



Universidade Federal de Juiz de Fora

Programa de pós-graduação em Saúde Brasileira

Doutorado Acadêmico

RAÍSSA NEVES FAGUNDES

**ANÁLISE DOS RESULTADOS RELATADOS PELOS PACIENTES (PROS) COM
HEPATITE CRÔNICA C SUBMETIDOS À TERAPIA COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO
DIRETA E LIVRE DE INTERFERON**

JUIZ DE FORA

2020

RAÍSSA NEVES FAGUNDES

**ANÁLISE DOS RESULTADOS RELATADOS PELOS PACIENTE (PROS) COM
HEPATITE CRÔNICA C SUBMETIDOS À TERAPIA COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO
DIRETA E LIVRE DE INTERFERON**

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

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

JUIZ DE FORA

2020

Fagundes, Raissa Neves.

Análise dos resultados relatados pelos pacientes (PROs) com hepatite crônica C submetidos à terapia com antivirais de ação direta e livre de interferon / Raissa Neves Fagundes. -- 2020.
112 f.

Orientador: Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira
Coorientador: Fabio Heleno de Lima Pace

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora,
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde
Brasileira, 2020.

1. Hepatite crônica C. 2. Qualidade de vida relacionada à saúde.
3. Fadiga. 4. Antivirais de ação direta. I. Ferreira, Lincoln Eduardo
Villela Vieira de Castro, orient. II. Pace, Fabio Heleno de Lima ,
coorient. III. Título.

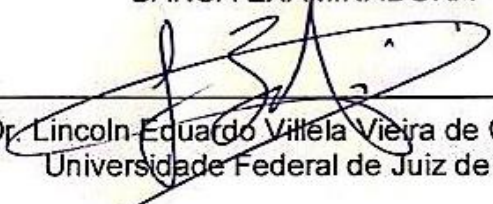
RAÍSSA NEVES FAGUNDES

**ANÁLISE DOS RESULTADOS RELATADOS PELOS PACIENTES (PROS) COM
HEPATITE CRÔNICA C SUBMETIDOS À TERAPIA COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO
DIRETA E LIVRE DE INTERFERON**

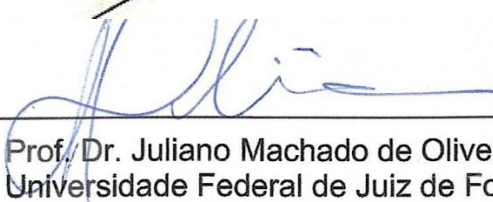
Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Saúde Brasileira. Área de concentração: Medicina I

Aprovada em: 28 de maio de 2020

BANCA EXAMINADORA



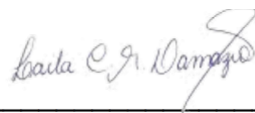
Prof. Dr. Lincoln-Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Juliano Machado de Oliveira
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof.ª Dra. Tarsila Ribeiro Campanha da Rocha Ribeiro
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof.ª Dra. Laila Cristina Moreira Damázio
Universidade Federal de São João Del Rei



Prof.ª Dra. Marcela Coelho Silva Ribeiro
Centro Universitário UNA

A todos vocês que
fizeram parte dessa
caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradecer é reconhecer o quanto cada ser que está na nossa vida contribuiu (e ainda contribui) para que eu seja o que sou e tenha chegado até aqui. Desta forma, presto reconhecimento para as pessoas que estiveram mais próximas nesta fase...

A Deus, que sempre me proporcionou a força necessária para enfrentar os desafios do caminho.

Ao Professor Dr. Lincoln Villela Vieira de Castro Ferreira, orientador desse trabalho, por me receber no programa, pelo apoio, pela ajuda, amizade e ensinamentos proporcionados nesses anos de estudo.

Ao Professor Dr. Fabio Heleno de Lima Pace, coorientador desse trabalho, por me receber e me orientar no caminho do ensino e da pesquisa com seus ricos conhecimentos e experiências.

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

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

A tia Fernanda e ao tio Adair, por me acolherem em Juiz Fora durante todo meu estudo, pela amizade, carinho e apoio nessa etapa.

A minha família, em especial a minha avó Cecília, pelo exemplo de determinação, e apoio pelos meus estudos.

Ao meu marido Leonardo Lima que tem sido meu ponto de equilíbrio, não apenas durante a realização deste estudo, mas ao longo da vida.

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

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

A todos os professores e professoras que, desde a minha infância, com seus ensinamentos e dedicação despertaram em mim o gosto pelo estudo e contribuíram para a minha formação pessoal e intelectual.

A todos, minha profunda gratidão e carinho.

RESUMO

Os novos regimes terapêuticos para tratamento da hepatite C crônica livres de interferon apresentam taxas elevadas de resposta virológica sustentada e incidência baixa de eventos adversos. A erradicação viral tem sido associada a melhora da qualidade de vida relacionada à saúde do paciente. O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde e a fadiga de pacientes portadores de hepatite C crônica tratados com agentes antivirais de ação direta livres de interferon que obtiveram resposta virológica sustentada após o tratamento e identificar os fatores preditores relacionados à qualidade de vida. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo que incluiu pacientes com hepatite C crônica tratados com antivirais de ação direta de segunda geração que obtiveram resposta virológica sustentada após o tratamento. Os pacientes responderam a dois questionários para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde: um genérico (Short Form-36) e outro específico de doenças hepáticas crônicas (Chronic liver disease questionnaire) e um para avaliação da fadiga (Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue). Todos os pacientes foram entrevistados antes do tratamento, nas semanas 6 e 12 de terapia e 12 semanas após o seu término. Os escores dos autos relatos dos pacientes foram comparados usando a análise de variância (ANOVA de medidas repetidas). Os pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo com ribavirina e grupo sem ribavirina, foi realizado o teste de t Student para verificar o impacto do uso da ribavirina na qualidade de vida e fadiga dos pacientes. Fatores preditores foram calculados utilizando um modelo de regressão linear multivariada. **Resultados:** Dos 113 pacientes selecionados, 105 obtiveram resposta virológica sustentada e foram incluídos no estudo. Dentre os pacientes, 54% eram homens, 80% infectados pelo genótipo 1, 44% cirróticos e 46% foram tratados com esquemas contendo ribavirina. Doze semanas após o final do tratamento, houve melhora significativa dos escores de qualidade de vida dos pacientes quando comparados com os escores basais do Chronic Liver Disease Questionnaire (+ 10,52%, $p < 0,00$), do Short Form-36 - componente físico resumido (+ 19%, $p < 0,00$) e Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (+ 17,34%, $p < 0,001$). O grupo que utilizou ribavirina no tratamento apresentou escores de fadiga e qualidade de vida mais baixos que o grupo que não utilizou nas semanas 6 e 12 de tratamento. A presença de diabetes melitus, cirrose hepática, ser coinfetado com HIV e o uso da ribavirina foram preditores negativos na qualidade de vida. **Conclusão:** Pacientes tratados com regimes livres de IFN apresentam melhora significativa na qualidade de vida e fadiga. A presença de diabetes mellitus, cirrose hepática e coinfecção por HIV é um preditor negativo na qualidade de vida e fadiga antes, durante e após o tratamento da hepatite C. A adição de ribavirina aos esquemas antivirais utilizados compromete os índices de qualidade de vida durante a terapia antiviral.

Palavras-chave: Hepatite Crônica C. Terapia Antiviral. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde. Antivirais de Ação Direta.

ABSTRACT

The new therapeutic regimens for the treatment of chronic interferon-free hepatitis C have high rates of sustained virological response and low incidence of adverse events. Viral eradication has been associated with improved quality of life related to patient health. The objective of this study was to assess health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-free direct-acting antiviral agents who obtained sustained virological response after treatment and to identify predictive factors related to the quality of life. **Methods:** Prospective cohort study that included patients with chronic hepatitis C treated with second-generation direct-acting antivirals who achieved sustained virological response after treatment. The patients answered two questionnaires to assess health-related quality of life: one generic (Short Form-36) and another specific for chronic liver diseases (Chronic liver disease questionnaire) and one for fatigue assessment (Functional assessment of chronic illness therapy -fatigue). All patients were interviewed before treatment, at weeks 6 and 12 of therapy and 12 weeks after their end. The scores of the patients' self-reported reports were compared using analysis of variance (ANOVA of repeated measures). The patients were divided into 2 groups: group with ribavirin and group without ribavirin, Student's t test was performed to verify the impact of the use of ribavirin on the patients' quality of life and fatigue. Predictive factors were calculated using a multivariate linear regression model. **Results:** Of the 113 selected patients, 105 obtained a sustained virological response and were included in the study. Among the patients, 54% were men, 80% infected with genotype 1, 44% cirrhotic and 46% were treated with regimens containing ribavirin. Twelve weeks after the end of treatment, there was a significant improvement in the patients' quality of life scores when compared to the baseline scores of the Chronic Liver Disease Questionnaire (+ 10.52%, $p < 0.00$), of the Short Form-36 - summarized physical component (+ 19%, $p < 0.00$) and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (+ 17.34%, $p < 0.001$). The group that used ribavirin in the treatment had lower fatigue and quality of life scores than the group that did not use it at weeks 6 and 12 of treatment. The presence of diabetes mellitus, liver cirrhosis, being co-infected with HIV and the use of ribavirin

were negative predictors of quality of life. **Conclusion:** Patients treated with IFN-free regimens show significant improvement in quality of life and fatigue. The presence of diabetes mellitus, liver cirrhosis and HIV co-infection is a negative predictor of quality of life and fatigue before, during and after treatment of hepatitis C. The addition of ribavirin to the antiviral regimens used compromises the quality of life indexes during antiviral therapy.

Keywords: Direct-acting Antivirals; Fatigue; Health-related Quality of Life; Patient-reported Outcomes; Hepatitis C.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 - Análise do resumo físico e mental antes, durante e após tratamento. | 32 |
| Gráfico 2 - Avaliação dos domínios do SF-36 antes, durante e após o tratamento... | 35 |
| Gráfico 3 - Diferença das médias dos escores em relação ao pré-tratamento do SF-36. | 36 |
| Gráfico 4 - Análise do domínio total do questionário CLDQ antes, durante e após o tratamento. | 37 |
| Gráfico 5 - Avaliação dos domínios do questionário CLDQ antes, durante e após o tratamento | 38 |
| Gráfico 6 - Diferença das médias dos escores em relação ao pré-tratamento do CLDQ. | 39 |
| Gráfico 7 - Análise do FACIT-F antes, durante e após tratamento..... | 39 |
| Gráfico 8 - Análise dos domínios do FACIT antes, durante e após o tratamento..... | 40 |
| Gráfico 9 - Diferença das médias dos escores em relação ao pré-tratamento do questionário FACIT. | 41 |
| Gráfico 10 - Componente físico resumido (SF-36) antes, durante e após o fim do tratamento no grupo com e sem ribavirina. | 43 |
| Gráfico 11 - Fadiga (FACIT) antes, durante e após o tratamento no grupo com e sem ribavirina..... | 44 |
| Gráfico 12 - Avaliação dos níveis plasmáticos de hemoglobina antes, durante e após o tratamento no grupo com ribavirina e no grupo sem ribavirina..... | 45 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela I – Características clínicas, socio e demográficos dos pacientes no pré-tratamento. | 31 |
| Tabela II. PROs antes, durante e após o fim do tratamento da hepatite C | 33 |
| Tabela III. Preditores do PROs dos pacientes com hepatite C, antes durante e após o fim do tratamento. | 46 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|--|
| AAD | Antivirais de ação direta |
| ALT | Alanina aminotransferase |
| AST | Aspartato aminotransferase |
| LAE | Limitações por aspectos emocionais |
| LAF | Limitações por aspectos físicos |
| AS | Aspectos sociais |
| CF | Capacidade física |
| CHC | Carcinoma hepatocelular |
| CFR | Componente físico resumido |
| CLDQ | Chronic liver disease questionnaire |
| CMR | Componente mental resumido |
| CRHV-HU | Centro de referência em hepatites virais do Hospital Universitário |
| DCV | Daclatasvir |
| DP | Desvio padrão |
| DM2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| EGS | Estado geral de saúde |
| FACIT-F | Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana |
| HQLQ | Hepatitis quality of life questionnaire |
| HU-UFJF | Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora |
| IC | Intervalo de confiança |
| IFN | Interferon |
| LDQOL | Liver disease quality of life |
| LDSI 2.0 | Liver disease symptom |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PCDT | Protocolo clínico de diretrizes terapêuticas |
| PCR-RT | Reação em cadeia de polimerase em tempo real |
| PROs | <i>Patient Reported Outcomes</i> |
| QV | Qualidade de vida |
| QVRS | Qualidade de vida relacionada à saúde |

| | |
|-------|--|
| RBV | Ribavirina |
| RNA | Ácido ribonucleico |
| RVS | Resposta virológica sustentada |
| SF-36 | Short form 36 |
| SIM | Simeprevir |
| SOF | Sofosbuvir |
| SM | Saúde mental |
| SUS | Sistema único de saúde |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| VHC | Vírus da hepatite C |
| VIT | Vitalidade |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1.INTRODUÇÃO | 15 |
| 1.1 HEPATITE CRÔNICA C..... | 15 |
| 1.1.1 Aspectos gerais | 15 |
| 1.2 QUALIDADE DE VIDA | 16 |
| 1.2.1 Qualidade de vida relacionada à saúde | 17 |
| 1.2.2 Qualidade de vida relacionada à saúde e a hepatite crônica C | 18 |
| 1.3.1 Instrumentos para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde | 19 |
| 1.3.1.1 <i>Genéricos</i> | 19 |
| 1.3.1.2 <i>Específicos</i> | 21 |
| 1.3.2 Instrumentos para avaliação da fadiga | 21 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 23 |
| 3 OBJETIVOS | 24 |
| 3.1 PRIMÁRIOS | 24 |
| 3.2 SECUNDÁRIOS | 24 |
| 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS | 25 |
| 4.1 CASUÍSTICA..... | 25 |
| 4.2 DESENHO DO ESTUDO | 25 |
| 4.3 MÉTODOS | 26 |
| 4.3.1 Avaliação dos PROs | 28 |
| 4.3.1.1 Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde..... | 28 |
| 4.3.1.2 Avaliação da fadiga | 29 |
| 4.3.1.3 Avaliação do impacto do uso da ribavirina sobre os PROs..... | 29 |
| 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 29 |
| 5 RESULTADOS | 31 |
| 5.1 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE SEGUNDO O SF-36..... | 32 |
| 5.2 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE SEGUNDO O CLDQ. | 36 |
| 5.3 AVALIAÇÃO DA FADIGA UTILIZANDO O FACIT | 39 |
| 5.4 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA RIBAVIRINA SOBRE OS PROS | 42 |
| 5.4.1 Avaliação dos níveis plasmáticos de hemoglobina ao longo do tratamento no grupo com ribavirina e sem ribavirina. | 44 |
| 5.5 PREDITORES DE QVRS | 45 |

| | |
|---|------------|
| 6 DISCUSSÃO | 51 |
| 7 CONCLUSÕES | 55 |
| REFERÊNCIAS | 56 |
| APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido | 62 |
| APÊNDICE B – Dados sociodemográficos | 65 |
| ANEXO A – Parecer de aprovação do CEP | 66 |
| ANEXO B – Questionário SF-36 | 68 |
| ANEXO C - Cálculo dos escores do questionário de qualidade de vida – SF-36 | 72 |
| ANEXO D – QUESTIONÁRIO: Chronic Liver Disease Questionnaire - CLDQ | 77 |
| ANEXO E – Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale (FACIT) | 80 |
| ANEXO F – ARTIGO 1 | 83 |
| ANEXO G – ARTIGO 2 | 101 |

1.INTRODUÇÃO

1.1 HEPATITE CRÔNICA C

1.1.1 Aspectos gerais

As hepatites virais são uma das principais indicações de transplante hepático no mundo, com destaque para a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC), que afeta cerca de 71 milhões de pessoas em todo o mundo e ocasiona 400 mil óbitos todo ano, resultado de suas complicações como a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular (CHC) (WESTBROOK, GEOFFREY, 2014; WHO, 2018).

Atualmente, estima-se que cerca de 657 mil pessoas estejam cronicamente infectadas pelo VHC no Brasil (CENTER FOR DISEASE ANALYSIS, 2017). De acordo com o último Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde de 2018, entre 1999 a 2017, foram identificados e notificados, no Brasil, 331.855 casos de hepatite C. Na análise da distribuição dos casos por região, 63,2% ocorreram no Sudeste, 25,2% no Sul, 5,9% no Nordeste, 3,2% no Centro-Oeste e 2,5% no Norte (BRASIL, 2018).

O vírus da hepatite C pertence à família *Flaviridae* tendo sete genótipos e diversos subtipos (SIMMONDS et al., 2005). No mundo, o genótipo 1 é o mais prevalente, ocorrendo em 46% da população infectada. No continente Europeu, o genótipo 3 tem relação estreita com o modo de aquisição do VHC pelo uso de drogas intravenosas (MESSINA et al., 2015; GOWER et al., 2014). No Brasil, o genótipo mais prevalente é o 1, seguido pelo 3 (ARAÚJO et al., 2011). A identificação do genótipo é importante para a escolha do esquema terapêutico (BRASIL, 2018).

A transmissão do VHC ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado. A partir da década de 90, com a triagem sorológica dos potenciais doadores de sangue, 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 *et al.*, 2014). De forma geral, a transmissão sexual é pouco eficiente e ocorre, sobretudo, em indivíduos com múltiplos parceiros e práticas sexuais de risco. A transmissão vertical é infrequente, tendo maior risco em gestantes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (AKIYAMA *et al.*, 2019).

Na maioria dos casos, a infecção aguda pelo VHC é assintomática e evolui para cronicidade em até 70% dos casos. De forma lenta e insidiosa, o desenvolvimento de cirrose hepática ocorre em até 20% dos pacientes após 20 a 30 anos de infecção. Uma vez estabelecida a cirrose hepática, o risco anual de surgimento de carcinoma hepatocelular e descompensação hepática é em torno de 3% a 5% (WESTBROOK, GEOFFREY, 2014). A melhor forma de impedir o desenvolvimento das formas mais avançadas da doença é a eliminação definitiva do VHC (ALVIN *et al.*, 2011). A erradicação viral é associada a menor risco de mortalidade por causas associadas ao dano hepático, mas também por causas não hepáticas (MAUSS *et al.*, 2019).

No Brasil, desde 2017, o tratamento da hepatite crônica C passou a ser universal no sistema único de saúde (SUS), isto é, oferecido a todos os pacientes infectados independente do estágio da doença ou de qualquer outra característica adicional. A universalização do tratamento é fundamental para concretizar o ambicioso plano de eliminação da hepatite C no Brasil até 2030 (BRASIL, 2018). No Brasil, em 2013, foram incorporados no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) os primeiros agentes antivirais de ação direta (AAD) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Esses novos medicamentos são caracterizados por elevada eficácia, baixa incidência de eventos adversos e alto custo (SULKOWSKI *et al.*, 2014).

1.2 QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida (QV) tornou-se um conceito importante na pesquisa médica, social e psicológica. Embora o termo QV seja comumente empregado, muitas vezes não é claramente compreendido (VANLEERBERGHE *et al.*, 2017). 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, bem como múltiplos critérios para sua avaliação (CUMMINS, 1995).

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” (WHOQOL, 1995).

A QV é multidimensional (HORNER, BOLDY, 2008) e envolve dimensões físicas, psicológicas, sociais e funcionais (CUMMINS, 2005). Outros fatores como o ambiente, a espiritualidade, a religiosidade, as crenças pessoais e a autonomia também interferem e determinam a qualidade de vida (HAMBLETON, KEELING, MCKENZIE, 2008). Medidas objetivas como bem-estar material, indicadores socioeconômicos, mortalidade infantil, acesso à educação e aos serviços de saúde também caracterizam a sua pluralidade (BULLINGER, 2002; GALLOWAY, 2005; SCHALOCK, 2000).

1.2.1 Qualidade de vida relacionada à saúde

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é um subconjunto dos aspectos da qualidade de vida, com o domínio da saúde (ANES & FERREIRA, 2009). De acordo com a OMS, a saúde é uma dimensão da qualidade de vida. A OMS instituiu um conceito abrangente que define a saúde não apenas como a ausência de doença ou simplesmente desequilíbrio na saúde, mas sim o perfeito bem-estar físico, mental e social (WHO, 2001).

As medidas do bem-estar físico, mental e social dos pacientes são parâmetros subjetivos que têm representação na QVRS e que medem o impacto de uma determinada doença e do seu tratamento sobre o indivíduo (ORR, *et al.* 2014). Sendo assim, a avaliação da qualidade de vida começa a fazer parte da prática clínica, para mensurar fatores que interferem no bem-estar e na vida dos pacientes e constitui medida efetiva para a avaliação desses pacientes (ANES & FERREIRA, 2009).

Os profissionais de saúde, em qualquer área de atuação, necessitam avaliar a autopercepção de saúde, uma vez que estas avaliações podem nortear os sistemas econômicos, políticos e sociais e as tomadas de decisão no tratamento do paciente (LORENZI, *et al.* 2009,). Neste contexto, os profissionais da área da saúde, pesquisadores e políticos estão interessados 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 (GUTTELING, *et al.* 2007).

1.2.2 Qualidade de vida relacionada à saúde e a hepatite crônica C

O vírus da hepatite C não afeta exclusivamente o fígado e, portanto, pode ter efeitos sistêmicos e manifestações extra-hepáticas. Essas não se restringem apenas a sintomas físicos e são passíveis de comprometer aspectos psicossociais (FLORES-CHÁVEZ *et al.*, 2017). Juanbeltz *et al.* 2019, avaliaram 206 pacientes com e sem hepatite C e verificaram que pacientes com hepatite C apresentaram piores escores de QVRS e que sintomas de ansiedade e depressão foram quatro vezes mais incidentes nos pacientes infectados pelo VHC. A erradicação definitiva do vírus foi associada à redução desses sintomas e à melhora da QVRS (JUANBELTZ *et al.*, 2019).

A preocupação do paciente com relação à doença e à possibilidade de evolução para formas mais avançadas são apontados como os principais fatores responsáveis pela redução da QVRS (MINUK *et al.*, 2005; TEIXEIRA, 2005). A presença de comorbidades, sobretudo transtornos psiquiátricos e desordens somáticas, podem contribuir para a pior QVRS observada em portadores de hepatite crônica C (SPIEGEL *et al.*, 2005). Recentemente, tem sido demonstrada a presença do VHC no tecido cerebral, 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 (BARREIRA *et al.*, 2019). Durcan *et al.* (2019) avaliaram 44 pacientes antes e após o tratamento com AAD, e relataram que os transtornos psíquicos, depressão e ansiedade, apresentaram melhora em 28,5% (4/14) e 23,5% (4/17) dos indivíduos, respectivamente, após a erradicação do VHC (DURCAN, *et al.* 2019).

O comprometimento da QVRS em pacientes com hepatite crônica C afeta também a produtividade no trabalho (YOUNOSSI, KALLMAN, KINCAID 2007). Estudos demonstraram que há tanto o comprometimento da produtividade durante o trabalho e quanto perda de produtividade por afastamento da

atividade. (WESTBROOK, GEOFFREY, 2014). Younossi, *et al.* (2016) conduziram estudo com 2.190 pacientes com hepatite crônica C, e observaram em 23,7% (519 pacientes) comprometimento significativo na capacidade produtiva durante o trabalho. De acordo com esse estudo, o comprometimento dos aspectos físicos, a presença de depressão e ansiedade além da fadiga são os fatores que possivelmente justificam a redução da produtividade (YOUNOSSI, *et al.* 2016a).

Em pacientes com hepatite crônica C, muitos estudos analisaram a QVRS por meio dos autorrelatos dos pacientes (PROs –*Patient-Reported Outcomes*). Os PROs estimam a experiência dos pacientes diante da doença e de seus tratamentos e fornecem uma análise global do impacto da doença e do seu tratamento sobre a ótica do próprio paciente. (YOUNOSSI *et al.*, 2016c).

Existem diferentes ferramentas para a mensuração dos PROs. Nos estudos que envolvem pacientes com hepatite C, questionários para avaliação da qualidade de vida, fadiga, ansiedade e depressão, insônia, função cognitiva e produtividade no trabalho são os mais comumente utilizados (KLEINMAN, *et al.*, 2012). Em pacientes com hepatite crônica C, Younossi, *et al.* (2019) avaliaram os PROs (QVRS) através do questionário SF-36, que avalia os seguintes domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Foram incluídos 4234 pacientes com resposta virológica sustentada (RVS) e 242 sem RVS. Os pacientes que obtiveram RVS apresentaram melhora significativa em todos os escores analisados em comparação aos níveis basais. Por outro lado, pacientes que não alcançaram RVS apresentaram piora nos domínios avaliados pelo SF-36. (YOUNOSSI, 2019).

1.3.1 Instrumentos para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde

1.3.1.1 Genéricos

A QVRS é definida sucintamente como um conceito multidimensional amplo que inclui medidas de PROs de saúde física, mental e o bem-estar-social (WARE, KOSINSKI, 2001). Os questionários genéricos incluem domínios de

qualidade de vida que se aplicam igualmente para várias populações de pacientes. A vantagem deste tipo de 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 (MARTIN *et al.*, 2009).

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.

