINISTÉRIO DA. Suplemento 1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções, p. 1–56, 2013.
- SCHALOCK, R. L. Three decades of quality of life. **Focus on Autism and Other Developmental Disabilities**, v. 15, n. 2, p. 116–127, 2000.
- SEELIG, R.; RENZ, M.; BOTTER, C. Hepatitis C virus infection in dialysis units: prevalence of HCV RNA and antibodies to HCV. **Ann Intern Med**, v. 26, n. 1, p. 45-52, 1994.
- SEIDL, E. M. F.; ZANNON, C. M. L. C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 4, p. 580–588, 2004.
- SIMMONDS, P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 42, p. 962–973, 2005.
- SITOLE, M.; SILVA, M.; SPOONER, L.; COMEE, M. K.; MALLOY, M. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. **Clinical Therapeutics**, v. 35, n. 2, p. 190–7, 2013.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e a Terapia da Hepatite C. 2008.
- SPIEGEL, B. M. R.; YOUNOSSI, Z. M.; HAYS, R.D.; REVICKI, D.; ROBBINS, S. K. F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. **Hepatology**, v. 4, n. 41, p. 790–800, 2005.
- STRANDER, D. B.; WRIGHT, T.; THOMAS, D.L.; SEEFF, L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. **Hepatology**, v. 39, p. 1147-1171, 2004.
- TEIXEIRA, M. C. **Avaliação da qualidade de vida em candidatos à doação de sangue, portadores do vírus da hepatite C**. Tese: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from The World Health Organization. **Social Science and Medicine**, v. 41, n. 10, p. 1403–1409, 1995.
- UNAL, G. et al. A psychometric comparison of health-related quality of life measures in chronic liver disease. **J Clin Epidemiol.**, v. 54, p. 587–596, 2001.
- VICENT LO RE III. et al. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes. **Annals of Internal Medicine**, v. 155, n. 6, p. 353-660, set. 2011.
- WARE, J. E.; KOSINSKI, M. Interpreting SF-36 Summary Health Measures: A Response Quality Metric, Inc. **Qual Life Res.**, v. 10, p. 405–413, 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, n. 2, p. 295–300, 1999.

YOUNOSSI, Z. M.; STEPANOVA, M.; HENRY, L.; GANE, E.; JACOBSON, I. M.; LAWITZ, E.; HUNT, S. Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in Chronic Hepatitis C (CH-C). **Journal of Hepatology**, v. 60, n. 4, p. 741–7, 2014.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e esclarecido

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO COM INTERFERON PEGUILADO, RIBAVIRINA E INIBIDORES DE PROTEASE EM PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA C”. Neste estudo pretendemos avaliara a incidência e a prevalência de não adesão ao tratamento duplo com interferon peguilado e ribavirina e ao tratamento triplo (interferon peguilado, ribavirina e inibidores de protease), os fatores de risco associados à não adesão ao tratamento em pessoas infectadas pelo VHC e a relação entre adesão ao tratamento e a resposta virológica sustentável.

O motivo que nos leva a estudar a adesão ao tratamento duplo e triplo em pacientes com hepatite crônica C, é porque a adesão adequada desses medicamentos está associada a uma maior chance de alcançar a resposta virológica sustentável (RVS). Conhecendo os fatores que impactam sobre a adesão a estes medicamentos, os profissionais de saúde podem implementar estratégias que visem aumentar a adesão ao tratamento e desta forma elevar a chance de RVS.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos:

- Será feito um estudo a partir das consultas dos pacientes portadores de Hepatite C em acompanhamento no Hospital Universitário Federal de Juiz de Fora – Centro de Hepatites Virais. Este procedimento será feito apenas para estudo e em nada influenciará no seu tratamento, não terá ônus nenhum e não causará nenhum problema a você.
- Fui informado a cerca dos sete questionários os quais lerei e terei inteira liberdade de tirar eventuais dúvidas com o pesquisador, antes e durante a aplicação dos questionários.
- Será realizado em cada paciente individualmente, uma entrevista com uma mesma Farmacêutica (Pesquisadora) baseando-se em questionários padronizados e já utilizados em outras situações para avaliar a adesão ao tratamento, a presença de ansiedade e depressão e a qualidade de vida do paciente.
- A sua desistência não causará nenhum prejuízo e não irá interferir no atendimento ou tratamento médico, podendo ser realizada a qualquer momento do estudo.
- Se for detectado a presença de ansiedade ou depressão importantes, será proposto para você um encaminhamento para tratamento específico em uma Unidade de Saúde Pública, sem nenhum Ônus financeiro para você.