Entre os diversos questionários para análise da QVRS, destaca-se o SF-36 que é um instrumento genérico multidimensional desenvolvido no final dos anos 80 nos Estados Unidos da América (PIMENTA *et al.*, 2008). Nesse instrumento, as perguntas são dirigidas ao paciente pelo entrevistador, que resulta em notas numéricas, aplicadas a um escore. É constituído por 36 itens agrupados em oito domínios: capacidade física (CF), limitações por aspectos físicos (LAF), dor, estado geral de saúde (EGS), vitalidade (VIT), aspectos sociais (AS), limitações por aspectos emocionais (LAE) 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). O indivíduo recebe um escore em cada domínio, que varia de 0 a 100, sendo 0 o pior escore e 100 o melhor (PIMENTA *et al.*, 2008; CICONELLI *et al.*, 1999).

O SF-36 foi traduzido e validado na população brasileira (CANTARELLI *et al.*, 1999). Vários estudos já foram conduzidos no Brasil, empregando essa ferramenta, com o objetivo de avaliar a qualidade de vida de pacientes e indivíduos saudáveis (CLOUET *et al.*, 2001; PIMENTA *et al.*, 2008). Entre as escalas genéricas, a do SF-36 é reconhecida como padrão-ouro para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (ALMEIDA, 2010).

1.3.1.2 Específicos

Os instrumentos específicos avaliam indivíduos com condição ou doenças específicas e têm o potencial de serem mais sensíveis às variações que ocorrem em decorrência dessa doença em questão. Esses instrumentos podem ser aplicados para comparar diferentes tratamentos em uma população de pacientes com uma doença específica (PALMER, KARIN, WILLIAM, 2019). Com relação às doenças hepáticas, existem alguns questionários específicos para a avaliação da qualidade de vida, tais como: 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 *et al.*, 2000; GUTTELING *et al.*, 2007; UNAL *et al.*, 2001).

O *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ) é um questionário curto e de fácil aplicação (GUTTELING *et al.*, 2007). É constituído por 29 questões de múltipla escolha distribuídas em seis domínios (sintomas abdominais, fadiga, sintomas sistêmicos, atividade, função emocional e preocupação) e cada questão apresenta sete níveis de resposta: de 0 (todo tempo) a 6 (nunca). Este questionário apresenta um escore por domínio, tem caráter multidimensional e avalia a percepção geral da qualidade de vida e dá destaque aos sintomas que resultam da doença hepática (MUCCI *et al.*, 2010). No Brasil, o CLDQ foi traduzido e validado para as condições socioeconômicas e culturais de nossa população com base em estudo que incluiu 50 pacientes não cirróticos, 50 cirróticos Child A, 50 Child B e 50 Child C (MUCCI *et al.*, 2010; MUCCI *et al.*, 2013).

1.3.2 Instrumentos para avaliação da fadiga

A fadiga é uma das principais queixas de pacientes com hepatite crônica C, afetando entre 50 a 80% desses pacientes (SWAIN *et al.*, 2004). A fadiga está associada à depressão e limita significativamente o desempenho no trabalho e compromete a qualidade de vida, especialmente nas suas dimensões físicas e relações sociais (MIRANDA-PETTERSEN, *et al.* 2015).

Um dos questionários mais utilizados para avaliação da fadiga é o Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) que agrega aspectos genéricos e específicos e compreende cinco domínios: bem-estar físico, emocional, social e funcional e uma subescala de fadiga que pontua de 0 a 160 (WEBSTER *et al.*, 1999). Younossi, *et al* (2014) conduziram um estudo que incluiu 497 pacientes com hepatite crônica C no qual relataram que 54% dos pacientes apresentavam sintomas de fadiga antes do início do tratamento e que após o tratamento do VHC a frequência de fadiga diminuiu de modo significativo (YOUNOSSI *et al.*, 2014a).

2 JUSTIFICATIVA

Novos esquemas terapêuticos baseados nos AADs mudaram o panorama do tratamento da hepatite C. Já é bem estabelecido que o tratamento baseado no uso do Interferon (IFN) e da ribavirina (RBV) diminui significativamente a QVRS dos pacientes o que compromete a adesão e conseqüentemente aumenta a chance de falha terapêutica (YOUNOSSI *et al.*, 2016b; GEDDAWY *et al.*, 2017, YOUNOSSI *et al.*, 2019).

Ensaio clínico randomizado já demonstraram que o tratamento com os AADs e a terapia livre de interferon, tem maior eficácia, menor duração e um ótimo perfil de tolerância e segurança quando comparado com as terapias anteriores (EASL, 2015; YOUNOSSI *et al.*, 2014a; YOUNOSSI *et al.*, 2016b; GEDDAWY *et al.*, 2017, YOUNOSSI *et al.*, 2019). No entanto, no cotidiano da prática clínica, há poucos dados sobre o efeito dos novos esquemas terapêuticos sobre a QVRS, uma vez que boa parte das evidências mais atuais vem de ensaios clínicos cujo perfil de pacientes incluídos pode não representar a realidade. Nesse sentido, acreditamos que a análise da QVRS de pacientes tratados no sistema público de saúde, é necessária para avaliar o impacto dessas novas terapias no bem-estar global desses pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 PRIMÁRIOS

Em portadores de hepatite crônica C submetidos à terapia antiviral com os agentes antivirais de ação direta que obtiveram a resposta virológica sustentada, investigar o impacto sobre:

- a. Qualidade de vida relacionada a saúde;
- b. Fadiga.

3.2 SECUNDÁRIOS

1. Avaliar os fatores preditivos de qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite crônica C tratados com os AAD.
2. Avaliar o impacto do tratamento com ribavirina associado aos AAD sobre a qualidade de vida relacionada à saúde e fadiga em pacientes portadores de hepatite C tratado.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

O 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: 55880516.0.0000.5133 (Anexo A). Todos os pacientes incluídos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). Esta pesquisa representa risco mínimo de pesquisa com seres humanos.

4.1 CASUÍSTICA

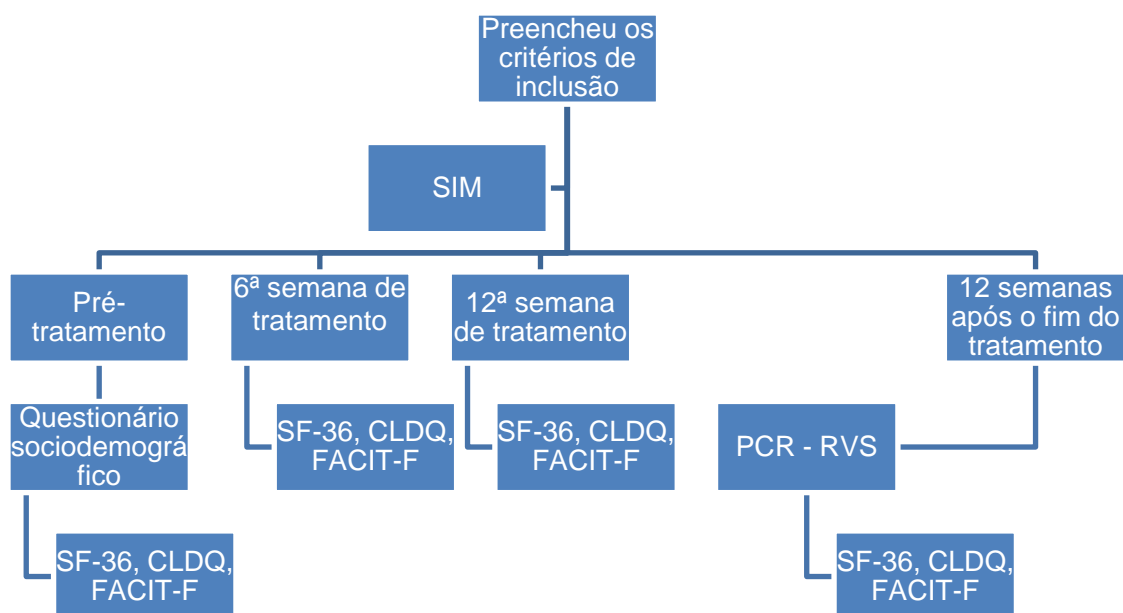
Foram incluídos pacientes com idade entre 18 a 75 anos com diagnóstico de hepatite crônica C estabelecido pela presença no soro do ácido ribonucleico (RNA) do VHC realizado por técnica de *polimerase chain reaction - real time* (PCR-RT) que tiveram indicação de terapia antiviral de acordo com as recomendações do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C do Ministério da Saúde do Brasil de 2015.

Os medicamentos foram oferecidos pelo SUS após a requisição específica no ambulatório do CRHV- HC Foram incluídos pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de hepatite crônica C, tratados ou não previamente, cirróticos e não cirróticos e coinfectados pelo HIV. Não foram incluídos pacientes que não obtiveram RVS.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo clínico, prospectivo e observacional com inclusão consecutiva de pacientes, realizado no período de abril de 2016 a fevereiro de 2018. As entrevistas com os pacientes foram realizadas por uma única pesquisadora (Raíssa Neves Fagundes Lima) antes da consulta clínica. Trata-se de um estudo duplo-cego, no qual o paciente e o pesquisador no momento da entrevista não tinham conhecimento sobre os resultados dos exames laboratoriais e clínicos do paciente (Figura 1).

Figura 1. Desenho do estudo

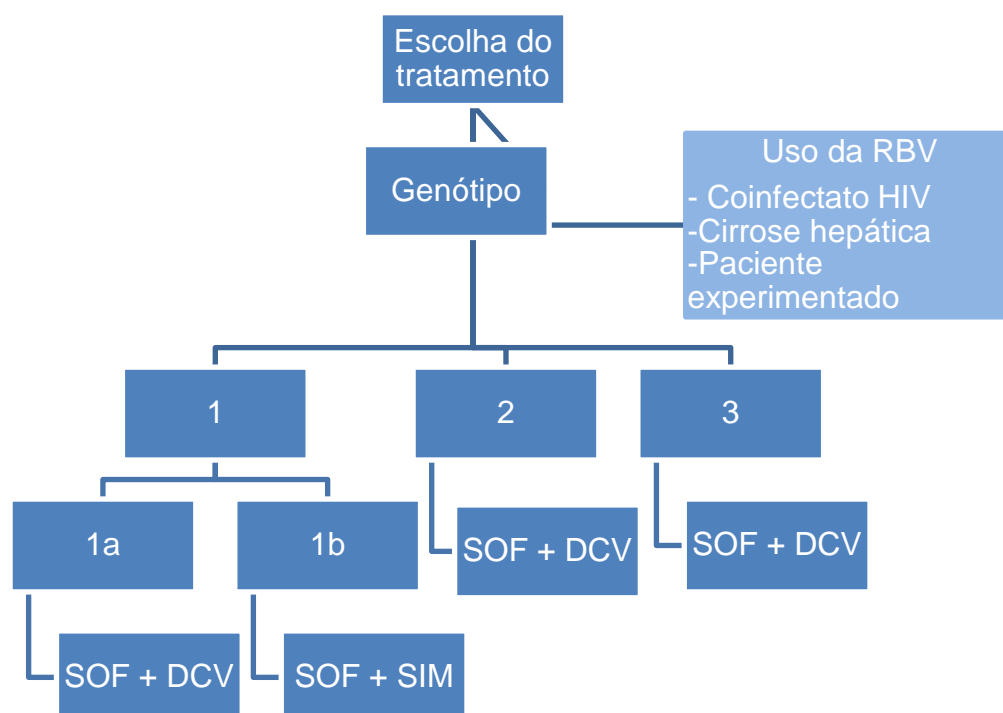


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.3 MÉTODOS

Os pacientes incluídos na pesquisa foram tratados de acordo com as recomendações do PCDT para hepatite C do Ministério da Saúde do Brasil de 2015. Os esquemas terapêuticos para hepatite crônica C foram compostos por associações de medicamentos que incluíam: sofosbuvir (SOF) comprimidos de 400 mg - 400 mg/dia (oral); daclatasvir (DCV) comprimidos de 60 mg - 60 mg/dia (oral) ou simeprevir (SIM) comprimidos de 150 mg - 150 mg/dia (oral); associados ou não à ribavirina (RBV) comprimidos de 250 mg - 11 mg/kg/dia (oral) ou 1g (pacientes com menos de 75kg) e 1,25g (pacientes com mais de 75 kg). A inclusão da ribavirina foi por escolha do médico assistente (Figura 2). O seguimento clínico foi realizado de acordo com a rotina do CRHV-HU. Foi considerada RVS a negatificação da carga viral do VHC 12 semanas após o fim do tratamento.

Figura 2. Escolha do tratamento segundo o PCDT de 2015.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor. RBV, ribavirina; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir.

Na inclusão, foram registrados os dados sociodemográficos: sexo, idade, raça, estado civil, atividade laborativa, nível de escolaridade, modo de aquisição do VHC, presença de coinfeção, comorbidades (hipertensão, diabetes mellitus cirrose), experimentado ou não a tratamento prévio sem sucesso terapêutico. O grau de fibrose hepática e atividade inflamatória foram definidos pelo médico de acordo com a classificação de METAVIR, cujo estágio 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 grau de inflamação varia de 0 a 3 (0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, severo) (DAVIS *et al.*, 2010). Os pacientes foram considerados cirróticos por meio de critérios clínicos (sinais de descompensação hepática), laboratoriais e/ou imageológicos ou por elastografia hepática (kPa > 12.5) quando disponível. O grau de disfunção hepática foi classificado de acordo com os escores Child-Pugh e MELD. Os seguintes exames foram realizados: carga viral basal, genótipo viral, hemoglobina, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Foram registrados na inclusão e de acordo com o julgamento médico nas visitas posteriores (APÊNDICE B).

4.3.1 Avaliação dos PROs

Todos os pacientes incluídos na pesquisa foram entrevistados pela mesma pesquisadora (Raíssa Neves Fagundes) antes da consulta médica. Os pacientes responderam aos instrumentos de autoavaliação PROs validados previamente no Brasil: Short Form 36 (SF-36), Chronic Liver Diseases Questionnaire (CLDQ), e Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F). Os três questionários foram aplicados em linguagem nativa (português) em 4 momentos: antes de iniciar o tratamento (pré-tratamento), nas semanas 6 e 12 de tratamento e 12 semanas após o fim do tratamento.

4.3.1.1 Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde

Para avaliação da QVRS foram utilizados instrumentos de autoavaliação de qualidade de vida: SF-36 (genérico) e CLDQ (específico). 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 *et al.*, 2008). Foi calculado os escores dos componentes físicos (CFR) e mentais resumidos (CMR). Os escores dos domínios foram calculados de acordo com o padrão de referência (Anexo C)

Foi utilizado o questionário específico para doença hepática, o 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. Os escores calculados para cada faixa de domínio variam de 1 a 7, sendo 1 o pior e 7 o melhor. Escores mais altos indicam frequência mínima de sintomas e, conseqüentemente, melhor QVRS. O escore de cada domínio foi calculado a partir da soma das respostas e dividido pelo

número de questões compreendidas, ou seja, foi feita média das pontuações dos itens de cada domínio. E o escore total também foi obtido pela média das pontuações dos seis domínios dividido por 6 (Anexo D) (MUCCI *et al.*, 2010).

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

4.3.1.2 Avaliação da fadiga

Para avaliação da fadiga foi utilizada a escala de fadiga FACIT-F que consiste em um questionário que inclui o total de 40 itens, sendo 27 para avaliação da qualidade de vida global e 13 itens específicos sobre fadiga. Os escores contemplam cinco domínios: bem-estar físico (0-28 pontos), bem-estar social/familiar (0-28 pontos), bem-estar emocional (0-24 pontos), bem-estar funcional (0-28 pontos) e fadiga (0-52 pontos). O conjunto dos cinco domínios resulta no escore total do FACIT-F, que varia entre 0-160 (Webster *et al.*, 1999) Escores mais altos indicam frequência mínima de sintomas (Anexo E).

4.3.1.3 Avaliação do impacto do uso da ribavirina sobre os PROs.

Para avaliar o impacto da RBV sobre os PROs, os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes tratados com e sem RBV. Todos os PROs foram comparados entre os dois grupos no pré-tratamento, nas semanas 6 e 12 de tratamento e 12 semanas após o fim do tratamento.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL). Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar normalidade de todos os dados. Variáveis não paramétricas foram expressas como mediana e aquelas com distribuição normal como média \pm desvio padrão (DP). Para verificar o impacto da terapia antiviral sobre os PROs os escores mensurados foram comparados antes do tratamento, na semana 6 e 12 de tratamento, e 12

semanas após o fim do tratamento utilizando o teste de ANOVA de medidas repetidas, e o teste de post hoc de Sidak, para verificar a diferença entre as semanas, no qual o nível de significância estabelecido foi o valor de $p < 0,05$. Para avaliar o efeito do tratamento nos escores dos PROs, também foi calculado a diferença da média dos escores da 6^o semana de tratamento, 12^o semana de tratamento e 12 semanas após o fim do tratamento com os escores do baseline e essas foram comparadas utilizando Teste de *t* de *Student*.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo com RBV e grupo sem RBV. Os escores dos PROs foram comparados desses dois grupos nos 4 momentos: pré-tratamento, semana 6 e 12 de tratamento e 12 semanas após o fim do tratamento utilizando o teste de *t* de *Student*, valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Os níveis séricos de hemoglobina dos dois grupos foram comparados no pré-tratamento, nas semanas 6 e 12 de tratamento e 12 semanas após o fim da terapia através do Teste de *t* de *Student*, valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Para identificar os fatores associados de modo independente à QVRS no pré-tratamento, durante o tratamento e após 12 semanas de tratamento foi utilizado modelo de regressão linear múltipla, com seus coeficientes β e intervalo de confiança de 95%. Foram incluídas na análise as seguintes variáveis: idade, sexo, exposição prévia ao tratamento, uso de RBV, presença de cirrose, coinfeção pelo HIV, diabetes mellitus e hipertensão. Preditores com valores de $p < 0,05$ foram considerados potencialmente significativos.

5 RESULTADOS

Foram selecionados 113 pacientes, dos quais 105 (92.92%) apresentaram RVS e foram incluídos no estudo. A amostra foi constituída por 57 (52.29%) homens e a média de idade do grupo foi de 58.69 ± 9.88 anos. SOF/DCV com ou sem ribavirina foi o esquema utilizado por 63 (60%) pacientes e 42 (40%) receberam SOF/SIM com ou sem ribavirina. Houve predomínio do genótipo 1 (80%), 60% dos pacientes foram não experimentados e em 44% da amostra o diagnóstico de cirrose hepática foi estabelecido. As principais características clínicas, demográficas e laboratoriais estão demonstradas na Tabela I.

Tabela I – Características clínicas, socio e demográficos dos pacientes no pré-tratamento.

| Parâmetros | Média ± DP | Frequência absoluta | Frequência relativa % |
|---------------------------|-------------------|----------------------------|------------------------------|
| Gênero (F/M) | | 48 / 57 | 47.71% / 52.29% |
| Idade (anos) | 58.69± 9.88 | | |
| Genótipo 1/2/3 | | 84 / 1 / 20 | 80% / 0,95% / 19,5% |
| Não experimentado | | 64 | 60.95% |
| HIV positivo | | 16 | 15.24% |
| Cirrose hepática | | 46 | 43.81% |
| DM2 | | 13 | 12.38% |
| Hipertensão | | | |
| SOF/SIM | | 31 | 29.52% |
| SOF/DCV | | 26 | 24.76% |
| Uso RBV | | 48 | 45.71% |
| ALT (U/L) | 85.41±65.27 | | |
| AST (U/L) | 87.66±57.98 | | |
| Hemoglobina (g/dL) | 14,01±1,86 | | |

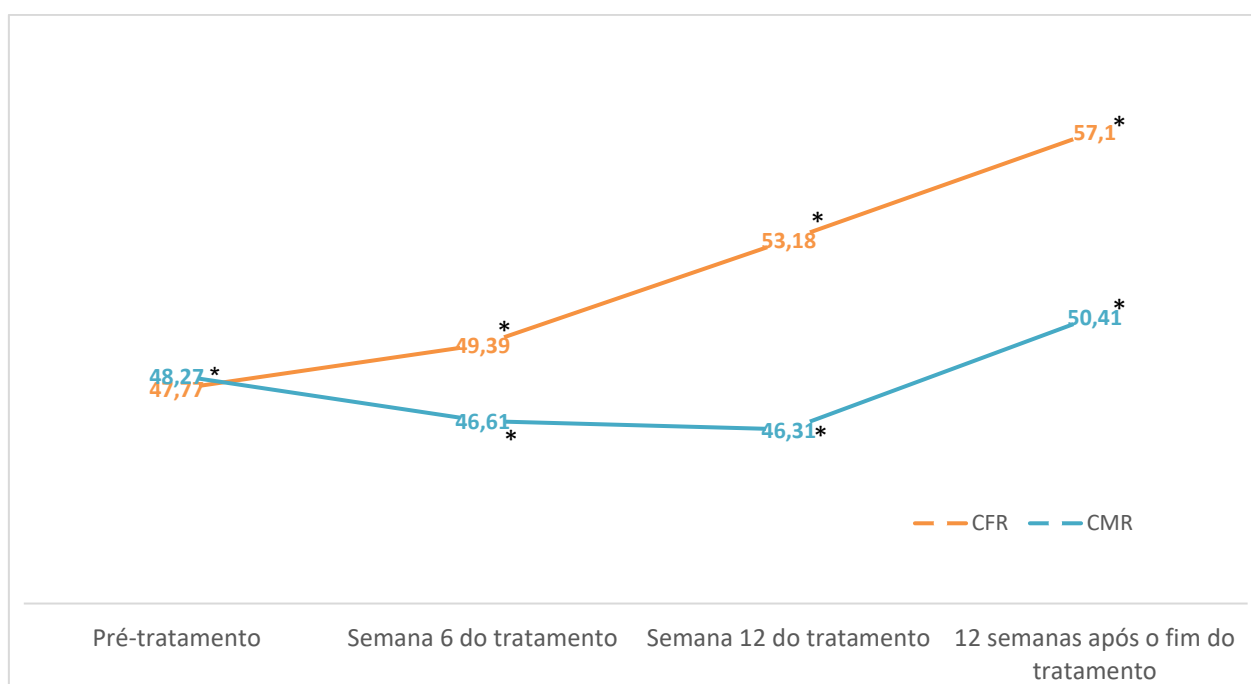
Frequência absoluta. Frequência relativa. Média ± desvio padrão. N = 105. F, feminino; M, masculino; HIV, vírus da imunodeficiência humana; DM2, diabetes

mellitus tipo 2; SOF, sofosbuvir; SIM, simeprevir; DCV, daclatasvir; RBV, ribavirina; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase.

5.1 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE SEGUNDO O SF-36

O CFR ($p < 0,001$) e o CMR ($p = 0,04$) melhoraram de forma significativa. O CFR foi significativamente melhor na 12ª semana de tratamento ($p < 0,001$) tendo permanecido melhor 12 semanas após o fim da terapia ($p < 0,001$). Em relação ao CMR, os escores observados na 12ª semana após o fim do tratamento foi significativamente melhor quando comparado àqueles observados no pré-tratamento, nas semanas 6 e 12 de tratamento ($p < 0,001$) (Gráfico 1). A média dos escores de todos os PROs estão demonstrados na Tabela II.

Gráfico 1. Análise do resumo físico e mental antes, durante e após tratamento.



Análise por ANOVA de medidas repetidas, * $p < 0,05$. N=105. CFR, Componente Físico Resumido; CMR, Componente Mental Resumido.

Tabela II. PROs antes, durante e após o fim do tratamento da hepatite C

| Instrumento/ Dominio | Pré- tratamento | Semana 6 de tratamento | Semana 12 de tratamento | 12 semanas após o fim do tratamento | Valor p |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|--|--|----------------|
| SF-36 | | | | | |
| Capacidade Física* | 77.89 | 75.84 | 81.28 | 84.78 | <0.001 |
| Limitação por aspecto físico * | 71.68 | 68.76 | 86.85 | 95.43 | <0.001 |
| Dor* | 83.13 | 79.38 | 85.61 | 83.94 | <0.001 |
| Estado geral de saúde* | 60.23 | 59.19 | 65.54 | 75.95 | <0.001 |
| Vitalidade* | 66.77 | 69.38 | 75.06 | 84.09 | <0.001 |
| Aspectos sociais* | 78.62 | 79.9 | 81.13 | 89.47 | <0.001 |
| Limitação por aspect emocional | 81.19 | 82.56 | 80.78 | 88.77 | >0.05 |
| Saúde mental* | 48.05 | 67.34 | 69.62 | 79.19 | <0.001 |
| Componente físico resumido* | 47.77 | 49.39 | 53.18 | 57.10 | <0.001 |
| Componente mental resumido* | 48.27 | 46.61 | 46.31 | 50.41 | =0.04 |
| CLDQ | | | | | |
| Sintomas abdominais* | 6.17 | 6.12 | 6.47 | 6.48 | =0.02 |
| Fadiga* | 5.86 | 5.68 | 6.10 | 6.81 | <0.001 |
| Sintomas sistêmicos* | 5.88 | 5.87 | 6.29 | 6.55 | <0.001 |
| Atividade* | 6.24 | 6.15 | 6.45 | 6.84 | <0.001 |

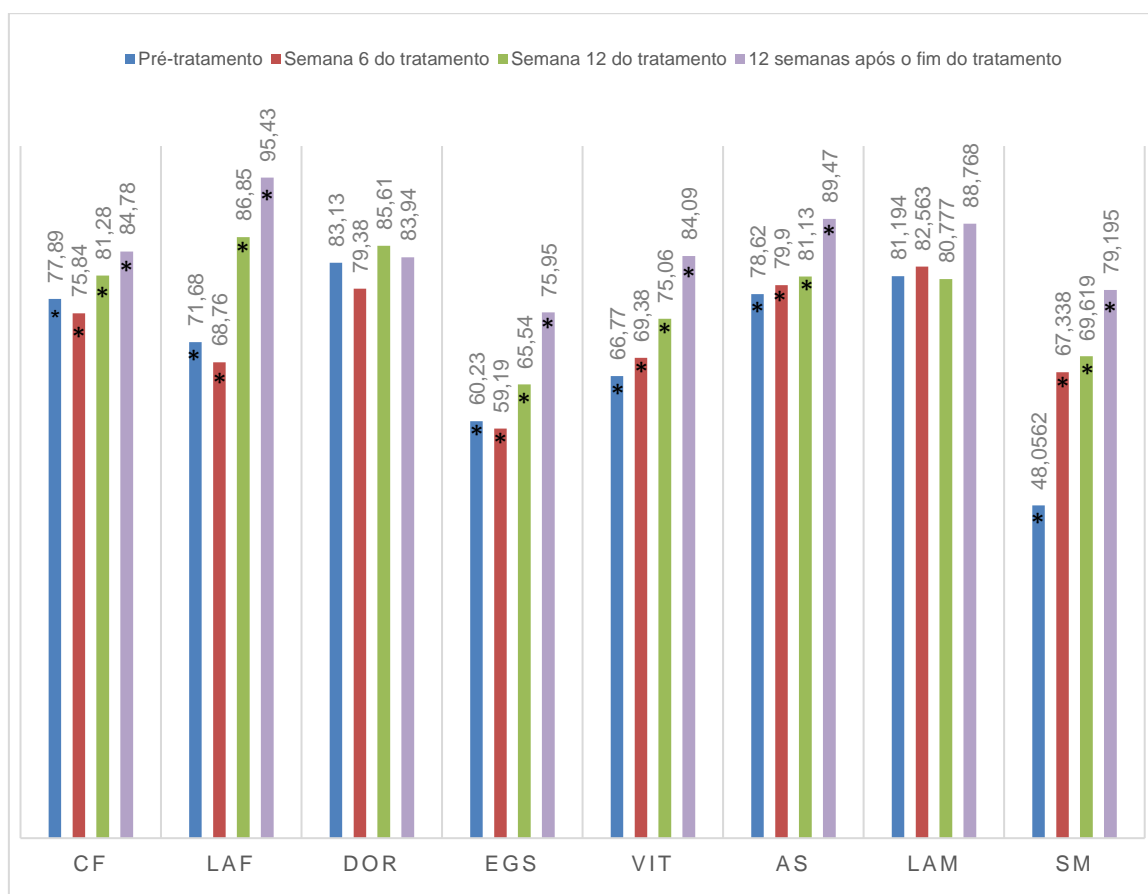
| | | | | | |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Função emocional | 5.52 | 5.60 | 5.66 | 5.88 | >0.05 |
| Preocupação* | 6.39 | 6.54 | 6.71 | 6.83 | <0.001 |
| Total – CLDQ* | 5.99 | 6.03 | 6.34 | 6.63 | <0.001 |
| FACIT-F | | | | | |
| Total FACIT-F* | 43.32 | 43.12 | 45.23 | 49.69 | <0.001 |
| Fadiga* | 126.84 | 123.28 | 133.25 | 148.84 | <0.001 |
| Bem-estar físico* | 24.04 | 22.32 | 26.21 | 26.29 | =0.023 |
| Bem-estar social* | 22.62 | 20.06 | 21.58 | 24.27 | <0.001 |
| Bem-estar emocional* | 17.06 | 19.97 | 19.67 | 21.89 | <0.001 |
| Bem-estar funcional* | 19.55 | 18.59 | 21.51 | 22.24 | <0.001 |

Análise por ANOVA de medidas repetidas e comparação entre as semanas por post hoc de SIDAK, * $p < 0,05$. N=105.

Houve melhora dos PROs durante o tratamento e 12 semanas após o fim do tratamento em 6 dos 8 domínios: capacidade física ($p < 0,001$), limitações por aspectos físicos ($p < 0,001$), estado geral de saúde ($p < 0,001$), vitalidade ($p < 0,001$), aspectos sociais ($p < 0,001$) e saúde mental ($p < 0,001$). A capacidade física e limitações por aspectos físicos apresentaram melhores escores 12 semanas após o fim do tratamento em relação ao pré-tratamento ($p < 0,001$), semana 6 ($p < 0,001$) e 12 ($p < 0,001$) de tratamento. O estado geral de saúde apresentou melhora nos escores com 12 semanas de tratamento ($p < 0,001$) e 12 semanas após o fim do tratamento ($p < 0,001$). A vitalidade teve melhora significativa com 12 semanas após o fim do tratamento em relação ao pré-tratamento ($p < 0,001$), a semana 6 ($p < 0,001$) e 12 de tratamento ($p < 0,001$), mas não teve melhora significativa com 6 semanas de tratamento ($p > 0,05$) em relação ao pré-

tratamento. O domínio aspectos sociais, apenas, não apresentou diferença significativa entre a semana 6 e 12 semanas de tratamento ($p>0,05$), porém quando comparado todas as semanas avaliadas com o pré-tratamento houve melhora dos escores ($p<0,001$) (Gráfico 2).

Gráfico 2. Avaliação dos domínios do SF-36 antes, durante e após o tratamento.

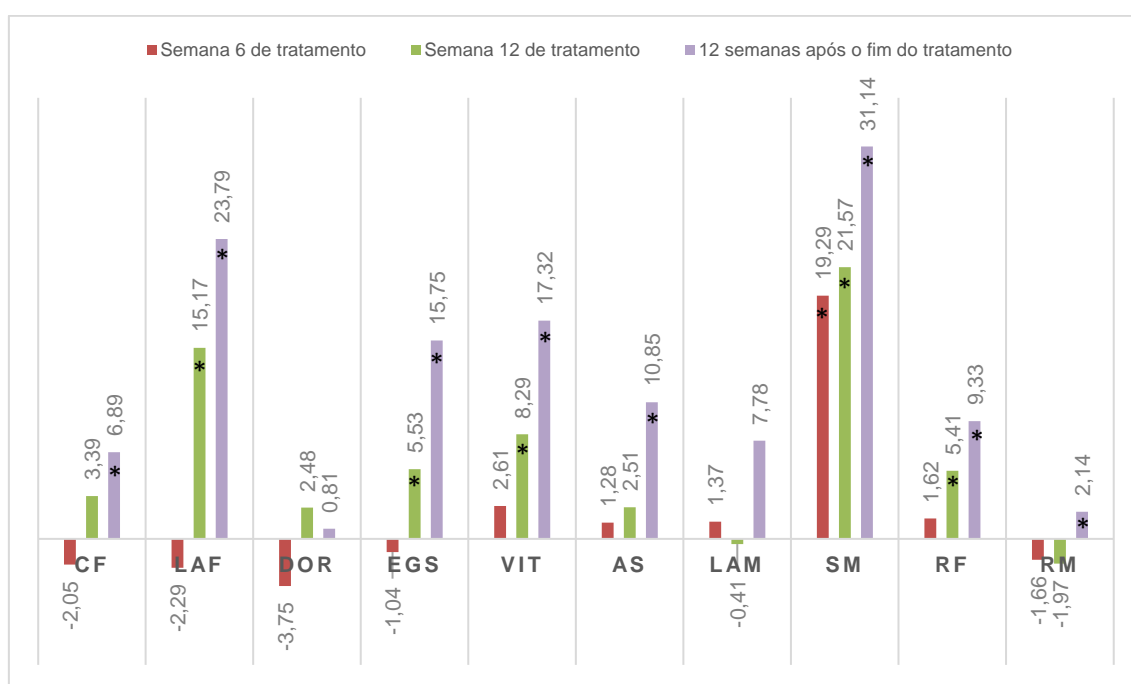


Análise por ANOVA de medidas repetidas e comparação entre as semanas por post hoc de SIDAK, $*p<0,05$. N=105. CF, capacidade física; LAF limitações por aspectos físicos; EGS, estado geral de saúde; VIT, vitalidade; AS, aspectos sociais; LAM, limitações por aspectos emocionais; SM, saúde mental.

Doze semanas após o término do tratamento, o CFR e o CMR apresentaram incremento de 19% (+9,33, $p<0,001$; $r=0,42$) e 4% (+2,14, $p=0,04$; $r=0,16$) quando comparados com os valores obtidos no pré-tratamento, respectivamente. Em relação aos domínios, a capacidade física teve aumento de 8,85%(+6,89, $p<0,001$; $r=0,38$), as limitações por aspectos físicos 33,19%(+23,75, $p<0,001$; $r=0,43$), dor 0,9%(+0,81, $p<0,001$; $r=0,38$), estado

geral de saúde 26,09%(+15,75, $p<0,001$; $r=0,5$), vitalidades 25,97%(+17,32, $p<0,001$; $r=0,4$), aspectos sociais 13,80%(+10,85, $p<0,001$; $r=0,24$), limitações por aspectos emocionais 9,33%(+7,58, $p<0,001$; $r=0,11$) e saúde mental 64,80% (+31,14, $p<0,001$; $r=0,61$) quando comparados os escores de 12 semanas após o fim do tratamento com os escores no pré-tratamento, indicando melhora nos domínios do SF-36 em relação aos escores do pré-tratamento. (Gráfico 3).

Gráfico 3. Diferença das médias dos escores em relação ao pré-tratamento do SF-36.



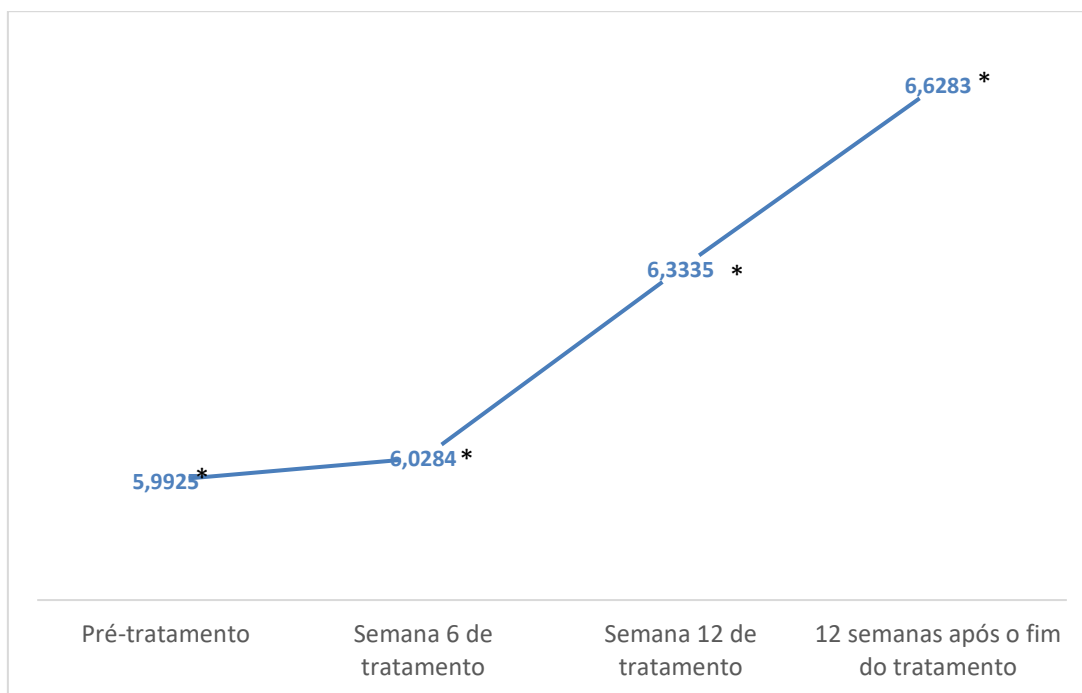
Análise de Teste de t para comparação das médias da semana 6 de tratamento, semana 12 de tratamento e 12 semanas após o fim do tratamento em relação aos os escores do pré-tratamento, * $p<0,05$. N=105. CF, capacidade física; LAF limitações por aspectos físicos; EGS, estado geral de saúde; VIT, vitalidade; AS, aspectos sociais; LAM, limitações por aspectos emocionais; SM, saúde mental; RF, resumo físico; RM, resumo mental.

5.2 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE SEGUNDO O CLDQ.

De acordo com o CLDQ, foi observado aumento significativo nos PROs após a instituição da terapia. O domínio total (média dos seis domínios) apresentou melhora progressiva a partir da semana 12 de tratamento ($p<0,001$).

Os escores obtidos 12 semanas após o fim do tratamento foram significativamente melhores quando comparados ao pré-tratamento, semana 6 e 12 de tratamento ($p < 0,001$) (Gráficos 4 e 5). Como demonstrado na tabela 2.

Gráfico 4. Análise do domínio total do questionário CLDQ antes, durante e após o tratamento.



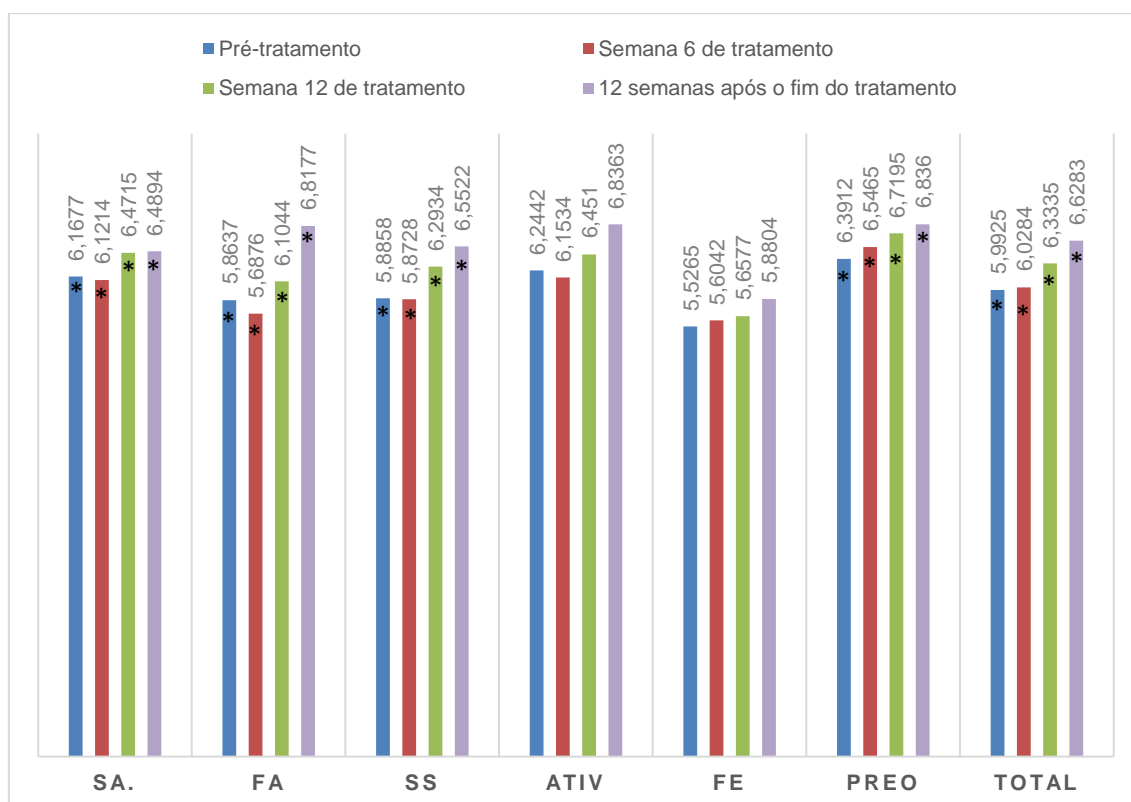
Análise por ANOVA de medidas repetidas, * $p < 0,00$. N=105.

Entre os 6 domínios avaliados, 5 apresentaram aumento estatisticamente significativo: sintomas abdominais ($p=0,02$), fadiga ($p < 0,001$), sintomas sistêmicos ($p < 0,001$), atividade ($p < 0,001$) e preocupação ($p < 0,001$). A função emocional não apresentou diferença significativa ($p > 0,05$).

O domínio sintomas abdominais foi significativamente melhor 12 semanas após o fim do tratamento quando comparado ao pré-tratamento ($p=0,003$) e 6ª semana de terapia ($p=0,002$). A fadiga melhorou de modo significativo após 12 semanas de tratamento em relação a todos os momentos analisados ($p < 0,00$). Os domínios sintomas sistêmicos e atividade não apresentaram melhora significativa na semana 6 quando comparado ao pré-tratamento ($p > 0,05$), porém os escores observados 12 semanas após o fim do tratamento foram significativamente melhores em relação ao pré-tratamento ($p < 0,001$), semana 6

($p < 0,001$) e 12 de tratamento ($p < 0,001$). O domínio preocupação melhorou 12 semanas após o fim do tratamento quando comparado ao pré-tratamento ($p < 0,001$) e 6ª semana de tratamento ($p < 0,001$) (Gráfico 5).

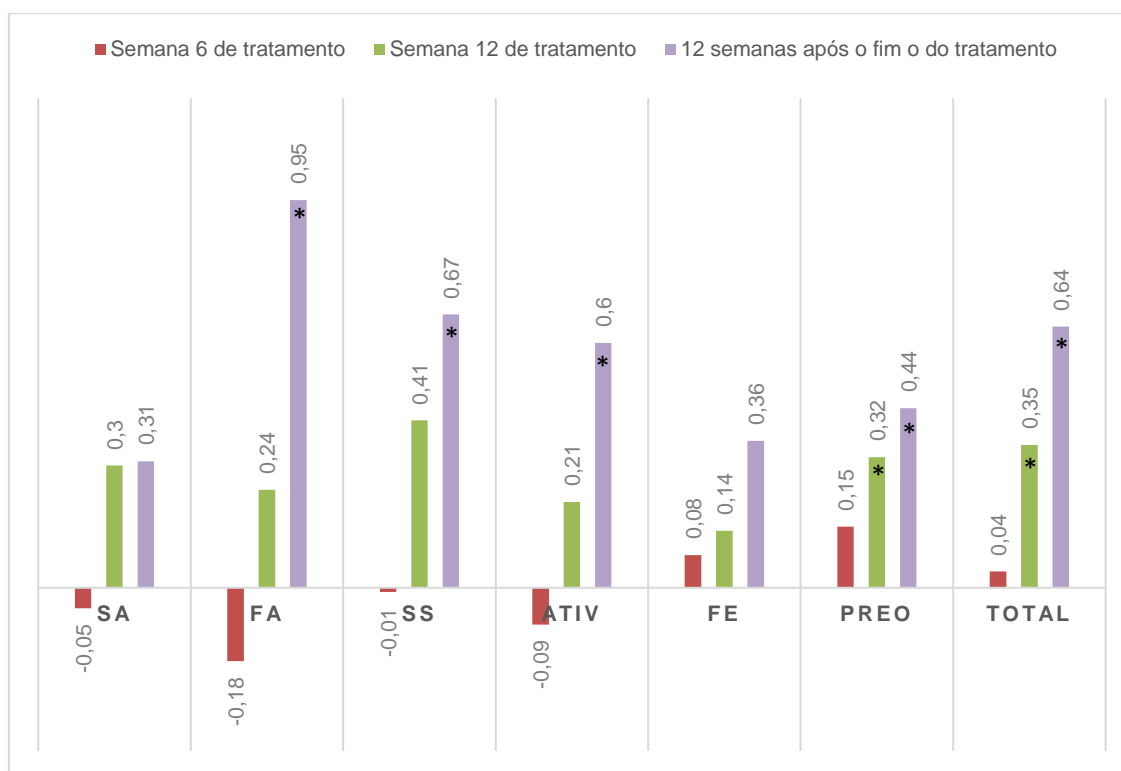
Gráfico 5. Avaliação dos domínios do questionário CLDQ antes, durante e após o tratamento.



Análise por ANOVA de medidas repetidas e comparação entre as semanas por post hoc de SIDAK, * $p < 0,05$. N=105. SA, sintomas abdominais; FA, fadiga; SS, sintomas sistêmicos; ATIV, atividade; FE, função emocional; PREO, preocupação.

Com relação à média da diferença dos escores em relação ao pré-tratamento o domínio total apresentou aumento de 10.52% (+0.63, $p < 0,000$, $r = 0,43$) na 12ª semana após o término do tratamento (Tabela 2). Dentre os domínios do CLDQ, quatro apresentaram melhora significativa 12 semanas após o fim do tratamento com relação ao pré-tratamento: fadiga (+0.95, $p < 0,000$, $r = 0,43$), sintomas sistêmicos (+0.67, $p < 0,000$, $r = 0,38$), atividade (+0.6, $p < 0,000$, $r = 0,53$) e preocupação (+0.44, $p < 0,000$, $r = 0,36$) (Gráfico 6).

Gráfico 6. Diferença das médias dos escores em relação ao pré-tratamento do CLDQ.

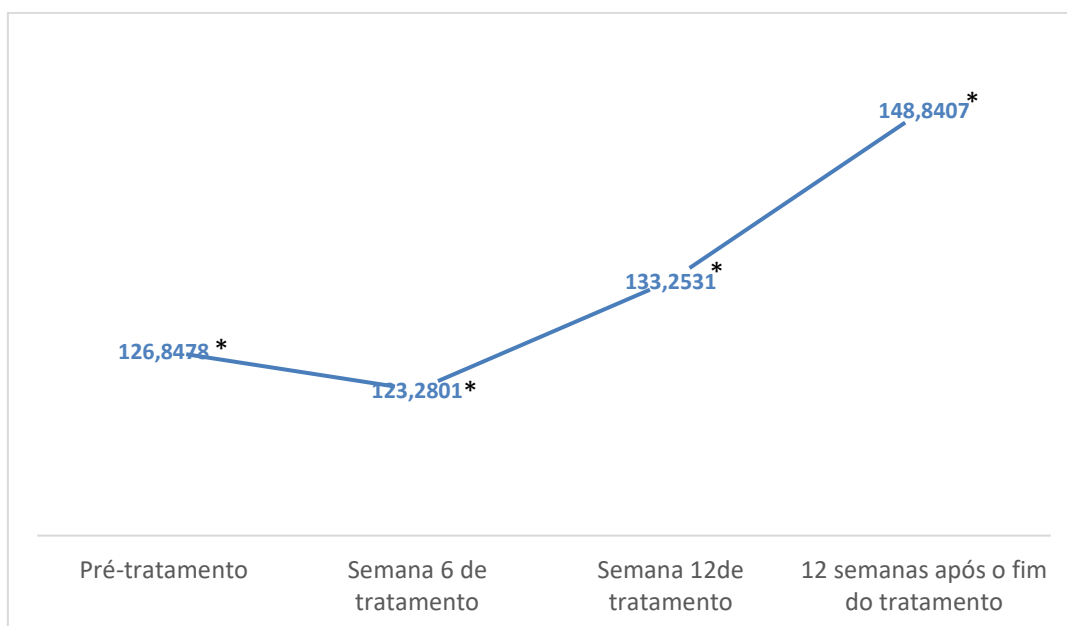


Análise de Teste de t para comparação das médias da semana 6 de tratamento, semana 12 de tratamento e 12 semanas após o fim do tratamento em relação aos os escores do pré-tratamento, * $p < 0,05$. $N = 105$. SA, sintomas abdominais; FA, fadiga; SS, sintomas sistêmicos; ATIV, atividade; FE, função emocional; PREO, preocupação.

5.3 AVALIAÇÃO DA FADIGA UTILIZANDO O FACIT

Com relação aos escores obtidos pelo FACIT-F, observou-se melhora significativa 12 semanas após o fim do tratamento quando comparados ao pré-tratamento ($p < 0,001$), semana 6 ($p < 0,001$) e 12 de tratamento ($p < 0,001$). Porém, não houve diferença significativa entre pré-tratamento, semana 6 ($p > 0,05$) e 12 de tratamento ($p > 0,05$) (Gráfico 7).