- Embora não exista previsão de indenização financeira na eventualidade de qualquer dano decorrente do estudo, você terá todo o suporte médico da equipe do ambulatório em qualquer caso de necessidade, é de responsabilidade da pesquisadora e da instituição a suspensão do estudo e o oferecimento de assistência necessária em relação algum dano decorrente dos riscos previstos, tanto psicológico quanto a qualquer outro problema que porventura seja relacionado a pesquisa.
- Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que seja divulgado em publicações científicas deste que seu nome não seja mencionado. Após ler e analisar, estou de acordo com as informações acima fornecidas.
- Todo o material coletado da pesquisa será armazenado em poder da pesquisadora por um período de 05 anos, quando ao término deste, todo este material será incinerado.

Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se não quiser participar ou desistir a qualquer momento isso não trará nenhum prejuízo a você. Caso não possa ler este documento alguém fará para você.

Este estudo apresenta risco mínimo, isto é, o mesmo risco que existente em atividades rotineiras com conversar, tomar banho, ler, etc. Esclareço que obtive todas as informações necessárias sobre os procedimentos do estudo e fui esclarecido (a) acerca de todas as dúvidas apresentadas.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro LOCAL DO ESTUDO e a outra será fornecida a você.

Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO COM INTERFERON PEGUILADO, RIBAVIRINA E INIBIDORES DE PROTEASE EM PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA C”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20 .

Nome, assinatura participante, data, RG ou CPF

Assinatura da pesquisadora Raíssa Neves Fagundes CRF-MG: 29.125

Nome, assinatura testemunha, data, RG ou CPF

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o

CEP HU – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF

Hospital universitário Unidade Santa Catarina

Prédio da Administração Sala 27

CEP 36036-110

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

APÊNDICE B – Dados clínico – sócio – demográficos

Variáveis	Valor
Sexo	
Feminino	()
Masculino	()
Idade	()
Raça	
Branca	()
Não-Branca	()
Estado civil	
Solteiro	()
Casado	()
Separado	()
Viuvo	
Escolaridade	
1º grau	()
2º grau	()
Superior	()
Analfabeta	
Condição Profissional	
Profissional ativo	()
Desempregado	()
Outro	()
Tabagismo	()
Etilismo atual	()
Uso de drogas ilícitas	
Ativo	()
Nunca	()
Modo de aquisição do VHC	
Desconhece	()
Conhece	()
Qual?	

ANEXO**ANEXO A – Classificação de Metavir****Classificação METAVIR do estágio de fibrose hepática.**

F0	sem fibrose
F1	fibrose portal sem septos
F2	fibrose portal com raros septos
F3	septos numerosos sem cirrose
F4	cirrose

Classificação METAVIR do grau de atividade necroinflamatória

A0	sem atividade inflamatória
A1	atividade inflamatória discreta
A2	atividade inflamatória moderada
A3	atividade inflamatória acentuada

ANEXO B – QUESTIONÁRIO SF-36**Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36**

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo C - Cálculo dos escores do questionário de qualidade de vida – SF-36Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1
07	Se a resposta for	Pontuação
	1	6,0
	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p>	

	<p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6) Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75) Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5) Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25) Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>
09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6) Se a resposta for 2, o valor será (5) Se a resposta for 3, o valor será (4) Se a resposta for 4, o valor será (3) Se a resposta for 5, o valor será (2) Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>
10	Considerar o mesmo valor.
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5) Se a resposta for 2, o valor será (4) Se a resposta for 3, o valor será (3) Se a resposta for 4, o valor será (2) Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores 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.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

Valor obtido nas questões correspondentes – Limite inferior x 100

Variação (Score Range)

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos	05	3	3

emocionais			
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Exemplo: Capacidade funcional: $\frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)
- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4
- Aplicar fórmula:

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Ex.: Dor: $\frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

Anexo D – Questionário: Chronic Liver Disease Questionnaire - 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, selecionando apenas uma alternativa para cada questão:

Respostas

1. Todo 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

1. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi afetado por uma sensação de empachamento abdominal (estufamento abdominal)?

2. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu cansado ou com fadiga?

3. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu dores no corpo?

4. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu sonolência durante o dia?

5. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu dores abdominais?

6. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você ficou ofegante?

7. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você não conseguiu comer o quanto gostaria de ter comido?

8. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu incomodado nas suas atividades por ter a força diminuída?
9. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve dificuldades para levantar ou carregar objetos pesados?
10. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu ansioso?
11. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você sentiu uma diminuição de sua energia?
12. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu infeliz?
13. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu sonolento?
14. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu incomodado pelas limitações de sua dieta?
15. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu irritado?
16. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve dificuldades para dormir à noite?
17. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por um desconforto abdominal?
18. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você ficou preocupado com o impacto que a sua doença hepática tem sobre sua família?
19. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve mudanças de humor?
20. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incapaz de adormecer à noite?
21. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve câibras musculares?
22. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com o fato de que seus sintomas possam se tornar problemas mais graves?
23. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve boca seca?
24. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu deprimido?
25. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com a possibilidade de sua doença se agravar?
26. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve problemas de concentração?

27. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve problemas com coceiras?

28. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com a possibilidade de nunca vir a melhorar?

29. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com a disponibilidade de um fígado para transplante, caso venha a precisar de um?

Domínios

Sintomas abdominais: itens 1, 5, 17

Fadiga: itens 2, 4, 8, 11, 13

Sintomas sistêmicos: itens 3, 6, 21, 23, 27

Atividade: itens 7, 9, 14

Função emocional: itens 10, 12, 15, 16, 19, 20, 24, 26

Preocupação: itens 18, 22, 25, 28, 29

Anexo E – Escala de Ansiedade e Depressão (HADS)

Nome:

Data _____ RG: _____ Hospital: _____

Tempo até completar o questionário: _____(MINUTOS)

Escala de Ansiedade e Depressão – HADS

Este questionário ajudará o seu médico, a saber, como você esta se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um “X” a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana.

Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm maior valor do que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta

A. Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
 2 () Boa parte do tempo
 1 () De vez em quando
 0 () Nunca

D. Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes

- 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
 1 () Não tanto quanto antes
 2 () Só um pouco
 3 () Já não sinto mais prazer em nada

A. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de um jeito muito forte
 2 () Sim, mas não tão forte
 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
 0 () Não sinto nada disso

D. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas

- 0 () Do mesmo jeito que antes
 1 () Atualmente um pouco menos
 2 () Atualmente bem menos
 3 () Não consigo mais

A. Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
 2 () Boa parte do tempo
 1 () De vez em quando
 0 () Raramente

D. Eu me sinto alegre

- 3 () Nunca
 2 () Pouca vezes
 1 () Muitas vezes
 0 () A maior parte do tempo

A. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- 0 () Sim, quase sempre
 1 () Muita vezes
 2 () Poucas vezes
 3 () Nunca

D. Eu estou lento para pensar e fazer as coisas

- 3 () Quase sempre
 2 () Muitas vezes
 1 () De vez enquanto
 0 () Nunca

A. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0 () Nunca
- 1 () De vez em quando
- 2 () Muitas vezes
- 3 () Quase sempre

Score A:

Score D:

D. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência

- 3 () Completamente
- 2 () Não estou cuidando mais como deveria
- 1 () talvez não tanto quanto antes
- 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

A. Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

D. Fico animado esperando as coisas boas que estão por vir

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Um pouco menos do que antes
- 2 () bem menos do que antes
- 3 () Quase nunca

A. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
- 2 () Várias vezes
- 1 () Poucas vezes
- 0 () Quase nunca

D. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Um pouco menos do que antes
- 2 () bem menos do que antes
- 3 () Quase nunca

Anexo F – Questionário de Morisky Modificado

Questões	Pontuação
1-Alguma vez você se esqueceu de tomar os medicamentos para sua doença?	Sim(0) Não(1)
2-Alguma vez você foi descuidado com os horários de tomar os medicamento?	Sim(0) Não(1)
3-Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por se sentir melhor?	Sim(0) Não(1)
4-. Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por iniciativa própria, após ter se sentido pior?	Sim(0) Não(1)