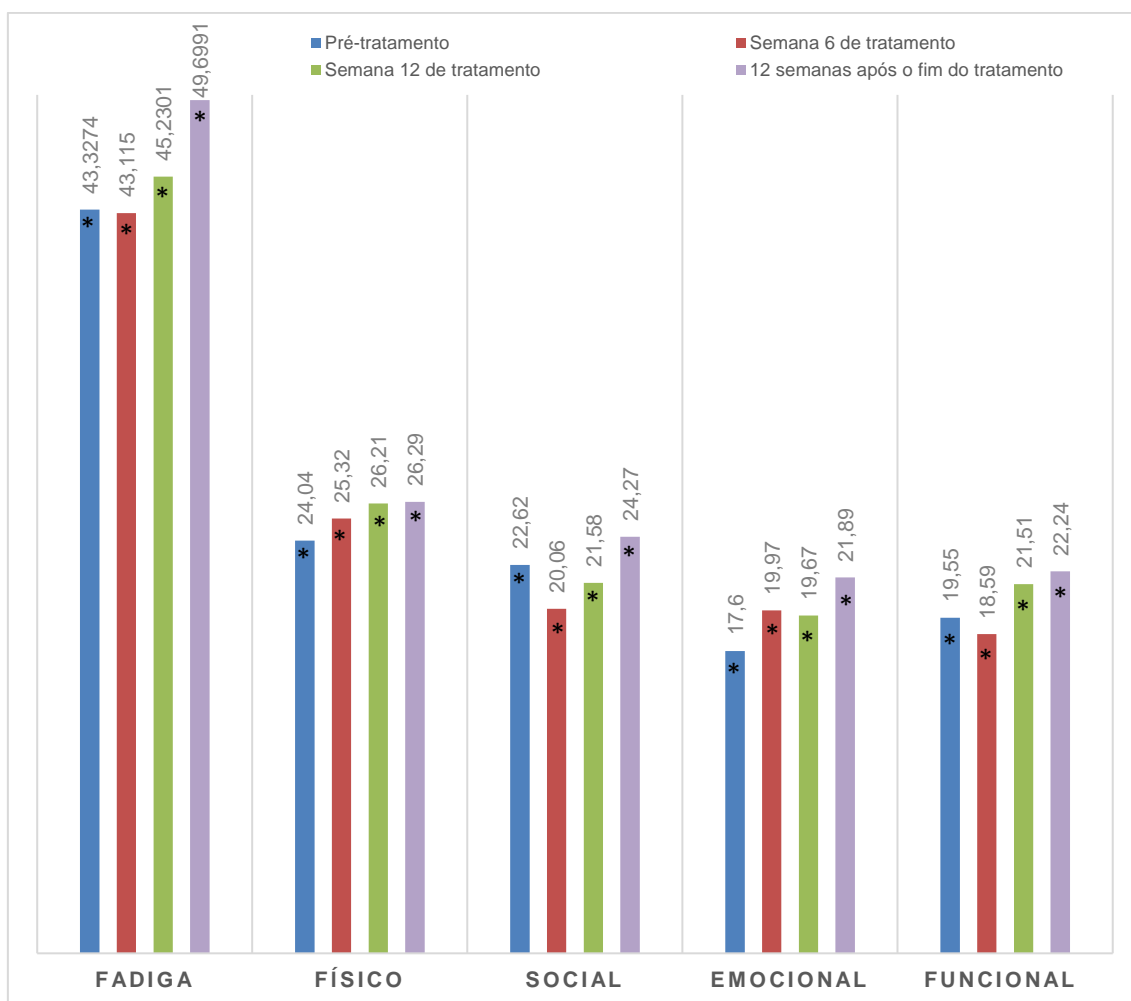
Gráfico 7. Análise do FACIT-F antes, durante e após tratamento.



Análise por ANOVA de medidas repetidas, * $p < 0,05$. N= 105.

O bem-estar físico apresentou melhora significativa entre o pré-tratamento e 12 semanas após o fim do tratamento ($p < 0,001$). O domínio bem-estar social não teve diferença entre o pré-tratamento e 12 semanas após o fim do tratamento ($p > 0,05$). O bem-estar emocional não teve diferença significativa entre a semana 6 e 12 de tratamento ($p > 0,05$), porém houve diferença significativa entre o pré-tratamento e todas as outras semanas avaliadas ($p < 0,001$). O bem-estar funcional e a fadiga apresentaram diferença significativa entre o pré-tratamento ($p < 0,001$), semanas 6 ($p < 0,001$) e 12 tratamento ($p = 0,00$) com aqueles obtidos 12 semanas após o fim do tratamento (Gráfico 8).

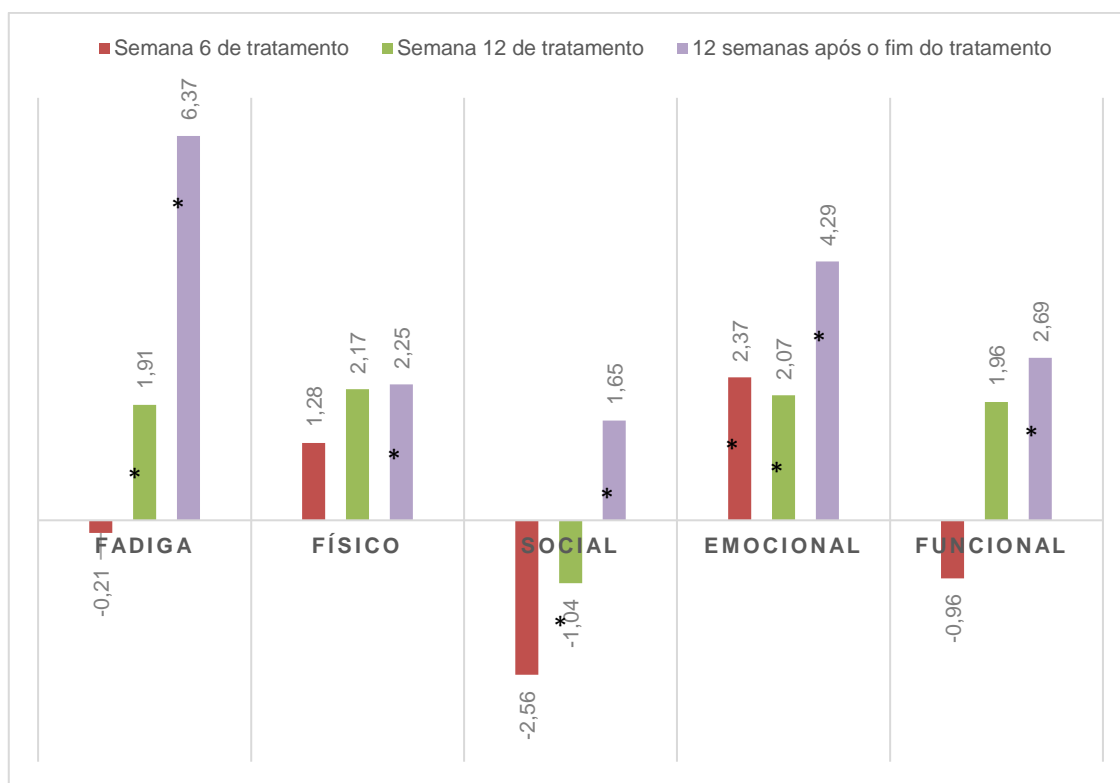
Gráfico 8. Análise dos domínios do FACIT antes, durante e após o tratamento.



Análise por ANOVA de medidas repetidas e comparação entre as semanas por post hoc de SIDAK, * $p < 0,05$. $N = 105$.

Na 12^a semana após o fim do tratamento, os sintomas de fadiga apresentaram aumento de 22 pontos (+22, $p < 0,001$, $r = 0,34$) quando comparado com os valores obtidos no pré-tratamento. Tal melhora também foi observada nos domínios: fadiga (+6,34, $p < 0,001$, $r = 0,32$), físico (+2,25, $p < 0,001$, $r = 0,4$), emocional (+4,29, $p = 0,008$, $r = 0,38$) e funcional (+2,69, $p < 0,001$, $r = 0,32$). O bem-estar social teve diminuição dos escores na 6^a semana de tratamento quando comparado com o pré-tratamento (-2,56, $p < 0,001$, $r = 0,42$) (Gráfico 9).

Gráfico 9. Diferença das médias dos escores em relação ao pré-tratamento do questionário FACIT.



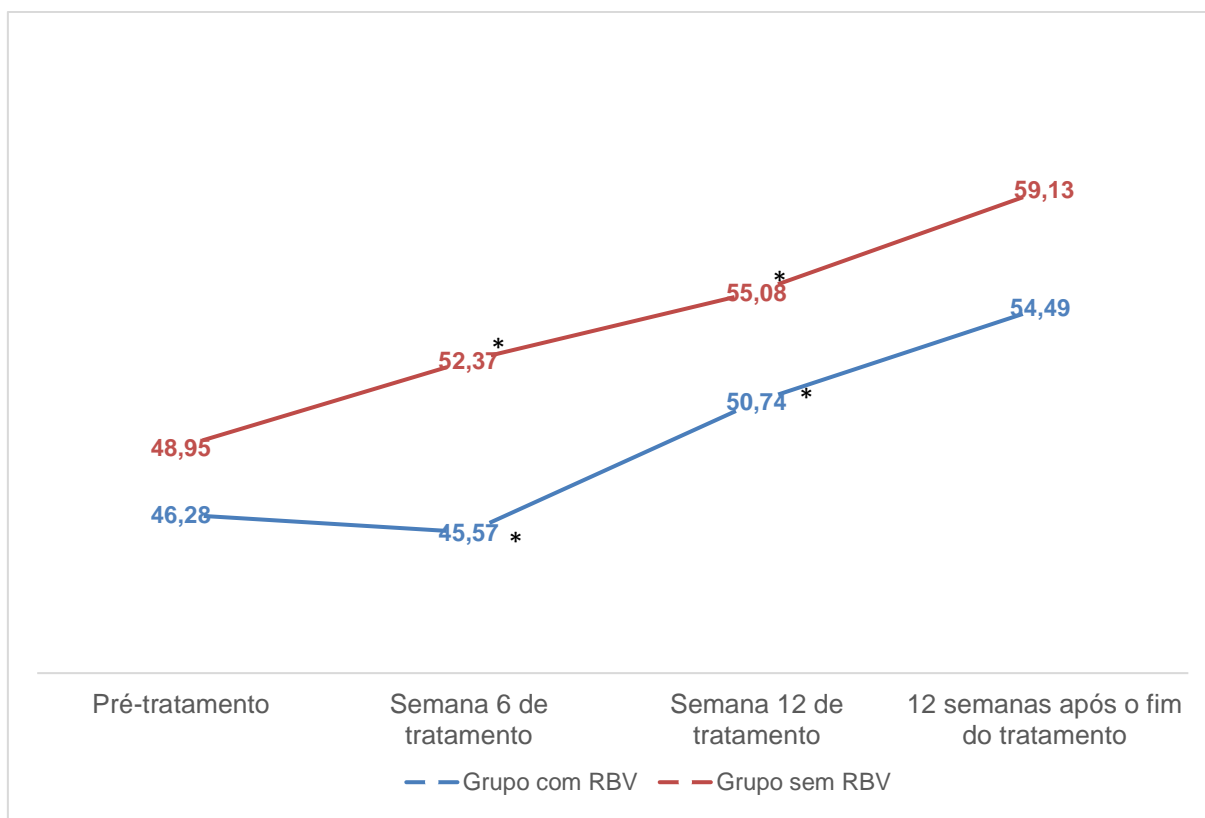
Análise de Teste de t para comparação das médias da semana 6 de tratamento, semana 12 de tratamento e 12 semanas após o fim do tratamento em relação aos os escores do pré-tratamento, * $p < 0,05$. $N = 105$.

5.4 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA RIBAVIRINA SOBRE OS PROS

Houve diferença significativa da QVRS e da fadiga entre o grupo que utilizou ribavirina no tratamento e o grupo que não utilizou ($p < 0,05$). Em relação ao questionário SF-36, os escores no pré-tratamento não houve diferença nos PROs desses dois grupos ($p > 0,05$), porém na semana 6 de tratamento a capacidade física (66,84 vs. 84,07, $p = 0,002$), dor (70,98 vs. 88,40, $p < 0,001$), vitalidade (63,30 vs. 76,44, $p = 0,004$), os aspectos sociais (73,069 vs. 85,24, $p = 0,020$) e o componente físico resumido (45,57 vs. 52,37, $p = 0,012$) foram significativamente menor no grupo que utilizou ribavirina em comparação ao grupo que não utilizou. Na semana 12 de tratamento a capacidade física (75,087 vs. 85,50, $p = 0,02$), os aspectos sociais (74,24 vs. 86, 82, $p = 0,012$) e o componente físico resumido (50,074 vs. 55,08, $p = 0,039$) foi significativamente menores no grupo que utilizou ribavirina do que no grupo que não utilizou. Não

houve diferença significativa entre os grupos após o fim do tratamento ($p>0,05$) (Gráfico 10).

Gráfico 10. Componente físico resumido (SF-36) antes, durante e após o fim do tratamento no grupo com e sem ribavirina.

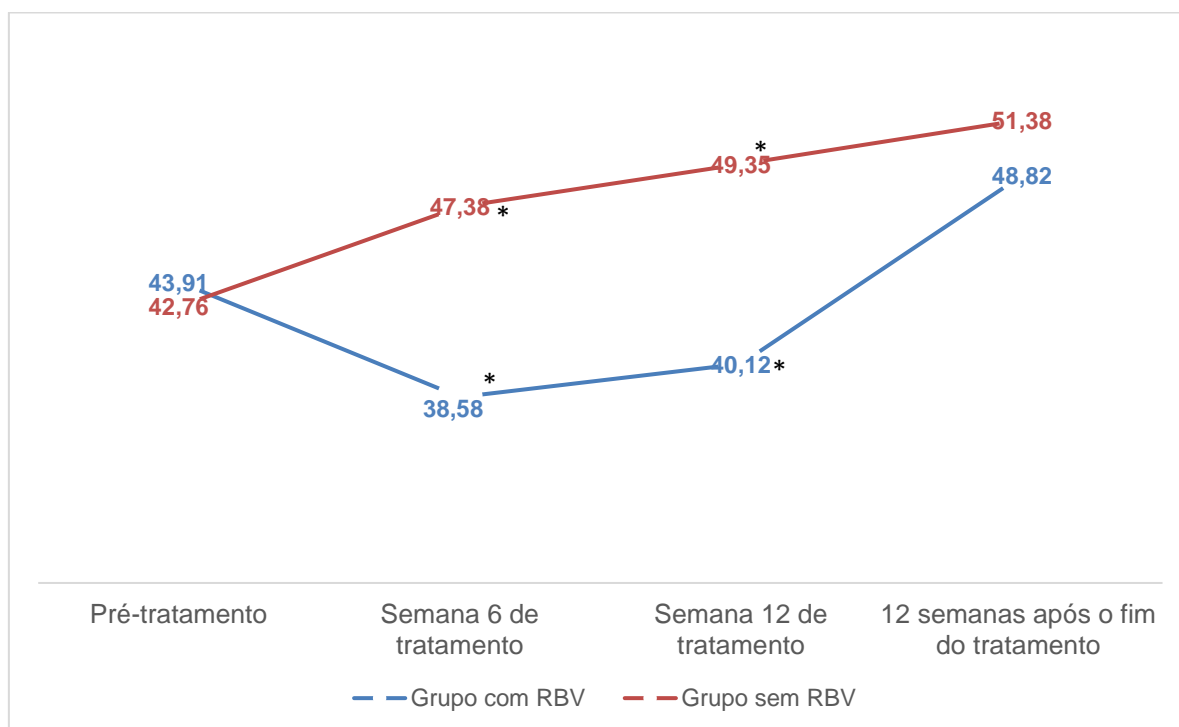


Análise por Teste de t , * $p<0,05$. N= 105. RBV, ribavirina.

Em relação a análise dos grupos utilizando o questionário CLDQ, foi possível observar que não houve diferença significativa entre os grupos antes do início do tratamento ($p>0,05$). Na semana 6 de tratamento, o grupo que utilizou ribavirina apresentou escores menores do que o grupo que não utilizou ribavirina nos seguintes domínios: sintomas sistêmicos (5,61 vs. 6,10, $p=0,020$) e atividade (5,87 vs. 6,47, $p=0,014$). Na semana 12 de tratamento, o domínio sintomas sistêmicos (5,14 vs. 6,27, $p=0,021$) obteve escores significativamente mais baixos no grupo que utilizou a ribavirina do que no grupo que não utilizou. Não houve diferença significativa entre os grupos após o fim do tratamento ($p>0,05$).

Em relação ao questionário FACIT para avaliação da fadiga, também não houve diferença significativa entre os grupos antes do tratamento ($p>0,05$). Na semana 6 do tratamento os domínios: bem estar funcional (16,23 vs. 20,42, $p=0,003$), fadiga (38,58 vs. 47,38, $p=0,002$) e o FACIT-F (114,08 vs. 132,05, $p=0,001$) foram significativamente menores no grupo com ribavirina do que no grupo sem ribavirina. Na semana 12 de tratamento o domínio fadiga (40,12 vs. 49,35, $p=0,015$) foi menor no grupo com ribavirina do que no grupo sem ribavirina. Não houve diferença significativa nos domínios do FACIT após o fim do tratamento ($p>0,05$) (Gráfico 11).

Gráfico 11. Fadiga (FACIT) antes, durante e após o tratamento no grupo com e sem ribavirina.



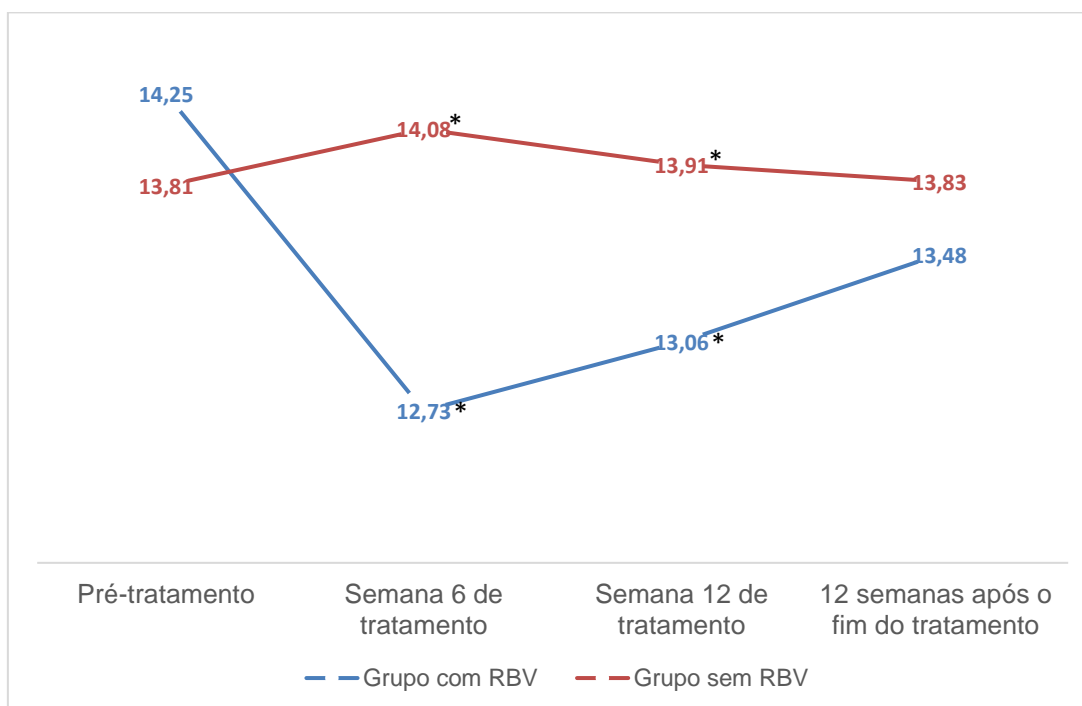
Análise por Teste de t , $*p<0,05$. N= 105. RBV, ribavirina.

5.4.1 Avaliação dos níveis plasmáticos de hemoglobina ao longo do tratamento no grupo com ribavirina e sem ribavirina.

Os pacientes que fizeram a terapia com AADs associados a RBV apresentaram níveis plasmáticos mais baixos de hemoglobina na semana 6 ($12,73\pm 2,21$ vs. $14,08\pm 2,05$, $p=0,00$) e 12 ($13,06\pm 5,03$ vs. $13,91\pm 2,11$, $p=0,00$)

de tratamento quando comparado os pacientes em tratamento com os AAD sem a associação a RBV. Não houve diferença significativa nos níveis plasmáticos de hemoglobina entre os dois grupos antes do tratamento ($p>0,05$) e após o fim do tratamento ($p>0,05$) (Gráfico 12).

Gráfico 12. Avaliação dos níveis plasmáticos de hemoglobina antes, durante e após o tratamento no grupo com ribavirina e no grupo sem ribavirina.



Análise por Teste de t , * $p<0,05$. N= 105. RBV, ribavirina.

5.5 PREDITORES DE QVRS

A regressão linear múltipla demonstrou que DM2 e a cirrose hepática foram preditores de piora da QVRS em relação a sintomas físicos e emocionais antes ($p<0,05$), durante ($p<0,05$) e após o fim do tratamento ($p<0,05$).

O HIV positivo também foi um preditor de piora da QVRS antes ($p<0,05$), durante ($p<0,05$) e após ($p<0,05$), em sintomas físicos, mas também em sintomas emocionais e sociais.

O uso de ribavirina associado ao tratamento com os AADs foi preditor de piora da QVRS durante o tratamento ($p<0,05$) em relação aos sintomas físicos (Tabela III).

Tabela III. Preditores do PROs dos pacientes com hepatite C, antes durante e após o fim do tratamento.

| PRO | Preditor | Beta | Erro padrão | IC 95% | p |
|--|-------------------|-------|-------------|---------------|--------|
| PRÉ – TRATAMENTO | | | | | |
| SF-36: Capacidade física | Diabetes | -0,42 | 6,03 | -41,78 16,74 | 0,000 |
| SF-36: Limitação por aspectos físicos | Diabetes | -0,30 | 9,31 | -47,16 10,23 | 0,003 |
| SF-36: Vitalidade | Diabetes | -0,46 | 5,72 | -37,05 14,30 | 0,000 |
| SF-36: Aspectos sociais | Diabetes | -0,39 | 5,67 | -35,78 13,24 | 0,000 |
| SF-36: Limitações por aspectos emocionais | Cirrose | -0,23 | 7,97 | -1,09 -32,78 | 0,036 |
| | Diabetes | -0,24 | 8,57 | -37,78 -3,63 | 0,018 |
| | HIV positivo | -0,24 | 10,76 | -1,69 -45,70 | 0,035 |
| SF-36: Saúde Mental | Diabetes | -0,22 | 5,73 | -24,33 1,57 | 0,026 |
| | HIV positivo | -0,23 | 7,47 | -0,66 -30,24 | 0,027 |
| SF-36: Componente Físico Resumido | Diabetes | -0,39 | 2,86 | -17,80 -6,83 | 0,000 |
| CLDQ: Sintomas abdominais | Diabetes | -0,20 | 0,27 | -1,10 -0,02 | 0,039 |
| | Cirrose | -0,25 | 0,24 | -1,09 -0,12 | 0,015 |
| CLDQ: Sintomas sistêmicos | Diabetes | -0,34 | 0,27 | -1,562 -0,481 | 0,000 |
| CLDQ: Fadiga | Diabetes | -0,24 | 0,35 | -1,62 -0,21 | 0,001 |
| CLDQ: Total | Diabetes | -0,22 | 0,22 | -0,98 -0,09 | 0,001 |
| FACIT: Físico | Diabetes | -0,23 | 1,21 | -5,44 -0,61 | 0,014 |
| FACIT: Emocional | Diabetes | -0,23 | 1,50 | -6,50 -0,54 | 0,0210 |
| FACIT: Funcional | Diabetes | -0,25 | 1,67 | -7,69 -1,06 | 0,010 |
| FACIT: Fadiga | Diabetes | -0,26 | 2,34 | -11,22 -1,92 | 0,006 |
| | HIV positivo | -0,22 | 3,00 | -0,42 1-2,3 | 0,036 |
| FACIT: FACIT-F | Diabetes | -0,28 | 6,32 | -31,38 -6,29 | 0,004 |
| SEMANA 6 DE TRATAMENTO | | | | | |
| SF-36: Capacidade física | Diabetes | -0,30 | 6,50 | -33,03 -7,20 | 0,003 |
| | Uso de ribavirina | -0,20 | 5,84 | -23,51 -0,30 | 0,004 |
| SF-36: | Cirrose | -0,26 | 6,95 | | 0,012 |

| Limitação por aspectos físicos | | | | -31,58 | -3,95 | |
|---------------------------------------|-------------------|-------|------|---------|--------|-------|
| SF-36: | | | | | | |
| Dor | Cirrose | -0,31 | 4,70 | -23,43 | -4,74 | 0,004 |
| | Uso de ribavirina | -0,29 | 4,70 | -21,539 | - | 0,004 |
| SF-36: | | | | | | |
| Estado geral de saúde | Diabetes | -0,22 | 3,59 | -1,92 | -16,21 | 0,013 |
| | Cirrose | -0,23 | 3,47 | -14,67 | -1,36 | 0,019 |
| | HIV positivo | -0,39 | 4,55 | -9,06 | -27,13 | 0,000 |
| | Uso de ribarina | -0,29 | 2,94 | -14,34 | -2,66 | 0,005 |
| SF-36: | | | | | | |
| Vitalidade | Diabetes | -0,20 | 5,72 | -23,18 | -0,43 | 0,042 |
| | Cirrose | -0,26 | 5,04 | -23,00 | -3,04 | 0,011 |
| | HIV positivo | -0,25 | 7,23 | -2,92 | -31,66 | 0,019 |
| | Uso de ribavina | -0,29 | 3,63 | -18,05 | -3,64 | 0,004 |
| SF-36: | | | | | | |
| Aspectos sociais | Diabetes | -0,23 | 5,66 | -24,45 | -1,966 | 0,007 |
| SF-36: | | | | | | |
| Saúde mental | Diabetes | -0,32 | 4,47 | -23,75 | -5,96 | 0,001 |
| | Cirrose | -0,27 | 6,47 | -4,68 | 29,21 | 0,007 |
| SF-36: | | | | | | |
| Componente Físico Resumido | Cirrose | -0,24 | 2,77 | -12,13 | -1,13 | 0,019 |
| | HIV positivo | -0,25 | 4,07 | -0,93 | -17,11 | 0,029 |
| | Uso de ribavirina | -0,34 | 1,28 | -6,90 | -1,82 | 0,001 |
| CLDQ: | | | | | | |
| Fadiga | HIV positivo | -0,25 | 0,4 | -0,15 | -1,74 | 0,020 |
| CLDQ: | | | | | | |
| Sintomas sistêmicos | Uso de ribavirina | -0,28 | 0,22 | -1,06 | -0,15 | 0,009 |
| CLDQ: | | | | | | |
| Atividade | Uso de ribavirina | -0,28 | 0,25 | -0,20 | -0,85 | 0,007 |
| CLDQ: | | | | | | |
| Preocupação | Cirrose | -0,21 | 0,12 | -0,02 | -0,53 | 0,032 |
| | Diabetes | -0,25 | 0,15 | -0,68 | -0,08 | 0,012 |
| FACIT: | | | | | | |
| Social | HIV positivo | -0,26 | 2,04 | -9,01 | -0,93 | 0,017 |
| FACIT: | | | | | | |
| Emocional | Diabetes | -0,22 | 0,98 | -4,22 | -0,33 | 0,022 |
| | Cirrose | -0,29 | 0,89 | -4,33 | -0,77 | 0,005 |
| | HIV positivo | -0,34 | 1,23 | -6,44 | -1,55 | 0,002 |
| FACIT: | | | | | | |
| Funcional | Cirrose | -0,23 | 1,44 | -6,19 | -0,48 | 0,022 |
| | Uso de ribavirina | -0,22 | 1,48 | -6,07 | -0,17 | 0,038 |
| FACIT: | | | | | | |
| Fadiga | Uso de ribavirina | -0,31 | 2,81 | -14,36 | -3,17 | 0,002 |
| FACIT: | | | | | | |
| FACIT-F | Diabetes | -0,21 | 6,31 | -17,11 | -0,87 | 0,037 |
| | Cirrose | -0,23 | 6,30 | -25,94 | -0,92 | 0,036 |
| | Uso de ribavirina | -0,24 | 5,42 | -12,04 | -1,02 | 0,023 |

| SEMANA 12 DE TRATAMENTO | | | | | | |
|---|-------------------|-------|------|--------|--------|-------|
| SF-36: | | | | | | |
| Capacidade física | Diabetes | -0,30 | 6,08 | -31,12 | -6,96 | 0,002 |
| SF-36: | | | | | | |
| Limitação por aspectos físicos | Diabetes | -0,22 | 6,98 | -29,26 | -1,57 | 0,029 |
| | Uso ribavirina | -0,27 | 2,45 | -11,20 | -1,48 | 0,011 |
| SF-36: | | | | | | |
| Dor | Diabetes | -0,35 | 4,98 | -28,05 | -8,45 | 0,000 |
| | HIV positivo | -0,25 | 6,18 | -2,58 | -27,14 | 0,018 |
| | Uso de ribavirina | -0,28 | 4,33 | -21,84 | -4,62 | 0,003 |
| SF-36: | | | | | | |
| Estado geral de saúde | Diabetes | -0,23 | 3,08 | -13,46 | -1,23 | 0,019 |
| SF-36: | | | | | | |
| Vitalidade | Diabetes | -0,27 | 5,57 | -26,74 | -4,60 | 0,006 |
| SF-36: | | | | | | |
| Aspectos sociais | Diabetes | -0,30 | 5,97 | -30,68 | -6,91 | 0,002 |
| SF-36: | | | | | | |
| Limitações por aspectos emocionais | HIV positivo | -0,27 | 9,33 | -4,70 | -41,76 | 0,015 |
| SF-36: | | | | | | |
| Saúde mental | Diabetes | -0,35 | 4,81 | -26,57 | -7,44 | 0,001 |
| SF-36: | | | | | | |
| Componente Físico Resumido | Diabetes | -0,32 | 2,45 | -13,36 | -3,61 | 0,001 |
| SF-36: | | | | | | |
| Componente Mental Resumido | Cirrose | -0,30 | 2,2 | -10,58 | -1,85 | 0,006 |
| CLDQ: | | | | | | |
| Fadiga | Cirrose | -0,20 | 0,23 | -0,93 | -0,01 | 0,039 |
| CLDQ: | | | | | | |
| Sintoma sistêmicos | Diabetes | -0,22 | 0,16 | -0,68 | -0,01 | 0,040 |
| | Uso de ribavirina | -0,28 | 0,12 | -0,58 | -0,04 | 0,002 |
| CLDQ: | | | | | | |
| Função emocional | Diabetes | -0,23 | 0,24 | -1,09 | -0,10 | 0,018 |
| CLDQ: | | | | | | |
| Total | Diabetes | -0,19 | 0,12 | -0,48 | -0,00 | 0,029 |
| | Uso de ribavirina | -0,26 | 0,19 | -0,96 | -0,12 | 0,031 |
| FACIT: | | | | | | |
| Emocional | HIV positivo | -0,25 | 2,31 | -5,09 | -1,17 | 0,021 |
| FACIT: | | | | | | |
| Funcional | Diabetes | -0,32 | 1,15 | -5,18 | -0,12 | 0,001 |
| | Uso de ribavirina | -0,21 | 1,87 | -4,11 | -0,29 | 0,025 |
| FACIT: | | | | | | |
| Fadiga | Cirrose | -0,21 | 1,16 | -1,07 | -0,30 | 0,003 |
| FACIT: | | | | | | |
| FACIT-F | Uso de ribavirina | -0,29 | 2,11 | -2,07 | -0,41 | 0,001 |

| 12 APÓS O FIM DO TRATAMENTO | | | | | | |
|---|--------------|-------|------|--------|--------|-------|
| SF-36: Limitação por aspectos físicos | Cirrose | -0,21 | 2,33 | -9,56 | -0,28 | 0,038 |
| SF-36: Dor | Diabetes | -0,33 | 5,09 | -28,06 | -7,84 | 0,001 |
| | Cirrose | -0,27 | 5,24 | -21,42 | -4,36 | 0,003 |
| SF-36: Vitalidade | Vitalidade | -0,19 | 4,14 | -16,67 | -0,25 | 0,043 |
| SF-36: Aspectos sociais | Diabetes | -0,26 | 4,38 | -20,74 | -3,34 | 0,007 |
| SF-36: Limitação por aspectos emocionais | Cirrose | -0,30 | 5,05 | -6,10 | -33,99 | 0,005 |
| | HIV positivo | -0,31 | 7,02 | -4,22 | -26,09 | 0,007 |
| SF-36: Componente físico resumido | Diabetes | -0,23 | 1,46 | -6,38 | -0,56 | 0,020 |
| SF-36: Componente mental resumido | Diabetes | -0,23 | 2,14 | -1,17 | -10,72 | 0,015 |
| | Cirrose | -0,23 | 2,22 | -0,6 | -9,43 | 0,026 |
| | HIV positivo | -0,27 | 2,57 | -1,90 | -11,88 | 0,007 |
| CLDQ: Sintomas abdominais | Cirrose | -0,33 | 0,14 | -0,22 | -0,80 | 0,001 |
| | HIV | -0,21 | 0,21 | -0,87 | -0,02 | 0,039 |
| CLDQ: Fadiga | Cirrose | -0,23 | 0,08 | -0,03 | -0,38 | 0,020 |
| CLDQ: Sintomas Sistêmicos | Diabetes | -0,39 | 0,12 | -0,05 | -0,39 | 0,018 |
| CLDQ: Função emocional | Diabetes | -0,27 | 0,22 | -1,08 | -0,20 | 0,004 |
| | HIV positivo | -0,24 | 0,27 | -1,21 | -0,11 | 0,019 |
| CLDQ: Preocupação | Diabetes | -0,31 | 0,05 | -0,30 | -0,07 | 0,002 |
| | Cirrose | -0,24 | 0,05 | -0,02 | -0,22 | 0,013 |
| CLDQ: Total | Cirrose | -0,26 | 0,08 | -0,05 | -0,39 | 0,009 |
| FACIT: Físico | Diabetes | -0,21 | 1,11 | -2,08 | -0,30 | 0,021 |
| FACIT: Social | HIV | -0,29 | 0,98 | -1,28 | -0,48 | 0,033 |
| | Diabetes | -0,34 | 0,21 | -3,11 | -1,20 | 0,007 |

| | | | | | | |
|-----------------------------|----------|-------|------|-------|-------|-------|
| FACIT: Funcional | Diabetes | -0,29 | 2,31 | -4,21 | -0,89 | 0,001 |
| FACIT: Fadiga | Diabetes | -0,22 | 0,89 | -4,59 | -3,29 | 0,022 |
| | Cirrose | -0,27 | 2,44 | -3,89 | -2,20 | 0,019 |
| FACIT: FACIT-F | Diabetes | -0,32 | 1,58 | -1,15 | -0,89 | 0,010 |
| | Cirrose | -0,23 | 1,46 | -1,13 | -0,34 | 0,029 |

Análise do preditores de qualidade de vida relacionado à saúde e fadiga através da regressão múltipla antes do tratamento, semana 6 e 12 de tratamento e 12 semanas após o fim do tratamento. $p < 0,05$. N= 105.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, verificamos o impacto da terapia livre de interferon sobre os PROs em pacientes com hepatite crônica C que obtiveram resposta virológica sustentada (RVS) após a terapia com antivirais de ação direta tratados no SUS. Houve melhora significativa da QVRS e da fadiga, segundo os escores utilizados 12 semanas após o fim do tratamento. Esses achados são consistentes com aqueles relatados por estudos previamente publicados (BRUNDAGE *et al.*, 2018; YOUNOSSI *et al.*, 2014b; SHIHA *et al.*, 2018).

A avaliação da QVRS foi realizada utilizando o questionário genérico SF-36 e outro específico para pacientes com doença hepática crônica o CLDQ. A maioria dos domínios avaliados pelo SF-36 apresentou melhora significativa 12 semanas após o fim do tratamento em relação aos escores do pré-tratamento, com exceção dos domínios dor e limitações por aspectos emocionais. Em muitos estudos de pacientes com hepatite crônica C, a vitalidade é o parâmetro de medida de bem-estar considerado como mais abrangente (YOUNOSSI *et al.*, 2016c). No presente estudo, a vitalidade apresentou aumento progressivo dos seus escores a partir da 6ª semana de tratamento. Embora não tenha sido feita a carga viral do VHC na quarta semana de terapia, é possível que na sexta semana já não houvesse replicação viral dada a potência dos novos esquemas terapêuticos. Em relação ao questionário CLDQ, 4 dos seus 6 domínios apresentaram melhora 12 semanas após o fim do tratamento, com exceção da função emocional e sintomas abdominais.

A fadiga é uma queixa comum em pacientes com VHC e pode ser considerada um sintoma debilitante com impacto negativo na qualidade de vida (MEDEIROS *et al.*, 2018; YOUNOSSI *et al.*, 2016c; CACOUB *et al.*, 2018). Em nosso estudo, os sintomas de fadiga, avaliados pelo questionário FACIT-F tiveram aumento de 22 pontos 12 semanas após o fim do tratamento em relação ao pré-tratamento, indicando melhora nos sintomas de fadiga. Além disso o sintoma fadiga que também foi analisado através do questionário CLDQ, teve uma melhora significativo após o fim do tratamento. De acordo com Younoussi, pacientes com hepatite crônica C tratados com sofosbuvir e ledipasvir apresentaram melhora significativa da fadiga após o fim do tratamento, segundo

o questionário FACIT (+6,0% na atividade / energia do CLDQ-HCV, + 5,0% no escore de fadiga do FACIT-F, + 6,8% no componente físico do SF-36; todos $P < 0,0001$) (YOUNOSSI *et al.*, 2016b).

Podemos verificar que durante o tratamento com os AAD houve melhora progressiva da QVRS após o início do tratamento o que não acontecia com a terapia baseada no IFN, durante a qual os PROs declinavam significativamente durante o tratamento e somente após o término da terapia esses retornavam aos valores pré-tratamento (MARCELLIN, 2011; YOUNOSSI, 2007). Tal achado foi ratificado por Fagundes *et al.* 2015, que demonstraram em 32 pacientes com hepatite crônica C, tratados com interferon peguilado e inibidores de protease de primeira geração, telaprevir e boceprevir, que a QVRS é significativamente comprometida durante a terapia antiviral mas com recuperação progressiva da QVRS após o fim do tratamento e obtenção da RVS (FAGUNDES, FERREIRA, PACE, 2015).

Em relação à QVRS, a terapia com os AAD é nitidamente superior à terapia baseada no IFN (YOUNOSSI *et al.*, 2014b; GOLABI *et al.*, 2017; THULUVATH, SAVVA, 2018). Younossi *et al.* 2016, compararam o tratamento com SOF associado ou não ao IFN. Neste estudo, foi observado decréscimo de -23,6% dos PROs para o grupo com o IFN, enquanto houve melhora de até +11% no regime livre de IFN (YOUNOSSI *et al.*, 2016a). Possivelmente, a potência antiviral elevada dos esquemas com compilações de AAD livres de IFN leva à mais rápida supressão da replicação do VHC e à ausência, na maioria dos pacientes tratados, de eventos adversos relevantes justificando tais achados. Gambato *et al.* 2019, avaliou a cinética viral em 74 pacientes com hepatite C durante o tratamento com AAD livres de IFN. Em seu estudo foi observado que o tempo médio para atingir carga viral abaixo 15UI/ml foi globalmente rápido, dentro de 2 semanas após o início da terapia com AAD. Os resultados da modelagem previram que a maioria dos pacientes alcançou a cura dentro de 8 semanas da terapia, com menor duração de tratamento necessária em pacientes com baixa carga viral basal ($< 5 \log \text{ UI/ml}$) (GAMBALTO *et al.*, 2019).

A adição de ribavirina aos esquemas antivirais ainda é recomendada em pacientes com fatores preditores de insucesso terapêutico como aqueles não respondedores a tratamentos prévios e cirróticos descompensados (CONITEC,

2019). No nosso estudo comparamos os PROs dos pacientes que tiveram o tratamento associado à ribavirina com aquele sem adição de ribavirina no tratamento. Foi possível observar piora dos escores de QVRS e da fadiga no grupo que utilizou a ribavirina em relação ao grupo que não utilizou durante o tratamento. Após o fim do tratamento não houve diferença nos escores dos PROs. Younossi *et al.* 2016, observaram decréscimo de 7,0% nos PROs de pacientes tratados com SOF e RBV enquanto houve aumento de 11,6% no grupo submetido à terapia com sofosbuvir e ledipasvir ($p < 0,001$) (YOUNOSSI *et al.*, 2016b). A associação com ribavirina agrega eventos adversos, como anemia, que pode comprometer a QVRS (YOUNOSSI *et al.*, 2016b). No presente estudo, pacientes que utilizaram ribavirina apresentaram níveis plasmáticos de hemoglobina menores nas semanas 6 e 12 do tratamento quando comparados àqueles sem ribavirina. O uso da RBV foi fator preditor de piora dos índices de QVRS durante a terapia antiviral no nosso estudo.

Estudos tem demonstrado que DM2, depressão e ansiedade estão relacionados ao comprometimento dos PROs em pacientes com hepatite crônica C (ROSSI, GALANT, MARRONI 2017; GOLABI *et al.*, 2017). No presente estudo, dentre os fatores preditores dos PROs analisados, a presença de DM2, cirrose e HIV positivo afetaram negativamente o incremento da QVRS antes, durante e após o fim do tratamento. Thuluvath *et al.*, demonstraram que a presença de doenças associadas em pacientes com hepatite crônica C submetidos a terapia antiviral compromete de modo significativo a recuperação dos índices de QVRS (THULUVATH, SAVVA, 2018). Nesses pacientes, é possível que a erradicação do VHC não tenha poder suficiente para recomposição dos índices de QVRS que continuarão a ser comprometidos pela doença associada (THULUVATH, SAVVA, 2018).

Uma limitação do estudo, foi não comparar a QVRS no grupo com RVS e sem RVS, não foi possível tal análise devido a baixa amostra, apenas 8 pacientes, que não alcançaram a RVS. A comparação foi feita com os escores determinados antes do início do tratamento. É sabido que a erradicação do VHC está associada a redução significativa na mortalidade por causas hepáticas e não hepáticas (THOMAS, 2000). É lógico inferir que a interrupção da agressão hepática pelo VHC implica na não progressão da doença hepática e até mesmo

no potencial regressão daquela já desenvolvida. Entretanto, não é claro o mecanismo pelo qual a erradicação do VHC se associa a melhora de QVRS. É possível que haja redução de citocinas e biomarcadores inflamatórios sistêmicos e no sistema nervoso central que ocasiona uma percepção de melhora dos diversos aspectos da QVRS (MONACO *et al.*, 2016; MASCIA *et al.*, 2017). Níveis elevados de ansiedade e depressão foram encontrados em indivíduos infectados pelo VHC, com prevalência de 28% e 33%, respectivamente (PATTERSON *et al.*, 2011). Kensen *et al.* 2019, avaliou a ansiedade e depressão em 80 pacientes tratados com AAD antes da terapia e após a RVS. Antes do tratamento 24,7 % dos pacientes relataram sintomas de ansiedade e 35,6% sintomas de depressão, após a RVS houve melhora significativa nesses sintomas, apenas 12,5% tinham ansiedade e 32,5% tinham depressão (KESEN *et al.*, 2019).

A melhora observada no bem-estar dos pacientes curados, reforça a ideia de que a hepatite crônica C não é uma doença que compromete exclusivamente o fígado, mas na verdade apresenta componente claramente sistêmico capaz de prejudicar a QVRS (NEGRO *et al.*, 2015).

A mais recente diretriz brasileira para tratamento de hepatite crônica C, atualizada em 2019, inclui novos AAD como o sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir e glecaprevir/pibrentasvir (CONITEC, 2019). O presente estudo foi desenvolvido no período de 2016 a 2018, e, portanto, os pacientes receberam as terapias contempladas no PCTD vigente naquela época. Como são drogas de classes semelhantes é possível que os achados com relação a QVRS sejam similares.

Em nosso estudo, demonstramos a melhora dos PROs em pacientes com hepatite crônica C de vida real tratados com esquemas terapêuticos livres de IFN. A QVRS e a fadiga tiveram melhora progressiva durante o tratamento e após a RVS, evidenciando que a erradicação do vírus resulta em melhores escores de PROs. A presença de comorbidades, como DM2, cirrose hepática e HIV, e o uso de ribavirina apresentaram impacto negativo sobre os PROs. Tais achados estão em concordância com aqueles relatados outros diversos autores (YOUNOSSI, 2014a; BRUNDAGE *et al.*, 2018; SHIHA *et al.*, 2018).

7 CONCLUSÕES

Em pacientes com hepatite crônica C, tratados no SUS com os agentes antivirais de ação direta (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir) sem interferon que obtiveram resposta virológica sustentada, foi possível demonstrar:

- a. Melhora dos PROs relacionados a QVRS e fadiga durante a terapia antiviral que se sustentaram até 12 semanas após o término da terapia.
- b. Que a presença de comorbidades, tais como, diabetes mellitus tipo 2, cirrose hepática e coinfeção por HIV positivo tem efeito negativo na QVRS.
- c. Que a adição de ribavirina aos esquemas antivirais utilizados compromete os índices de QVRS durante a terapia antiviral.

REFERÊNCIAS

AKIYAMA, M. J. et al. Prevalence, estimated incidence, risk behaviours, and genotypic distribution of hepatitis C virus among people who inject drugs accessing harm-reduction services in Kenya: a retrospective cohort study. **Lancet Infect Dis.**, v. 19, n. 17, set. 2019. Sep 17.

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. et al. 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.

ANES, E. J.; FERREIRA, P. L. Qualidade de vida em diálise. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 8, n. 5, p. 67-82. 2009.

BARREIRA, D. P. et al. Psychosocial and Neurocognitive Factors Associated with Hepatitis C - Implications for Future Health and Wellbeing. **Front Psychol.**, v. 9, n.9, p.875-9, jan. 2019.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico Hepatites Virais**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST do HIV/Aids e das Hepatites Virais. 2018.

BROWN, R. S. et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: the EXPEDITION-8 trial. **J Hepatol.**, v. 168, n. 19, p. 30647-6, Nov. 2019.

BRUNDAGE, M. et al. Presenting comparative study PRO results to clinicians and researchers: beyond the eye of the beholder. **Quality of Life Research**, v. 27, n. 1, p. 75-90, 2018.

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., et al. French Patients with Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antiviral Combinations: The Effect on Patient-Reported Outcomes. **Value in Health**, v. 21, n. 10, p. 1218-1225, 2018.

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.

Center for Disease Analysis. 2017. Strategies to Manage the Future HCV Disease Burden in Brazil.

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.

CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para Hepatite C e Coinfecções**. Ministério da Saúde do Brasil, 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfecoes>. Acesso em: 30 de março de 2019.

CUMMINS, R. A. Directory of instruments to measure quality of life and cognate areas. Melbourne, Australia: Deakin University, 1995.

CUMMINS, R. A. Moving from the quality of life concept to a theory. Journal of intellectual disability research. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 49, n. 10, p. 699-706, Out. 2005.

DAVIS, G. L. et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. **Gastroenterology**, v. 138, n. 2, p. 5313-21. Fev. 2010.

DURCAN, E. et al. The effect of direct antiviral treatment on the depression, anxiety, fatigue and quality-of-life in chronic hepatitis C patients. **Eur J Gastroenterol Hepatol.**, v. 53, n. 9, Agost. 2019.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. **J Hepatol.** v. 63, p. 199-236, 2015.

FAGUNDES, R. N., FERREIRA, L. E. V. V. C., PACE, F. H. L. Health-Related Quality of Life in patients with hepatitis C in double and triple therapy. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 49, n. 6, p.937-946, 2015.

FLORES-CHÁVEZ, A. et al. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Rev Esp Sanid Penit.**, v. 19, n. 3, p. 87-97. Dez., 2017.

GALLOWAY, S. Well-being and quality of life: Measuring the Benefits of Culture and Sport. **Scottish Executive Social Research**, v. 89, n. 11, p. 86-92, 2005.

GAMBALTO M. et al. Early HCV viral kinetics under DAAs may optimize duration of therapy in patients with compensated cirrhosis. **Liver Int.**, v. 39, n. 5, p. 826-834, Maio, 2019.

GEDDAWY A. et al. Direct acting anti-hepatitis C virus drugs: clinical pharmacology and future direction. **J Transl Int Med.**, v. 5, p. 8-17, 2017.

GOLABI P. et al. Patient-Reported Outcomes and Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis C Infection. **Clin Liver Dis.**, v. 21, n. 3, p. 565-578, 2017.

GOWER, E. et al. 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**, [s. l.] 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.

HAMBLETON, P.; KEELING, S.; MCKENZIE, M. Quality of life is: the views of older recipients of low-level home support. **Social Policy Journal of New Zealand** , v. 95 , n. 19, p.45-9, 2008

HORNER, B.; BOLDY, D. P. The benefit and burden of "ageing-in-place" in an aged care community. **Aust Health Rev.**, v. 32, n. 2, p. 356-65, maio, 2008.

JUANBELTZ, R. et al. Health-related quality of life in hepatitis C patients who achieve sustained virological response to direct-acting antivirals: a comparison with the general population. **Quality of Life Research.**, v. 28, n. 6, p. 1477-1484, 2019.

KESEN O. et al. Evaluation of depression, anxiety and quality of life in hepatitis C patients who treated with direct acting antiviral agents. **Turk J Gastroenterol.**, v. 30, n. 9, p. 801-806, Set. 2019.

KLEINMAN, L. et al. Review of patient-reported outcome measures in chronic hepatitis C. **Health Qual Life Outcomes.**, v. 10, n. 92, Agost., 2012.

LORENZI, D. R. S. et al. Qualidade de vida e fatores associados Em Mulheres Climatéricas Residentes na Região Sul do Brasil. **Acta Med Port.**, v. 22, n. 1, p. 51-58, 2009.

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.

MASCIA C. et al. Changes in inflammatory biomarkers in HCV-infected patients undergoing direct acting antiviral-containing regimens with or without interferon. **PLoS One.**, v. 12, n. 6, 2017.

MAUSS S. et al. Risk factors for remaining liver injury in patients with virological elimination of chronic hepatitis C. **Z Gastroenterol.**, v. 57, n. 2, p.139-147, 2019.

MEDEIROS, L. P. J. et al. Treatment with Sofosbuvir and Daclatasvir (with or without Ribavirin) Improves Patient Reported Outcomes in Hepatitis C. **Osong Public Health and Research Perspectives**, v. 9, n. 2, p. 50-58, 2018.

MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology.**, v. 61, n. 1, p. 77-87, Jul. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Suplemento 1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções, p. 1–56, 2013.

MINUK, G. Y. et al. Patient concerns regarding chronic hepatitis C infections. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 12, n. 1, p. 51–57, 2005.

MIRANDA-PETTERSEN, K. et al. The fatigue impact scale for daily use in patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus chronic infections. **Ann Hepatol.** v. 14, n. 3, p. 310-6, 2015.

MONACO S. et al. HepatitisC virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. **World J Gastroenterol.**, v. 21, n. 42, p. 11974–83, 2015.

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.

NEGRO, F. et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. **Gastroenterology.**, v. 149, n. 6, p. 1345-60, Nov. 2015.

ORR, J. G. et al. Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease. **J Hepatol.**, v. 61, n. 5, p. 1158-65. Nov. 2014.

PALMER, S. J.; KARIN, C.; WILLIAM, V. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 19, 2019.

PATTERSON, A. L. et al. Screening for depression in patients with hepatitis C using the Beck Depression Inventory-II: do somatic symptoms compromise validity?. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 33, p. 354-62, 2011.

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.

ROSSI, D.; GALANT, L. H.; MARRONI, C. A. Psychometric property of fatigue severity scale and correlation with depression and quality of life in cirrhotics. **Arq Gastroenterol.**, v. 54, n. 4, p. 344-348, 2017.

SCHALOCK, R. L. Three decades of quality of life. **Focus on Autism and Other Developmental Disabilities**, v. 15, n. 2, p. 116–127, 2000.

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.

SHIHA, G. et al. Sofosbuvir plus Daclatasvir with or without ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 4 patients: real-life experience. **Hepatol Int.**, v. 12, n. 4, p. 339-347, 2018.

SIMMONDS, P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 42, p. 962–973, 2005.

SPIEGEL, B. M. R. et al. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. **Hepatology**, v. 41, n. 4, p. 790–800, 2005.

SULKOWSKI, M. S. et al. PHOTON-1 Investigators. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. **JAMA.**, v. 312, n. 4, p. 353-61, 2014.

SWAIN, M. et al. Durability of sustained virological response (SVR) after treatment with peginterferon alpha 2a (40 kD) (PEGASYS) alone or in combination with ribavirin (Copegus): results of an ongoing longterm follow-up study. **Hepatology**, v. 40, n. 1, 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.

THOMAS, D. L. et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. **JAMA.**, v. 26, n. 4, p. 450-6, Jul. 2000.

THULUVATH, P. J.; SAVVA, Y. Mental and physical health-related quality of life in patients with hepatitis C is related to baseline comorbidities and improves only marginally with hepatitis C cure. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 9, n. 149, p. 1-10, 2018.

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.

VANLEERBERGHE, P. et al. The quality of life of older people aging in place: a literature review. **Qual Life Res.**, v. 26, n. 11, p. 2899-2907. Jul. 2017.

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.

WEBSTER, K. et al. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. **Quality of Life Research**, v. 8, n. 7, p. 604, 1999.

WESTBROOK, R. H.; GEOFFREY, D. “Natural History of Hepatitis C.” **Journal of Hepatology** v. 61, n.1, p. 58-68, 2014.

WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization . **Soc Sci Med.**, v.4, p. 1403-10, 1995.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Health: New Understanding, New Hope.** 2001.

YOUNOSSI, Z et al. Impact of eradicating hepatitis C virus on the work productivity of chronic hepatitis C (CH-C) patients : an economic model from five European countries. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 23, p. 217–226, 2016a.

YOUNOSSI, Z. M. et al. An In-Depth Analysis of Patient-Reported Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Different Anti-Viral Regimens. **Am J Gastroenterol**, v. 111, n. 6, p. 808-16, 2016c.

YOUNOSSI, Z. M. et al. 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, 2014b.

YOUNOSSI, Z. M. et al. Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C patients with cirrhosis treated with sofosbuvir containing regimens. **Hepatology**, v. 59, n. 6, p. 2161-2169, 2014a.



YOUNOSSI, Z. M. et al. Sofosbuvir and ledipasvir improve patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. **J Viral Hepat.**, v. 23, n. 11, p. 857-865, 2016b.

YOUNOSSI, Z. M. ET AL.. Long-Term Benefits of Sustained Virologic Response for Patient-Reported Outcomes in Patients with Chronic HCV Infection. **Clin Gastroenterol Hepatol.** v. 3565, n. 19, p. 30836-5, 2019.

YOUNOSSI, Z. M.; KALLMAN, J.; KINCAID, J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. **Hepatology**, v. 45, n. 3, p. 806-16, 2007.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e esclarecido

| | | |
|---|--|---|
|  | <p>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF</p> |  |
|---|--|---|

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR
 Pesquisador Responsável: Raíssa Neves Fagundes
 Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, S/n - Martelos, Juiz de Fora - MG
 CEP: 36036-330 Juiz de Fora – MG. Fone: (32) 9 88444743
 E-mail: raissanfagundes@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“ANÁLISE DOS PROS EM PORTADORES DE HEPATITE CRÔNICA C SUBMETIDOS À TERAPIA ANTIVIRAL NA ERA DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA”**. Neste estudo pretendemos “analisar o impacto dos novos esquemas terapêuticos que incluem os agentes de ação direta de segunda geração (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir) sobre os PROs: qualidade de vida, fadiga, produtividade no trabalho, ansiedade e depressão e adesão ao tratamento em pacientes portadores de hepatite c submetidos à nova terapia antiviral”. O motivo que nos leva a estudar “é que conhecendo os fatores que impactam sobre os PROs do pacientes em terapia antiviral, os profissionais de saúde podem implementar estratégias que visem aumentar a adesão ao tratamento, a qualidade de vida nos pacientes e adicionalmente, elevar a chance de RVS”.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos:

- 1- 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.
- 2- 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, a qualidade de vida do paciente, fadiga e a produtividade no trabalho.
- 3- Será coletado os dados sócio-demográficos dos pacientes no início do tratamento e aplicado 6 questionários no início do tratamento, na semana 4, 12, 24 de tratamento e 12 semanas após o tratamento.

“Na inclusão dos pacientes portadores de hepatite c com idade entre 18 a 75 anos”. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em **“RISCOS MINIMOS”**, isto é, o mesmo risco que existente em atividades rotineiras com conversar, tomar banho, ler, etc. A pesquisa contribuirá para **melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores de hepatite c prevenindo, minimizando e reduzindo os efeitos colaterais decorrentes da doença e do tratamento antiviral, bem melhorar a adesão ao tratamento da hepatite c aumentando assim as taxas de RVS.**

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) 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 o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

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(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro de Hepatites Virais e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo **“ANÁLISE DOS PROS EM PORTADORES DE HEPATITE CRÔNICA C SUBMETIDOS À TERAPIA ANTIVIRAL NA ERA DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA”**, 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 2015.

Nome e assinatura do(a) participante

Data

Nome e assinatura do(a) pesquisador

Data

Nome e assinatura da testemunha

Data

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

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF

Hospital Universitário Unidade Dom Bosco, 2o. Andar

Fone 4099-5336

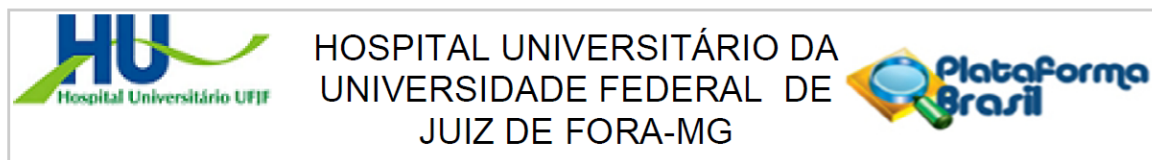
E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

APÊNDICE B – Dados sociodemográficos

| Variáveis | Valor |
|---------------------------------|--------------|
| Idade | |
| Sexo | |
| Feminino | ()1 |
| Masculino | ()2 |
| Raça | |
| Branca | ()1 |
| Não-Branca | ()2 |
| Estado civil | |
| Solteiro | ()1 |
| Casado | ()2 |
| Divorciado | ()3 |
| Viúvo | ()4 |
| Escolaridade | |
| 1º grau | ()1 |
| 2º grau | ()2 |
| Superior | ()3 |
| Analfabeto | ()4 |
| Condição Profissional | |
| Profissional ativo | ()1 |
| Desempregado | ()2 |
| Outro | ()3 |
| Tabagismo | |
| Tabagista (ultimo ano) | ()1 |
| Não tabagista | ()2 |
| Ex tabagista (+20 anos) | ()3 |
| Etilismo atual | |
| Etilista (ultimo ano) | ()1 |
| Não etilista | ()2 |
| Ex etilista(+20 anos) | ()3 |
| Uso de drogas ilícitas | |
| Usuário (ultimo ano) | (|
| Não usuário |)1 |
| Ex usuário(+20 anos) | (|
| |)2 |
| | (|
| |)3 |
| Modo de aquisição do VHC | |
| Conhece | (|
| Qual? |)1 |
| Não Conhece | (|
| |)2 |

ANEXO

ANEXO A – Parecer de aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise dos PROs em portadores de Hepatite Crônica C submetidos à Terapia Antiviral na era dos antivirais de ação direta.

Pesquisador: Raissa Neves Fagundes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55880516.0.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.558.959

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está sucintamente descrita, tanto em seus métodos e procedimentos, quanto as suas justificativas. O tema a ser pesquisado tem relevância, tanto para o ensino e pesquisa acadêmica, quanto pelas possíveis consequências sociais. A pesquisa, pelos seus procedimentos e métodos não coloca em risco ou em estado de vulnerabilidade o sujeito.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram lidos e analisados os seguintes documentos: CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO CEP; DECLARAÇÃO DE ACEITE E DA INFRAESTRUTURA DO RESPONSÁVEL DO LOCAL ONDE A PESQUISA SERÁ DESENVOLVIDA autorizando a realização da pesquisa pela equipe; o PROJETO DE PESQUISA onde o mesmo é descrito e identificado o pesquisador responsável e equipe de pesquisadores; ORÇAMENTO FINANCEIRO onde a equipe assume os custos com a pesquisa; CRONOGRAMA DA PESQUISA, com datas condizentes com a proposta do projeto; e o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE), o CURRÍCULO PLATAFORMA LATTES DA PESQUISADORA RESPONSÁVEL e demais membros da equipe.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANEXO B – Questionário SF-36Versão 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 saúde 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 animá-lo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo? | 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)</p> <p>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)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>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)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>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)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>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 emocionais | 05 | 3 | 3 |
| 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 (inchaço 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 – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale (FACIT)

FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY-FATIGUE SCALE

FACIT-F (Versão 4)

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

| <u>BEM-ESTAR FÍSICO</u> | | Nem um pouco | Um pouco | Mais ou menos | Muito | Muitíssimo |
|--------------------------------|--|--------------|----------|---------------|-------|------------|
| GP1 | Estou sem energia..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GP2 | Fico enjoado/a | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GP3 | Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GP4 | Tenho dores..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GP5 | Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GP6 | Sinto-me doente..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GP7 | Sinto-me forçado/a a passar tempo deitado/a | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| <u>BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR</u> | | Nem um pouco | Um pouco | Mais ou menos | Muito | Muitíssimo |
|---|---|--------------|----------|---------------|-------|------------|
| GS1 | Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GS2 | Recebo apoio emocional da minha família..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GS3 | Recebo apoio dos meus amigos | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GS4 | A minha família aceita a minha doença..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GS5 | Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GS6 | Sinto-me próximo/a do/a meu/minha parceiro/a (ou da pessoa que me dá maior apoio)..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Q1 | <i>Independentemente do seu nível a(c)tual de a(c)tividade sexual, por favor responda à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo <input type="checkbox"/> e passe para a próxima se(c)ção.</i> | | | | | |
| GS7 | Estou satisfeito/a com a minha vida sexual | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |


Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

| <u>BEM-ESTAR EMOCIONAL</u> | | Nem um pouco | Um pouco | Mais ou menos | Muito | Muitis- simo |
|-----------------------------------|--|--------------------|-------------|---------------------|-------|-----------------|
| GE1 | Sinto-me triste | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GE2 | Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GE3 | Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GE4 | Sinto-me nervoso/a..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GE5 | Estou preocupado/a com a idéia de morrer..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GE6 | Estou preocupado/a que o meu estado venha a piorar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| <u>BEM-ESTAR FUNCIONAL</u> | | Nem um pouco | Um pouco | Mais ou menos | Muito | Muitis- simo |
|-----------------------------------|---|--------------------|-------------|---------------------|-------|-----------------|
| GF1 | Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GF2 | Sinto-me realizado/a com o meu trabalho (inclusive em casa) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GF3 | Sou capaz de sentir prazer em viver..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GF4 | Aceito a minha doença..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GF5 | Durmo bem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GF6 | Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| GF7 | Estou satisfeito/a com a qualidade da minha vida neste momento | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| <u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u> | | Nem um pouco | Um pouco | Mais ou menos | Muito | Muitis- simo |
|---------------------------------------|---|-----------------------------|---------------------|------------------------------|--------------|-------------------------|
| HI 7 | Sinto-me fatigado/a | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| HI 12 | Sinto fraqueza generalizada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| An 1 | Sinto-me sem forças (sem vontade para nada)..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| An 2 | Sinto-me cansado/a..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| An 3 | Tenho dificuldade em <u>começar</u> as coisas porque estou cansado/a..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| An 4 | Tenho dificuldade em <u>acabar</u> as coisas porque estou cansado/a..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| An 5 | Tenho energia..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| An 7 | Sou capaz de fazer as minhas a(c)tividades habituais..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| An 8 | Preciso (de) dormir durante o dia..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| An 12 | Estou cansado/a demais para comer..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| An 14 | Preciso de ajuda para fazer as minhas a(c)tividades habituais..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| An 15 | Estou frustrado/a por estar cansado/a demais para fazer as coisas que quero | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| An 16 | Tenho que limitar as minhas a(c)tividades sociais por estar cansado/a | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

ANEXO F – ARTIGO 1

Date: May 01 2020 03:46PM
To: "Raissa Neves Fagundes" raissanfagundes@gmail.com
From: "PLOS ONE" plosone@plos.org
Subject: PLOS ONE Decision: Revision required [PONE-D-20-04367]
 **Attachment(s):** [Review.docx](#)

PONE-D-20-04367
Health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C with therapy with direct-acting antivirals agents interferon-free.
PLOS ONE

Dear Msr. Fagundes,

Thank you for submitting your manuscript to PLOS ONE. After careful consideration, we feel that it has merit but does not fully meet PLOS ONE's publication criteria as it currently stands. Therefore, we invite you to submit a revised version of the manuscript that addresses the points raised during the review process.

We would appreciate receiving your revised manuscript by Jun 15 2020 11:59PM. When you are ready to submit your revision, log on to <https://www.editorialmanager.com/pone/> and select the 'Submissions Needing Revision' folder to locate your manuscript file.

If you would like to make changes to your financial disclosure, please include your updated statement in your cover letter.

To enhance the reproducibility of your results, we recommend that if applicable you deposit your laboratory protocols in protocols.io, where a protocol can be assigned its own identifier (DOI) such that it can be cited independently in the future. For instructions see: <http://journals.plos.org/plosone/s/submission-guidelines#loc-laboratory-protocols>

We look forward to receiving your revised manuscript.

Kind regards,

Yury E Khudyakov, PhD
Academic Editor
PLOS ONE

Health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C with
therapy with direct-acting antivirals agents interferon-free.

Quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-
free regimens

Raíssa Neves Fagundes^{1¶}, Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreir^{12¶}, Fábio Heleno de Lima
Pace^{3¶}

1-University Federal of Juiz de Fora, Department of Gastroenterology , Juiz de Fora, MG, Brasil.

Rua José Lourenço Kelmer, s/n – Campus Universitário
Bairro São Pedro – CEP: 36036-900 – Juiz de Fora – MG

ORCID: 0000-0003-2199-5978

raissanfagundes@gmail.com

+55(32)98844-4743

2 – University Federal of Juiz de Fora, Department of Gastroenterology , Juiz de Fora, MG, Brasil.

Rua José Lourenço Kelmer, s/n – Campus Universitário
Bairro São Pedro – CEP: 36036-900 – Juiz de Fora – MG

ORCID: [0000-0002-7284-6473](https://orcid.org/0000-0002-7284-6473)

3 - University Federal of Juiz de Fora, Department of Gastroenterology , Juiz de Fora, MG, Brasil.

Rua José Lourenço Kelmer, s/n – Campus Universitário
Bairro São Pedro – CEP: 36036-900 – Juiz de Fora – MG

ORCID: [0000-0003-1976-2315](https://orcid.org/0000-0003-1976-2315)

*Corresponding author

e-mail: raissanfagundes@gmail.com

[¶]These authors contributed equally to this work.

Abstract

Interferon (IFN)-free regimens for the treatment of chronic hepatitis C have shown high rates of sustained virological response (SVR) and improved patient-reported outcomes (PROs). The aim of this study was to evaluate the health-related quality of life (HRQoL) and fatigue of patients with chronic hepatitis C (HCV) treated with IFN-free direct-acting antiviral (DAA) agents that achieved SVR following treatment and identify the predictive factors related to HRQoL. **Methods:** Prospective cohort study that included patients with HCV treated with DAA who obtained an SVR. The patients answered three self-reported questionnaires (PROs): Short Form 36 (SF-36), the Chronic Liver Diseases Questionnaire (CLDQ), and the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) questionnaire at baseline, weeks 6 and 12 of treatment, and at 12 weeks after therapy. Patients were treated with DAA with or without ribavirin (RBV). The PRO scores were compared using analysis of variance (ANOVA). A comparison of PROs and serum hemoglobin levels was performed between the group that used ribavirin and the one that did not use ribavirin using the t student test. Predictive factors were calculated using a multiple linear regression model. **Results:** Among the 113 patients selected, 105 presented an SVR and were included in the study, in which, 54% men, 80% genotype 1, 44% cirrhosis and 46% with RBV. At 12 weeks after the end of treatment, there was a significant improvement in the scores of the patient self-reports (PROs) when compared with baseline for the CLDQ (+10.52%, $p < 0.00$), SF-36-Physical Summary (+19%, $p < 0.00$), and FACIT (+17.34%, $p < 0.001$). Patients who used RBV had worse PROs and serum hemoglobin levels compared to the group that did not use RBV ($p < 0,05$). As predictors of worsening of the PROs we had the presence of diabetes mellitus, liver cirrhosis and HIV co-infected. **Conclusion:** Patients treated with IFN free regimens presents significant improvement in PROs. The presence of diabetes mellitus, cirrhosis, and HIV co-infected has a negative effect on HRQoL before, during and after treatment of hepatitis C. The addition of ribavirin to the antiviral regimens used compromises the HRQoL indexes during antiviral therapy.

Keywords: Direct-acting Antivirals; Fatigue; Health-related Quality of Life; Patient-reported Outcomes; Hepatitis C.

Introduction

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection affects 70 million people worldwide [1]. Chronic diseases have a negative impact on patients' sense of psychological and physical well-being. Chronic hepatitis C can significantly compromise health-related quality of life (HRQoL) indices that represent the effect of the disease and treatment on patients' physical and emotional roles [2, 3, 4]. Significant fatigue and a consequent decline in productivity and labour capacity are also observed more frequently in this population [5].

Interferon (IFN)-based treatments have been shown to be associated with impairment of quality of life indices during therapy [6]. The introduction of direct-acting antiviral (DAA) drugs has revolutionized chronic hepatitis C treatment, as they are drugs with few adverse events and a high rate of sustained virological response (SVR) [7-9]. A study published by Younossi (2015) evaluated the HRQoL of 1005 patients with chronic hepatitis C, in different stages of liver fibrosis treated with sofosbuvir (SOF) and ledipasvir, and found a significant improvement in HRQoL after obtaining an SVR [1].

In Brazil, in 2015, the second-generation DAAs SOF, simeprevir (SIM), and daclatasvir (DCV) were incorporated into the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (CPTG) for Hepatitis C and Coinfections of the Ministry of Health of Brazil [10]. However, studies on the impact of these new drugs on HRQoL indices in real life patients are scarce. Therefore, the aim of this study is to analyse whether IFN-free therapeutic regimens (SOF, SIM and DCV) with or without ribavirin (RBV) impact HRQoL.

Methods

This was a cohort, observational study with prospective inclusion of data; patients with chronic hepatitis C being followed through the Division of Hepatology of the Gastroenterology Service of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - HU-UFJF) during the period from April 2016 to February 2018, aged between 18 and 75 years, who received IFN-free antiviral therapy according to the recommendations of the clinical protocol and therapeutic guidelines (CPTG) for Viral Hepatitis C and Coinfections of the Brazilian Ministry of Health of 2017 and who obtained an SVR were included [10]. Patients diagnosed with hepatocellular carcinoma and decompensated cirrhosis were excluded.

According to the CPTG recommendations, patients with genotype 1 were treated with SOF 400 mg/day and DCV 60 mg/day or SOF and SIM 150 mg/day (oral) with or without RBV for 12 weeks. Patients with genotype 3 received SOF 400 mg/day and DCV 60 mg/day with or without RBV for 12 weeks. A negative viral load 12 weeks after the end of therapy was considered an SVR.

According to the protocol, patients treated for 12 weeks were clinically evaluated at baseline (before the start of treatment), at weeks 6 and 12 of treatment (treatment end), and at 12 weeks after the end

of treatment. Hemoglobin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) were assessed at same intervals. Patients were considered cirrhotic by clinical criteria (signs of liver decompensation), laboratory and / or imageological tests such as the AST to platelet ratio index (APRI), FIB-4 or fibroscan or by liver biopsy or by hepatic elastography when available. The degree of liver dysfunction was classified according to the Child-Pugh and MELD scores. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of HU-UFJF, Brazil, CAAE: 55880516.0.0000.5133. Patients were included in the research after reading and signing the informed consent form.

Evaluation of PROs (patient-reported outcomes)

To evaluate the PROs, the patients were interviewed at the following four moments by the same researcher before the clinical assessment by the attending physician: baseline, weeks 6 and 12 of treatment, and 12 weeks after the end of treatment. This is a double-blind study, in which the patient and the researcher at the time of the interview were unaware of the results of the patient's laboratory and clinical exams. All self-assessment instruments were previously validated in Brazil.

The Short Form 36 (SF-36) and the Chronic Liver Diseases Questionnaire (CLDQ) were used to measure HRQoL. The SF-36 consists of 11 questions and 36 items comprising eight domains: physical functioning (PF), role physical (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role emotional (RE) and mental health (MH). To analyse the results, the eight domains were grouped into two major components: Physical Component Summary score (PCS) and Mental Component Summary (MCS). A score ranging from 0 to 100 was provided for each domain, with 0 being the worst score and 100 being the best score [11]. This questionnaire was previously validated in Brazil by Ciconelli et al, in 1999 [11].

The CLDQ is a specific questionnaire for liver disease and consists of 29 items grouped into six domains: abdominal symptoms (AS), fatigue (FA), systemic symptoms (SS), activity/energy (ACTI), emotional (EM) and worry. The scores calculated for each domain range vary from 1 (worst) to 7 (best). Higher scores indicate a minimal frequency of symptoms and, consequently, better HRQoL. The total score is calculated as the mean value of the 29 items [12]. This questionnaire was previously validated in Brazil by Mucci et al, in 2010 [12].

Fatigue was assessed using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) questionnaire, validity in Brazil to assess fatigue in patients with cancer, arthritis and other diseases. [13]. This questionnaire includes four independent HRQoL domains: physical (PWB), emotional (EWB), social (SWB), functional (FWB), and fatigue subscale (FS). The PWB, SWB, and FWB domains range from 0 to 28, the EWB domain ranges from 0 to 24, and the FS domain ranges from 0 to 52. The set of five domains results in the FACIT-F total score, which ranges from 0-160 [13]. The Portuguese version was used with authorization from the website <http://www.facit.org>.

Statistical analysis

SPSS 21.0 software (SPSS, Chicago, IL) was used for statistical analyses. Nonparametric variables are expressed as the median, and those with a normal distribution are expressed as the mean±standard deviation (SD). To assess the impact of antiviral therapy on PROs, the scores measured were compared before treatment, at weeks 6 and 12 of treatment, and 12 weeks after the end of treatment using repeated measures ANOVA, in which $p<0.05$ was established as the level of significance. To evaluate the effect of treatment on PRO scores, the differences between the mean scores for the 6th week of treatment, 12th week of treatment, and 12 weeks after the end of treatment and the mean baseline scores were also calculated and were compared using Student t-tests.

To assess the impact of ribavirin (RBV) on PROs, patients were divided into two groups: patients treated with RBV and without RBV. All PROs were compared between the two groups before treatment, at weeks 6 and 12 of treatment, and 12 weeks after the end of treatment using t Student test, in which $p<0.05$ was established as the level of significance. The serum hemoglobin levels of the two groups were compared before treatment, at weeks 6 and 12 of treatment, and 12 weeks after the end of treatment using t Student test, in which $p<0.05$ was established as the level of significance.

A multiple linear regression model was used to identify factors independently associated with HRQoL. The following variables were included in the analysis: age, sex, previous exposure to treatment, RBV use, cirrhosis presence, HIV co-infection, diabetes and presence of hypertension. A positive β coefficient indicated an improvement and negative β coefficient indicated a decline in PROs; the level of significance was $p<0.05$.

Results

A total of 113 patients were selected, of whom 105 (96%) had an SVR and were included in the study. The sample consisted of 57 (52,29%) men with the mean age of 58.69 ± 9.88 years. SOF/DCV was the scheme used by 63 (60%) patients, and 42 (40%) received SOF/SIM with or without RBV. There was a predominance of genotype 1 (80%), 60% were untreated, and 44% were cirrhotic. The main clinical, demographic and laboratory characteristics are provided in Table 1.

Table 1 - Clinical, socio-demographic and patient characteristics in pre-treatment.

| Parameters | Absolute frequency | Relative frequency |
|-----------------|--------------------|----------------------|
| Gender (F/M) | 48 / 57 | 47.71% / 52.29% |
| Age (years) | 58.69 ± 9.88 | |
| Genotype 1/2/3 | 84 / 1 / 20 | 80% / 0.95% / 19.05% |
| Not experienced | 64 | 60.95% |
| HIV positive | 16 | 15.24% |

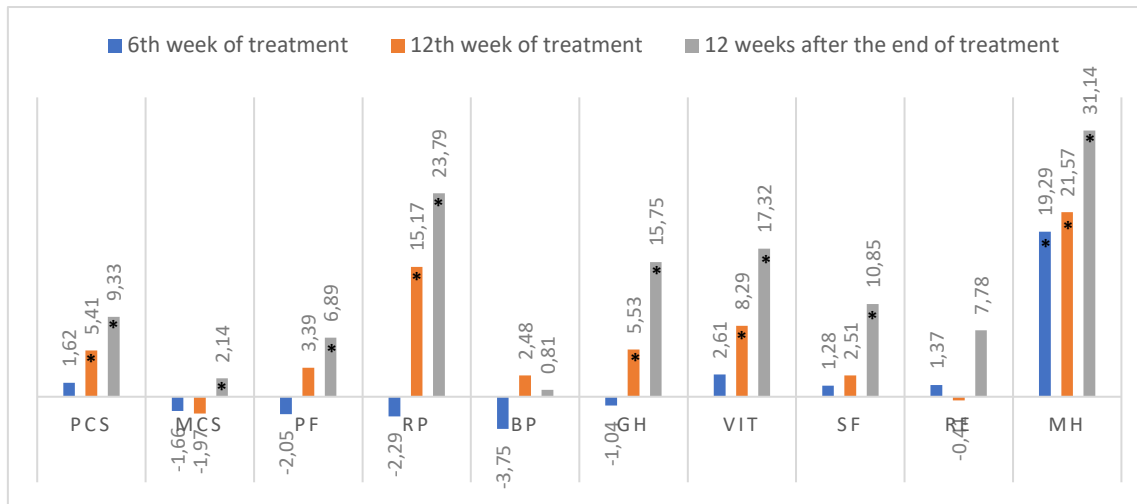
| | | |
|---------------------------|---------------|--------|
| Cirrhosis | 46 | 43.81% |
| DM2 | 13 | 12.38% |
| Hypertensive | 36 | 34.28% |
| SOF/SIM | 31 | 29.52% |
| SOF/DCV | 26 | 24.76% |
| Use of ribavirin | 48 | 45.71% |
| ALT (U/L) | 85.41 ± 65.27 | |
| AST (U/L) | 87.66 ± 57.98 | |
| Hemoglobin (mg/dL) | 14,01 ± 1,86 | |

Absolute frequency. Relative frequency. Mean ± standard deviation. N = 105. F, female; M, male; HIV, human immunodeficiency virus; DM2, type 2 diabetes mellitus; SOF, sofosbuvir; SIM, simeprevir; DCV, daclatasvir; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

HRQoL according to the SF-36 and CLDQ

There was improvement in the HRQoL indices assessed by the SF-36 and CLDQ (Table 2). Regarding the generic SF-36 questionnaire, the PCS ($p < 0.00$) and the MCS ($p = 0.04$) improved significantly. There was an improvement in PROs during treatment and 12 weeks after the end of treatment in 6 of the 8 domains: physical capacity ($p < 0.00$), limitations due to physical aspects ($p < 0.00$), general health status ($p < 0.00$), vitality (< 0.00), social aspects ($p < 0.00$) and mental health ($p < 0.00$) (Table 2). At 12 weeks after the end of treatment, PCS and MCS showed an increase of 19% (+9.33, $p < 0.000$; $r = 0.42$) and 4% (+2.14, $p = 0.04$; $r = 0.16$), respectively, when compared to baseline. For the SF-36, an improvement in PROs was observed in seven of the eight domains ($p < 0.000$). The domains role physical and vitality showed an increase of 33.19% and 25.97%, respectively, when comparing the scores at baseline with the scores 12 weeks after the end of treatment (Figure 1).

Figure 1. Difference of the mean score in relation to the SF-36 baseline.

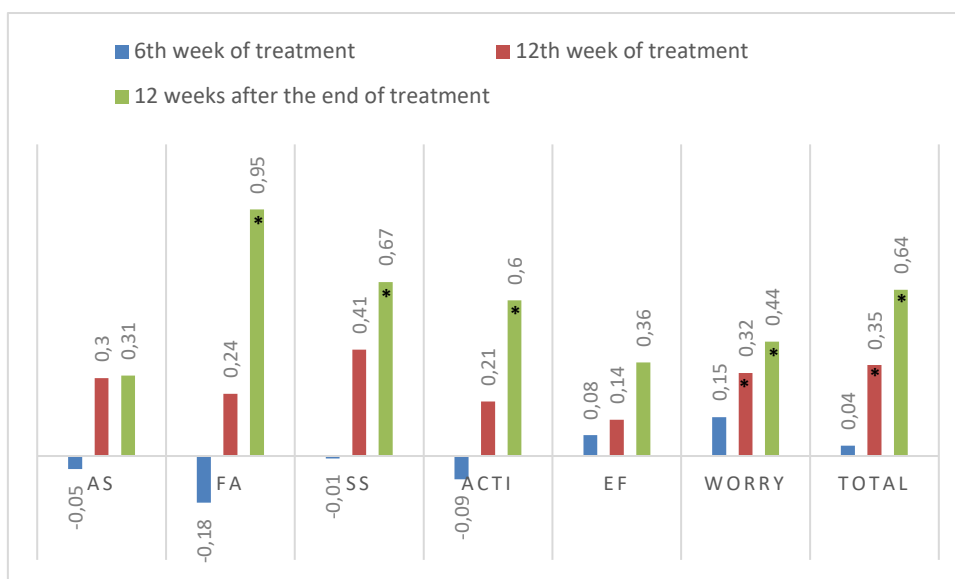


Analysis of Student t test to compare the means of week 6 of treatment, week 12 of treatment and 12 weeks after the end of treatment in relation to the baseline scores, * $p < 0.05$. $N = 105$.

PCS, Physical Component Summary; MSC, Mental Summary Component; PF, physical functioning; RP, role physical; BP, bodily pain; GH, general health; VIT, vitality; SF, social functioning; RE, role emotional; MH, mental health.

According to the CLDQ, a significant increase in PROs was observed after the institution of therapy. The total domain (mean of the six domains) showed progressive improvement after the 12th week of treatment. The scores obtained 12 weeks after the end of the treatment were significantly better when compared to baseline, 6th and 12th weeks of treatment. Among the 6 domains evaluated, 5 showed a statistically significant increase: abdominal symptoms ($p = 0.02$), fatigue ($p < 0.00$), systemic symptoms ($p < 0.00$), activity ($p < 0.00$) and concern ($p < 0.00$). The emotional function showed no significant difference ($p > 0.05$) (Table 2). The total domain, which is the sum of all domains, showed an increase of 10.52% (+0.63, $p < 0.000$, $r = 0.43$) at the 12th week after the end of treatment when compared to baseline (Figure 2). Among the CLDQ domains, four showed significant improvement 12 weeks after the end of treatment compared to baseline: fatigue (+0.95, $p < 0.000$, $r = 0.43$), systemic symptoms (+0.67, $p < 0.000$, $r = 0.38$), activity (+0.6, $p < 0.000$, $r = 0.53$) and worry (+0.44, $p < 0.000$, $r = 0.36$) (Figure 2).

Figure 2. Difference of the mean score in relation to the CLDQ baseline.

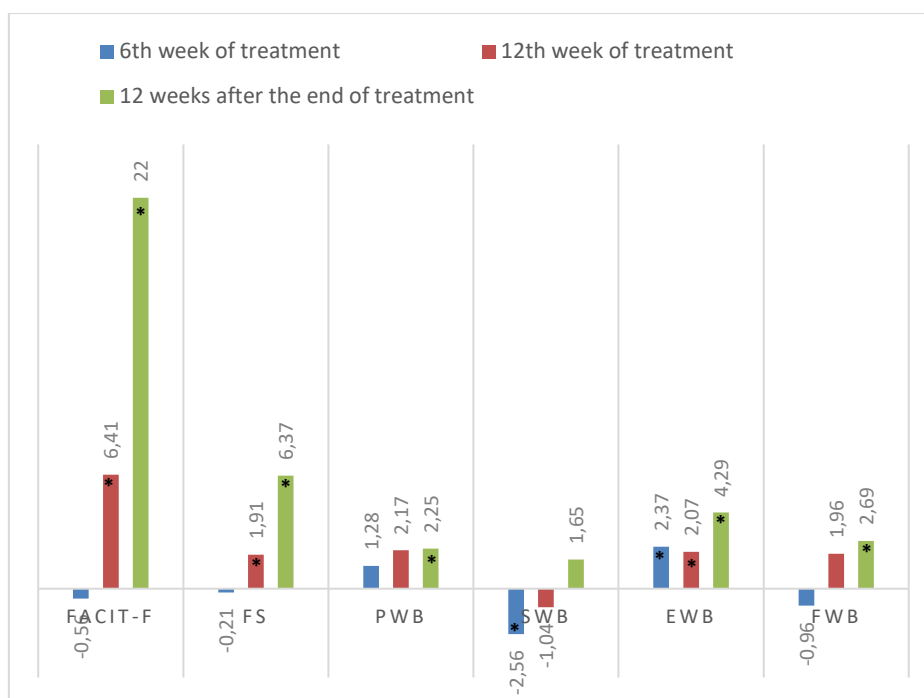


Analysis of Student t test to compare the means of week 6 of treatment, week 12 of treatment and 12 weeks after the end of treatment in relation to the baseline scores, * $p < 0.05$. $N = 105$. AS, abdominal symptoms; FA, fatigue; SS, systemic symptoms; ACTI, activity; EF, emotional function.

Fatigue according to the FACIT-F

All domains that comprise the FACIT questionnaire showed a significant difference between the weeks evaluated: physical well-being ($p = 0.023$), emotional well-being ($p < 0.00$), social well-being ($p < 0.00$), functional well-being ($p > 0.00$) and fatigue ($p < 0.00$) (Table 2). The fatigue symptoms evaluated using the FACIT-F showed a significant improvement at the end of treatment (+6.41, $p < 0.000$, $r = 0.34$) and at 12 weeks after the end of treatment (+22.00, $p < 0.000$, $r = 0.47$) when compared to the values obtained at baseline (Figure 3).

Figure 3. Difference of the mean score in relation to the FACIT-F baseline.



Analysis of Student t test to compare the means of week 6 of treatment, week 12 of treatment and 12 weeks after the end of treatment in relation to the baseline scores, * $p < 0.05$. N = 105. FACIT-F, functional assessment of chronic illness therapy-fatigue; FS, fatigue; PWB, physical well-being; SWB, social well-being; EWB, emotional well-being; FWB, functional well-being.

Table 2. HRQoL assessed by different instruments before, during, and after hepatitis C treatment.

| Instrument/Domain | Baseline | Week 6 | Week 12 | 12 weeks after treatment | p value |
|------------------------------|----------|--------|---------|--------------------------|---------|
| SF-36 | | | | | |
| Physical functioning* | 77.89 | 75.84 | 81.28 | 84.78 | <0.001 |
| Role physical * | 71.68 | 68.76 | 86.85 | 95.43 | <0.001 |
| Bodily pain* | 83.13 | 79.38 | 85.61 | 83.94 | <0.001 |
| General health* | 60.23 | 59.19 | 65.54 | 75.95 | <0.001 |
| Vitality* | 66.77 | 69.38 | 75.06 | 84.09 | <0.001 |
| Social functioning* | 78.62 | 79.9 | 81.13 | 89.47 | <0.001 |
| Role Emotional | 81.19 | 82.56 | 80.78 | 88.77 | >0.05 |

| | | | | | |
|------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Mental health* | 48.05 | 67.34 | 69.62 | 79.19 | <0.001 |
| Physical Component Summary* | 47.77 | 49.39 | 53.18 | 57.10 | <0.001 |
| Mental Component Summary* | 48.27 | 46.61 | 46.31 | 50.41 | =0.04 |
| CLDQ | | | | | |
| Abdominal symptoms* | 6.17 | 6.12 | 6.47 | 6.48 | =0.02 |
| Fatigue* | 5.86 | 5.68 | 6.10 | 6.81 | <0.001 |
| Systemic symptoms* | 5.88 | 5.87 | 6.29 | 6.55 | <0.001 |
| Activity* | 6.24 | 6.15 | 6.45 | 6.84 | <0.001 |
| Emotional function | 5.52 | 5.60 | 5.66 | 5.88 | >0.05 |
| Worry* | 6.39 | 6.54 | 6.71 | 6.83 | <0.001 |
| Total – CLDQ* | 5.99 | 6.03 | 6.34 | 6.63 | <0.001 |
| FACIT-F | | | | | |
| Total FACIT-F* | 43.32 | 43.12 | 45.23 | 49.69 | <0.001 |
| Fatigue * | 126.84 | 123.28 | 133.25 | 148.84 | <0.001 |
| Physical well-being* | 24.04 | 22.32 | 26.21 | 26.29 | =0.023 |
| Social well-being* | 22.62 | 20.06 | 21.58 | 24.27 | <0.001 |
| Emotional well-being* | 17.06 | 19.97 | 19.67 | 21.89 | <0.001 |
| Functional well-being* | 19.55 | 18.59 | 21.51 | 22.24 | <0.001 |

ANOVA test for evaluation between the 4 visits. *p<0.05. N=105. SF-36, short form – 36; CLDQ, chronic liver diseases questionnaire; FACIT-F, functional assessment of chronic illness therapy-fatigue.

Evaluation of the impact of ribavirin use on PROs

There was a significant difference in HRQoL and fatigue between the group that used ribavirin in the treatment and the group that did not use it ($p < 0.05$). Regarding the SF-36 questionnaire before the beginning of treatment, there was no difference in the PROs of these two groups ($p > 0.05$), however, at week 6 of treatment, physical capacity (66.84 vs. 84.07, $p = 0.002$), pain (70.98 vs. 88.40, $p = 0.000$), vitality (63.30 vs. 76.44, $p = 0.004$), social aspects (73.069 vs. 85.24, $p = 0.020$) and the summarized physical component (45.57 vs. 52.37, $p = 0.012$) was significantly lower in the group that used ribavirin compared to the group that did not. At week 12 of treatment, physical capacity (75.087 vs. 85.50, $p = 0.02$), social aspects (74.24 vs. 86, 82, $p = 0.012$) and the summarized physical component (50.074 vs. 55 .08, $p = 0.039$) was significantly lower in the group that used ribavirin than in the group that did not. There was no significant difference between groups after the end of treatment ($p > 0.05$) (Figure 4).

Regarding the analysis of the groups using the CLDQ questionnaire, it was possible to observe that there was no significant difference between the groups before the beginning of treatment ($p > 0.05$). At week 6 of treatment, the group that used ribavirin had lower scores than the group that did not use ribavirin in the following domains: systemic symptoms (5.61 vs. 6.10, $p = 0.020$) and activity (5.87 vs. 6 , 47, $p = 0.014$). At week 12 of treatment, the domain: systemic symptoms (5.14 vs. 6.27, $p = 0.021$) obtained significantly lower scores in the group that used ribavirin than in the group that did not. There was no significant difference between groups after the end of treatment ($p > 0.05$).

Regarding the FACIT questionnaire to assess fatigue, there was also no significant difference between groups before treatment ($p > 0.05$). At week 6 of treatment, the domains: functional well-being (16.23 vs. 20.42, $p = 0.003$), fatigue (38.58 vs. 47.38, $p = 0.002$) and the FACIT-F (114.08 vs. 132.05, $p = 0.001$) were significantly lower in the ribavirin group than in the ribavirin group. At week 12 of treatment, the fatigue domain (40.12 vs. 49.35, $p = 0.015$) was lower in the ribavirin group than in the ribavirin group. There was no significant difference in the FACIT domains after the end of treatment ($p > 0.05$) (Figure 5).

Patients who underwent therapy with AADs associated with RBV had lower plasma hemoglobin levels at week 6 (12.73 ± 2.21 vs. 14.08 ± 2.05 , $p = 0.00$) and 12 ($13, 06 \pm 5.03$ vs. 13.91 ± 2.11 , $p = 0.00$) of treatment when comparing patients without association with RBV in treatment. There was no significant difference in plasma hemoglobin levels between the two groups before treatment ($p > 0.05$) and after the end of treatment ($p > 0.05$) (Figure 6).

Predictors of HRQoL

Multiple linear regression demonstrated that the presence of diabetes mellitus was a predictor of worsening HRQoL in relation to physical and emotional symptoms before ($p < 0.05$), during ($p < 0.05$) and after the end of treatment $p < 0, 05$). The presence of cirrhosis was also a predictor of worsening HRQoL

in relation to physical and emotional symptoms before ($p < 0.05$), during ($p < 0.05$) and after the end of treatment ($p < 0.05$).

HIV positive was also a predictor of worsening HRQoL before ($p < 0.05$), during ($p < 0.05$) and after ($p < 0.05$), in physical, emotional, and social symptoms.

The use of ribavirin associated with treatment with AADs was a predictor of worsening HRQoL during treatment ($p < 0.05$).

Discussion

In this study, we assessed the impact of IFN-free therapy on PROs in Brazilian patients with chronic hepatitis C who obtained an SVR after therapy with the DAAs SOF, DCV, and SIM. There was a significant improvement in HRQoL according to the SF-36 and CLDQ scores and in fatigue according to the FACIT-F at 12 weeks after the end of treatment compared to baseline. These findings are consistent with those reported by previously published studies that analysed HRQoL in patients with chronic hepatitis C treated with IFN-free regimens [1,3,7-9,14-18].

The assessment of HRQoL was carried out using the generic questionnaire SF-36 and a specific questionnaire for patients with chronic liver disease, the CLDQ. Most domains assessed by SF-36 showed significant improvement 12 weeks after the end of treatment in relation to baseline scores, except for pain and limitations due to emotional aspects. In many studies, in patients with chronic hepatitis C, vitality is the most comprehensive measure of well-being [19]. In the present study, vitality showed a progressive increase in its scores after the 6th week of treatment. Although the HCV viral load was not made in the fourth week of therapy it is possible that in the sixth week there is no longer a viral replication of the HCV given the potency of the new therapeutic regimens. Regarding the CLDQ questionnaire, 4 of its 6 domains improved, 12 weeks after the end of treatment, except for emotional function and abdominal symptoms.

Fatigue is a common complaint in HCV patients and can be considered a debilitating symptom with a negative impact on quality of life [19, 20, 21]. In our study, fatigue symptoms, assessed by the FACIT-F questionnaire, increased by 22 points 12 weeks after the end of treatment compared to baseline, indicating an improvement in fatigue symptoms. In addition, the fatigue symptom, which was also analyzed using the CLDQ questionnaire, had a significant improvement after the end of treatment. According to Younossi et al., patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ledipasvir showed significant improvement in fatigue after the end of treatment, according to the FACIT questionnaire. (+ 6.0% in CLDQ-HCV activity / energy, + 5.0% in FACIT-F fatigue score, + 6.8% in SF-36 physical component; all $P < 0.0001$) [16].

When assessing HRQoL, IFN-free regimens are clearly superior when compared to regimens containing IFNs. Fagundes et al. demonstrated that HRQoL indices are significantly compromised during antiviral therapy with pegylated IFN and the first-generation protease inhibitors telaprevir and boceprevir but that there was a significant improvement of HRQoL after SVR [6]. Regarding HRQoL, therapy with DAAs is clearly superior to therapy based on IFN [14, 22, 23]. Younossi et al, compared treatment with

SOF associated or not with IFN. In this study, a decrease of -23.6% in the PROs was observed for the group with the IFN, while there was an improvement of up to + 11% in the free IFN regime [24]. Possibly, the high antiviral potency of IFN-free regimens leads to faster suppression of HCV replication and the absence, in most treated patients, of relevant adverse events justifies such findings.

In this study, it was possible to demonstrate that the recovery of HRQoL values occurs rapidly after the beginning of antiviral therapy and that in the twelfth week of treatment, the scores are significantly higher than those obtained at baseline. Although there was a drop in scores in the sixth week of treatment compared to baseline, this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). It is possible that in the sixth week of treatment there will still be viral replication, so there is no significant improvement ($p < 0.05$) when compared to the baseline. Gambalto et al, evaluated viral kinetics in 74 patients with hepatitis C during treatment with IFN-free DAAs, and observed that most patients obtained a viral load below 15UI / mL after 8 weeks of treatment. [25].

The addition of RBV to antiviral regimens is still recommended for patients with predictive therapeutic failure factors, such as those who have not responded to previous treatments and those with decompensated cirrhosis [26,27]. The most common adverse event related to the use of RBV is hemolytic anaemia [20]. It is questionable whether the combination of RBV with DAAs negatively impact HRQoL indices. In this study, patients treated with RBV had lower PROs when compared to those treated with RBV, in addition, these patients had lower serum hemoglobin levels during treatment (week 6 and week 12 of treatment) than the group that did not use RBV. Younossi et al. observed a decrease of 7.0% in the PROs of patients treated with SOF and RBV, while there was an increase of 11.6% in the group treated with SOF and ledipasvir ($p < 0.0001$) [16].

Among the predictors of worsening PRO in our study, diabetes mellitus, the presence of liver cirrhosis and HIV co-infection were negative predictors of HRQoL and fatigue before, during and after the end of treatment. Thuluvath et al., demonstrated that the presence of associated diseases in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy significantly compromises the recovery of HRQoL indexes [15]. In these patients, it is possible that HCV eradication does not have sufficient power to reconstitute HRQoL indices that will continue to be compromised by the associated disease [15]. In addition, the use of therapeutic regimens containing RBV was independently associated with worse PROs. This again provides support for the superiority of RBV-free regimens.

The improvement observed in the well-being of cured patients, reinforces the idea that chronic hepatitis C is not a disease that exclusively affects the liver, but has a clearly systemic component capable of harming HRQoL [27].

The latest Brazilian guideline for the treatment of chronic hepatitis C, updated in 2019, includes new AADs such as sofosbuvir / ledipasvir, sofosbuvir / velpatasvir and glecaprevir / pibrentasvir [28]. The present study was developed from 2016 to 2018, and therefore, patients received the therapies contemplated in the current PCTD. As they are drugs of similar classes, it is possible that the findings regarding HRQoL are similar.

In our study, we had only 8 patients who did not obtain SVR, which limited the assessment of HRQoL among patients who obtained SVR and those who did not. This assessment is important to verify

the effect of SVR on these patients' HRQoL. In addition, the assessment of the adverse events reported by the patients was not carried out, since this new treatment regime is known to have few adverse events.

In our study, we demonstrated the improvement of PROs in patients with real-life hepatitis C treated with IFN-free therapeutic regimens. HRQoL and fatigue had a progressive improvement during treatment and after SVR, showing that the eradication of the virus helps in better PRO scores. The presence of comorbidities in patients with hepatitis C, such as diabetes mellitus, is a negative predictor in PROs. Another negative prediction in the PROs was the presence of ribavirin in the therapeutic regimens. Such findings are consistent with those reported by studies previously published in other populations [1,3,7-9,14-18, 22, 23].

Conclusion

In summary, we demonstrated that IFN-free antiviral therapy with SOF, SIM and DCV significantly improved HRQoL in patients with chronic hepatitis C from week 6 of treatment until 12 weeks after the end of treatment. The presence of diabetes mellitus, cirrhosis, and HIV co-infected has a negative effect on HRQoL before, during and after treatment of hepatitis C. The addition of ribavirin to the antiviral regimens used compromises the HRQoL indexes during antiviral therapy.

References

1. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Younossi I, Weinstein A, Nader F, et al. Association of work productivity with clinical and patient-reported factors in patients infected with hepatitis C virus. *Journal of Viral Hepatitis*, 2016; 23(8):623-630. doi: 10.1111/jvh.12528.
2. FDA. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009 28 September 2017; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>.
3. Younossi ZM, Kallman J, Kincaid, J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology* 2007; 45(3):806-16. doi: [10.1002/hep.21565](https://doi.org/10.1002/hep.21565)
4. Brundage M, Blackford A, Tolbert E, Smith K, Bantug E, Snyder C. Presenting comparative study PRO results to clinicians and researchers: beyond the eye of the beholder. *Quality of Life Research*. 2018; 27(1):75-90. doi: 10.1007/s11136-017-1710-6.
5. Modi AA, Nazario HE, Gonzales GR, Gonzalez AS. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin in hepatitis C genotype 1 patients including those with decompensated cirrhosis who failed prior treatment with simeprevir/sofosbuvir. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47(10):1409-1415. doi: 10.1111/apt.14604.

6. Fagundes RN, Ferreira, LEVVC, Pace FHL. Health-Related Quality of Life in patients with hepatitis C in double and triple therapy. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2015; 49(6): 937-946. doi: 10.1590/S0080-623420150000600009.
7. Choo,Q, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*. 1989; 244 (4902): 359-62, 1989. doi: 10.1126/science.2523562.
8. Lavanchy D. Chronic Viral Hepatitis as a Public Health Issue in the World. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22(6):991-1008. doi: 10.1016/j.bpg.2008.11.002.
9. Walsh N. A Review of Viral Hepatitis and HIV Coinfection Among Injecting Drug Users and Assessment of Priorities for Future Activities. Geneva: World Health Organization. 2009.
10. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para Hepatite C e Coinfecções. 2017. Ministério da Saúde do Brasil. http://conitec.gov.br/images/Consultas/2017/Relatorio_PCDT_HepatiteCeCoinfeccoes_CP11_2017.pdf. Acessado em 30 de abril de 2018.
11. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MRQ. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999; 39(3):143-150.
12. Mucci S, Citero VA, Gonzalez AM, Marco MA, Nogueira-Martins LA. Cross-cultural adaptation of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) to the Brazilian population. *Cad. Saúde Pública*. 2010; 26(1):199-205. doi: 10.1590/S0102-311X2010000100021
13. [Ishikawa](#) NM, Thuler LCS, Giglio AS, Baldotto CSR, Andrade CJC, Derchain SFM. Validation of the Portuguese Version of Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F) in Brazilian Cancer Patients. *Support Care Cancer* 2010;18(4):481-90.
14. Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: validation of version 4 of the core questionnaire. *Qual Life Research*. 1999; 8(7):604.
15. Thuluvath PJ, Savva Y. Mental and physical health-related quality of life in patients with hepatitis C is related to baseline comorbidities and improves only marginally with hepatitis C cure. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2018; 9(149):1-10. doi: 10.1038/s41424-018-0016-5.
16. Jang ES, Kim YS, Kim KA, Lee YJ, Chung WJ, Kim IH, et al. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Korean Patients with Chronic Hepatitis C Infection Using the SF-36 and EQ-5D. *Gut na Liver*. 2018; 12(4):440-448 doi: 10.5009/gnl17322.
17. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Naggie S, Henry L, Hunt S. Sofosbuvir and ledipasvir improve patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *J Viral Hepat*. 2016; 23(11):857-865. doi: 10.1111/jvh.12554.
18. Younossi ZM, Stepanova M, Esteban R, Jacobson I, Zeuzem S, Sulkowski M, et al. Superiority of Interferon-Free Regimens for Chronic Hepatitis C: The Effect on Health-Related Quality of Life and Work Productivity. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96(7):5914. doi: 10.1097/MD.0000000000005914.

19. Younossi Z, Henry L. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Systematic review : patient-reported outcomes in chronic hepatitis C - the impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41:497–520. doi: 10.1111/apt.13090.
20. Marcellin P. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real life, observational study. *Liver International.* 2011; 31(4):516–546. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02461.x.
21. Medeiros LPJ, Lima MBC, Pires MMA, Maciel AMA, Medeiros RBV, Donadel MD, et al. Treatment with Sofosbuvir and Daclatasvir (with or without Ribavirin) Improves Patient Reported Outcomes in Hepatitis C. *Osong Public Health and Research Perspectives.* 2018; 9(2):50-58. doi: 10.24171/j.phrp.2018.9.2.03
22. Cacoub P, Bourliere M, Asselah T, De Ledinghen V, Mathurin P, Hézode C, et al. French Patients with Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antiviral Combinations: The Effect on Patient-Reported Outcomes. *Value in Health.* 2018; 21(10):1218-1225. doi:10.1016/j.jval.2018.01.006
23. 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. *Hepatology.* 2014; 59(6):2161-2169. doi: 10.1002/hep.27161.
24. [Golabi P](#), Sayiner M, Bush H, Gerber LH, Younossi ZM, et al. Patient-Reported Outcomes and Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis C Infection. [Clin Liver Dis.](#) 2017; 21(3):565-578. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.01.
25. Gambalto M, Canini L, Lens S, Graw F, Perpignan E, Londono MC, et al. Early HCV Viral Kinetics Under DAAs May Optimize Duration of Therapy in Patients With Compensated Cirrhosis. *Liver Int.* 2019;39(5):826-834.
26. Younossi ZM, Brown A, Buti M, Fagioli S, Mauss S, Rosenberg W, et al. Impact of eradicating hepatitis C virus on the work productivity of chronic hepatitis C (CH-C) patients: an economic model from five European countries. *Journal of Viral Hepatitis.* 2016; 23(3):217-26. doi: 10.1111/jvh.12483.
27. Juanbeltz R, Martínez-Baz, San Miguel R, Goñi-Esarte S, Cabasés JM, Castilla J. Impact of successful treatment with direct- acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. *Hepatology International.* 2018; 13(10):0205277. doi: 10.1371/journal.pone.0205277.
28. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para Hepatite C e Coinfecções. (2019). Ministério da Saúde do Brasil. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>. Acessado em 30 de março de 2019.

Supporting information

S1. Figure 1. Difference of the mean score in relation to the SF-36 baseline. Analysis of Student t test to compare the means of week 6 of treatment, week 12 of treatment and 12 weeks after the end of treatment

in relation to the baseline scores, * $p < 0.05$. N = 105. PCS, Physical Component Summary; MSC, Mental Summary Component; PF, physical functioning; RP, role physical; BP, bodily pain; GH, general health; VIT, vitality; SF, social functioning; RE, role emotional; MH, mental health

S2. Figure 2. Difference of the mean score in relation to the CLDQ baseline. Analysis of Student t test to compare the means of week 6 of treatment, week 12 of treatment and 12 weeks after the end of treatment in relation to the baseline scores, * $p < 0.05$. N = 105. AS, abdominal symptoms; FA, fatigue; SS, systemic symptoms; ACTI, activity; EF, emotional function.

S3. Figure 3. Difference of the mean score in relation to the FACIT-F baseline. Analysis of Student t test to compare the means of week 6 of treatment, week 12 of treatment and 12 weeks after the end of treatment in relation to the baseline scores, * $p < 0.05$. N = 105. FACIT-F, functional assessment of chronic illness therapy-fatigue; FS, fatigue; PWB, physical well-being; SWB, social well-being; EWB, emotional well-being; FWB, functional well-being.

S4. Figure 4. Physical Component Summary (SF-36) before, during and after the end of treatment in the group with and without ribavirin. Comparison of the averages analysed using the Student t test, * $p < 0.05$. N = 105. RBV, ribavirin.

S5. Figure 5. Fatigue (FACIT) before, during and after treatment in the group with and without ribavirin. Comparison of the averages analysed using the Student t test, * $p < 0.05$. N = 105. RBV, ribavirin.

S6. Figure 6. Evaluation of plasma hemoglobin levels before, during and after treatment in the ribavirin group and in the ribavirin group. Comparison of the averages analysed using the Student t test, * $p < 0.05$. N = 105. RBV, ribavirin

S1. Table 1 - Clinical, socio-demographic and patient characteristics in pre-treatment. Absolute frequency. Relative frequency. Mean \pm standard deviation. N = 105. F, female; M, male; HIV, human immunodeficiency virus; DM2, type 2 diabetes mellitus; SOF, sofosbuvir; SIM, simeprevir; DCV, daclatasvir; RBV, ribavirin; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

S2. Table 2. HRQoL assessed by different instruments before, during, and after hepatitis C treatment. ANOVA test for evaluation between the 4 visits. * $p < 0.05$. N=105. SF-36, short form – 36; CLDQ, chronic liver diseases questionnaire; FACIT-F, functional assessment of chronic illness therapy-fatigue.

ANEXO G – ARTIGO 2



Raissa Fagundes <raissanfagundes@gmail.com>

EJGH Submission Confirmation for Sustained virological response and muscle cramp in patients with hepatitis C: evidence of improved symptoms.

1 mensagem

EJGH <em@editorialmanager.com>
Responder a: EJGH <lweditorialoffice@wolterskluwer.com>
Para: Raissa Neves Fagundes <raissanfagundes@gmail.com>

30 de janeiro de 2020 13:24

01/30/2020

Dear Mrs. Fagundes,

RE: "Sustained virological response and muscle cramp in patients with hepatitis C: evidence of improved symptoms."

Thank you for approving your submission. Your manuscript has now been submitted to the Editorial Office.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. A copy of your submission is currently stored in your "Submissions Being Processed" folder.

Please log on to your account and make sure you have all verifications from co-authors. You are able to view the status of the verifications on your account, update authors email addresses and resend verification letters from your account under the Author Status section.

Please note that co-authors may be getting a following message:

"This action is not currently available. You may have already affirmed or declined your co-authorship status, or you may have been removed from the submission."

This is happening because they have accessed the links while logged on to the Editorial Manager account. They should be logged off and then access the verification link in an email.

Journal URL: <https://www.editorialmanager.com/ejgh/>

Your username is: raissanfagundes

<https://www.editorialmanager.com/ejgh/login.asp?i=354495&i=T4EGMEE6>

Please note, your submission will be checked on its arrival in the Editorial Office system and if anything is missing it will be returned to you for editing. Once your submission meets all the necessary criteria, it will be assigned a manuscript number to begin the review process.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind Regards,

European Journal of Gastroenterology & Hepatology

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ejgh/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

Sustained virological response and muscle cramp in patients with hepatitis C: evidence of improved symptoms.

Raíssa N Fagundes¹, Lincoln E V V C Ferreira², Fábio H L Pace³

1,2, 3-Universidade Federal de Juiz de Fora, Department of Gastroenterology, Juiz de Fora, MG, Brazil.

1-Mester - raissanfagundes@gmail.com, +55(32)988444743

2-Doctor

3-Doctor

NONE DECLARED

Abstract

Muscle cramps directly affect the quality of life of patients with liver disease. The aim of our study was to evaluate the prevalence, the factors associated with cramps and the impact of muscle cramps on the quality of life in patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. This study included 113 patients diagnosed with hepatitis C. The patients were evaluated at 4 different times: baseline, 6 weeks of treatment, 12 weeks of treatment, and 12 weeks after treatment. The Cramp Questionnaire was used to evaluate the frequency and characteristics of the cramps. The questionnaire Chronic Liver Disease Questionnaire was applied to assess the quality of life. The t test was performed to compare the 2 groups (with cramps and without cramps) in order to assess the impact of the cramp on the quality of life of these patients. Logistic regression model was built to identify variables associated with the symptoms. All questionnaires were administered before, during, and after hepatitis C treatment. A total of 64 patients (53.63%) reported cramp symptoms prior to treatment in baseline, however, during and after hepatitis C treatment there was a significant improvement in cramp symptoms compared to baseline ($p < 0.001$). Cramps significantly reduced the quality of life of these patients ($p < 0.001$). There was a significant association between sustained virological response and decreased cramp symptoms (OR=5,60, 95% IC =1,82-35,12. $p=0,032$). We concluded that HCV eradication reduces patients' cramp symptoms and significantly improving the quality of life of these patients.

Cramps; Quality of life; Hepatitis C; SVR; Patients Related Outcomes.

Introduction

Cramps are involuntary contractions of skeletal muscle that can occur at any time of day and last from seconds to minutes [1]. The pathophysiological mechanism of cramps remains unclear [2,3], although some authors suggest they are related to electrolytic, neurological, muscular, and endocrine disorders [4]. Studies have reported episodes of muscle cramps in patients with metabolic disorders, such as kidney failure, hypothyroidism, neurogenic muscular atrophy, and liver cirrhosis [2,4,5,6]. However, the prevalence of cramps in these studies varies widely from 20 to 80% depending on the inclusion criteria [2].

The association between muscle cramps, and liver cirrhosis was first reported by Konikoff and Teodoro in 1986 [7]. Subsequently, several studies confirmed the high incidence of cramps in cirrhotic patients [1,4-6,8,9]. Abrans et al. reported that the prevalence of muscle cramps was significantly higher in patients with chronic liver disease (52%) than in patients without chronic hepatitis (7.5%) and suggested that worsening liver function is a risk factor for developing cramps [8]. In another study, Angeli et al. reported that cramps were associated with cirrhosis regardless of the cause, electrolyte changes, continuous use of diuretics, or Child-Pugh score [9].

The frequent occurrence of cramps is associated with pain, which has a negative impact on Health-Related Quality of Life (HRQoL) [10,11]. HRQoL is a multidimensional concept that includes a subjective self-assessment of the individual in different domains, such as physical, emotional, mental, and social functioning in the context of a disease and its treatment [12,13,14]. Studies have shown that muscle cramps are associated with low HRQoL scores in patients with liver cirrhosis [4]. Iwasa et al. reported that many patients (26.3%) have low HRQoL scores due to muscle cramps and that hepatitis C and liver function are factors associated with the occurrence of cramps [15]. However, the impact of muscle cramps in patients with hepatitis C has not been studied. Within this context, the aim of this study was to evaluate the prevalence, the factors associated with cramps and the impact of muscle cramps on the quality of life in patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents.

Materials and Methods

This study was approved by the Research Ethics Committee of HU-UFJF, Brazil, under CAAE: 55880516.0.0000.5133. Patients were included in the study after signing the informed consent form. This was an observational study with prospective data collection. We included patients aged 18 to 75 years diagnosed with hepatitis C due to the presence of HCV RNA in serum detected by real-time polymerase chain reaction (PCR) with indication of antiviral therapy according to the recommendations of the 2017 Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Viral Hepatitis C and Coinfections of the Brazilian Ministry of Health [16]. Outpatients were followed up at the Viral Hepatitis Reference Center of the Gastroenterology Department of the University Hospital of the Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) from April 2016 to February 2018.

The hepatitis C treatment followed the recommendations of the 2017 Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for hepatitis C of the Brazilian Ministry of Health and included sofosbuvir (SOF) 400 mg/day (oral) combined with daclatasvir (DCV) 60 mg/day (oral) with or without ribavirin (RBV) 11 mg/kg/day (oral) and combined with simeprevir (SIM) 150 mg/day (orally) with or without RBV.

To evaluate the cramp and HRQoL, the patients were interviewed at the following four moments by the same researcher before the clinical assessment by the attending physician: baseline, weeks 6 and 12 of treatment, and 12 weeks after the end of treatment. Sustained virological response (SVR) was considered as negative HCV viral load 12 weeks after the end of treatment.

Cramps were evaluated at 4 different time points: baseline, 6 weeks of treatment, 12 weeks of treatment, and 12 weeks after treatment. The prevalence of cramp was evaluated in the 4 moments. The cases that presented symptoms of cramps were submitted to the Cramp Questionnaire. Cramps were evaluated using the Cramp Questionnaire, which includes questions about the features of the cramps, such as onset, frequency, duration, location, and precipitating factors. To evaluate the frequency and severity of cramps, the composite symptom score (CSS) was calculated by multiplying the frequency of cramps per week by the pain intensity [17].

To evaluate HRQoL, the following questionnaires were applied: Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). CLDQ is a specific questionnaire for the evaluation of HRQoL in patients with chronic liver disease that includes 29 items and is designed to measure 6 domains of quality of life: abdominal symptoms, fatigue, systemic symptoms, activity, emotional functions, and worry. Each of the variables is classified on a scale of 1 to 7 [18]. All questionnaires were previously validated and translated into Brazilian Portuguese.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 21.0 software (SPSS, Chicago, IL). Nonparametric variables were expressed as the median, and those with a normal distribution were expressed as the mean \pm standard deviation (SD). The prevalence of cramp in the patients was evaluated in the 4 moments: baseline, 6 and 12 weeks of treatment and 12 weeks after treatment. Patients were divided into 2 groups according to the presence or absence of cramp in the 4 assessment moments: patient with cramp and patients without cramp. The comparisons between groups were made using Student's t-test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. Descriptive statistics of all variables relevant to the two groups were calculated. The Friedman's ANOVA test was used to evaluate the CSS of patients with cramp at baseline, 6 weeks of treatment, 12 weeks of treatment, and 12 weeks after treatment. For comparison, the significance level established was $p < 0.05$.

To identify the factors associated with cramp, the logistic regression test was performed, in which the following variables were included in the analysis: sex, age, use of RBV, presence of cirrhosis, HIV co-infection, diabetes and SVR. Predictors with p values < 0.05 were considered significant.

Results

A total of 113 patients comprising 54 women and 59 men were included, with a mean age of 58.56 years. A total of 64 (53.63%) of these patients had cramp symptoms at baseline. Patients with and without cramps presented no significant differences in age, sex, type of treatment, presence or absence of comorbidities at the baseline tests as shown in Table 1.

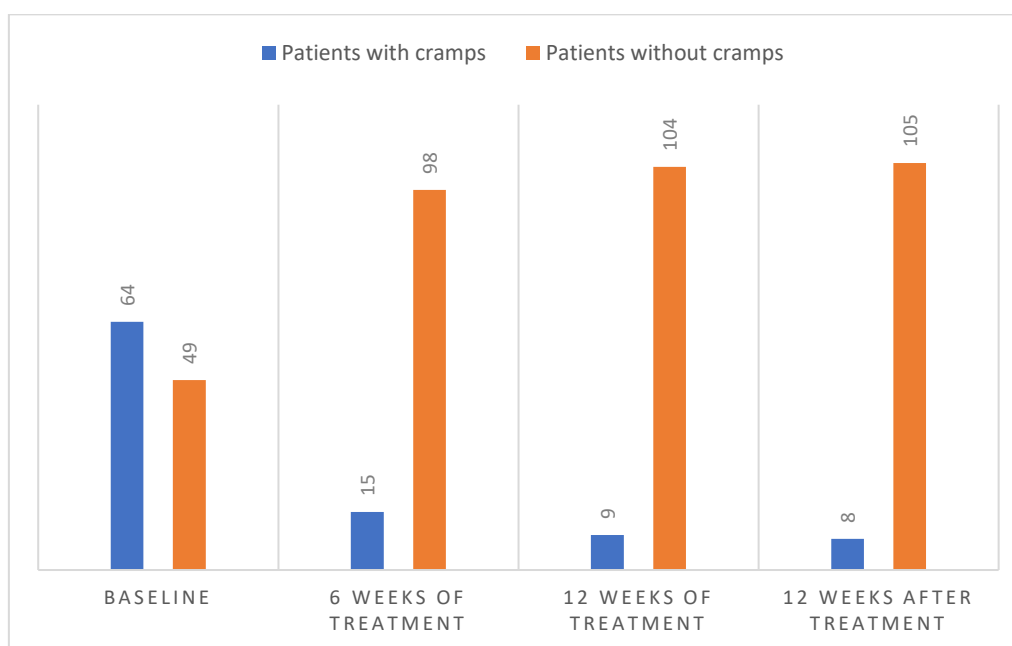
Table 1 - Sociodemographic and biochemical data of patients with chronic hepatitis C with and without cramps in baseline.

| Characteristics | Mean \pm standard deviation or number (n=113) | Patients with cramps (n=64; 53.63%) | Patients without cramps (n=49; 46.37%) | p |
|------------------|---|-------------------------------------|--|------------|
| Gender (F/M) | 54 / 59 | 33/31 | 21/28 | $p > 0.05$ |
| Age (years) | 58.56 \pm 9.09 | 59.01 \pm 9.02 | 59.54 \pm 9.01 | $p > 0.05$ |
| SOF/SIM | 47 | 29 | 18 | $p > 0.05$ |
| SOF/DCV | 66 | 35 | 31 | $p > 0.05$ |
| With RBV | 52 | 31 | 21 | $p > 0.05$ |
| Without RBV | 61 | 33 | 28 | $p > 0.05$ |
| Cirrhotic | 41 | 28 | 13 | $p > 0.05$ |
| Diabetic | 23 | 15 | 8 | $p > 0.05$ |
| HIV positive | 17 | 4 | 13 | $p > 0.05$ |
| No comorbidities | 32 | 17 | 15 | $p > 0.05$ |
| SVR | 105 | 56 | 47 | $p > 0.05$ |
| Muscle cramps | 64 | 64 | 49 | $p > 0.05$ |

SOF, sofosbuvir; SIM, simeprevir; DCV, daclatasvir; RBV, ribavirin; SVR, sustained virological response.

After treatment began, there was a decrease in the frequency of patients with gout. At baseline, 64 (53.63%) patients reported having cramp symptoms, and after 6 weeks of treatment, only 15 patients (13.27%) had cramp symptoms. At week 12 of treatment (end of treatment) the number of patients with cramp fell to 9 and 12 weeks after the end of treatment fell to 8 patients (Graph 1).

Graph 1: Prevalence of patients with muscle cramps before, during and after treatment.



Absolute frequency of patients with cramp symptoms in the 4 moments: baseline, 6 weeks of treatment, 12 weeks of treatment and 12 weeks after treatment. N=113.

In the HRQoL assessment, the CLDQ questionnaire scores were significantly lower in the group with cramps than in the without cramp group at different treatment times. At baseline, the scores that were significantly lower for the cramp group were: abdominal symptoms (5.95 ± 1.31 vs. 6.44 ± 0.93 , $p = 0.02$), systemic symptoms (5.58 ± 1.28 vs. 6.28 ± 1.08 , $p = 0.002$), activity (5.99 ± 0.86 vs. 6.56 ± 0.76 , $p = 0.000$) and total (5.79 ± 0.6 , 94 vs. 6.25 ± 0.98 , $p = 0.013$). During treatment group with cramp kept lower scores than in the group without cramp in the scores: total (5.36 ± 1.74 vs. 6.13 ± 0.63 ; $p = 0.002$), abdominal symptoms (5.22 ± 1.91 vs. 6.25 ± 0.85 ; $p = 0.001$), systemic symptoms (5.20 ± 1.59 vs. 5.97 ± 0.99 , $p = 0.011$) and activity (5.30 ± 2.31 vs. 6.28 ± 1.04 , $p = 0.006$). After the end of treatment, the group with cramp showed: Total (6.22 ± 0.86 vs. 6.70 ± 0.35 ; $p = 0.003$), fatigue (6.22 ± 1.22 vs. 6.87 ± 0.25 ; $p = 0.000$), systemic symptoms (5.96 ± 0.67 vs. 6.63 ± 0.47 , $p = 0.000$) worse scores than the without cramp group (Table 2).

Table 2 – Health-related quality of life analyzed through the Chronic Liver Diseases Questionnaire (CLDQ) in patients with and without cramps

| The point | Patients with cramps | Patients without cramps | P value |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| CLDQ - TOTAL | | | |
| Baseline* | 5.79 ± 0.94 | 6.25 ± 0.98 | $p = 0.013$ |
| Treatment week 4* | 5.36 ± 1.74 | 6.13 ± 0.63 | $p = 0.002$ |
| Treatment week 12 | 6.02 ± 0.53 | 6.35 ± 0.52 | $p = 0.100$ |
| 12 weeks after treatment* | 6.22 ± 0.86 | 6.70 ± 0.35 | $p = 0.003$ |
| CLDQ Abdominal symptoms | | | |
| Baseline* | 5.95 ± 1.31 | 6.44 ± 0.93 | $p = 0.020$ |
| Treatment week 4* | 5.22 ± 1.91 | 6.25 ± 0.85 | $p = 0.001$ |
| Treatment week 12 | 5.98 ± 1.32 | 6.51 ± 0.85 | $p = 0.270$ |
| 12 weeks after treatment | 5.93 ± 1.73 | 6.64 ± 0.57 | $p = 0.100$ |
| CLDQ Fatigue | | | |
| Baseline | 5.63 ± 1.57 | 6.16 ± 1.52 | $p = 0.072$ |
| Treatment week 4* | 4.84 ± 1.05 | 5.81 ± 1.22 | $p = 0.011$ |
| Treatment week 12 | 5.94 ± 0.87 | 6.11 ± 1.13 | $p = 0.611$ |
| 12 weeks after treatment* | 6.22 ± 1.22 | 6.87 ± 0.25 | $p = 0.000$ |
| CLDQ Systemic symptoms | | | |
| Baseline* | 5.58 ± 1.28 | 6.28 ± 1.08 | $p = 0.002$ |
| Treatment week 4* | 5.20 ± 1.59 | 5.97 ± 0.99 | $p = 0.011$ |

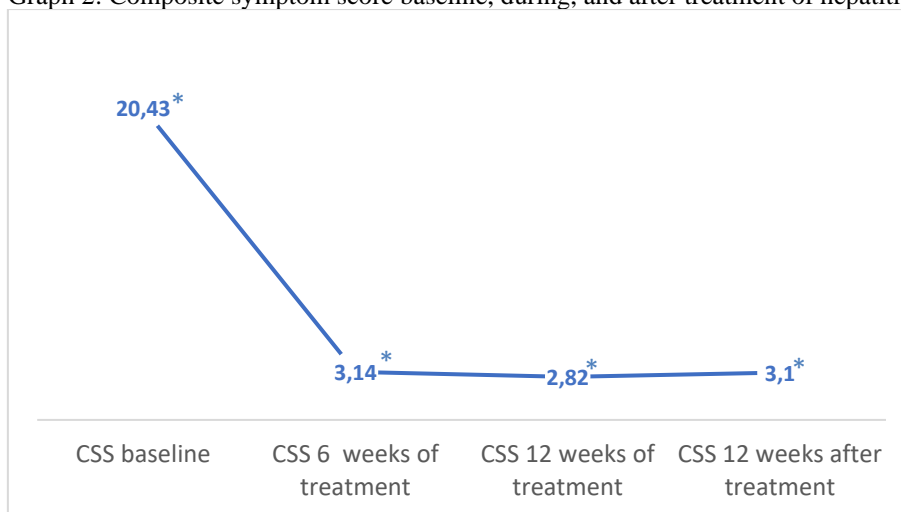
| | | | |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Treatment week 12* | 5.71 ± 0.56 | 6.34 ± 0.71 | p = 0.010 |
| 12 weeks after treatment* | 5.96 ± 0.67 | 6.63 ± 0.47 | p = 0.000 |
| CLDQ Activity | | | |
| Baseline* | 5.99 ± 0.86 | 6.56 ± 0.76 | p = 0.000 |
| Treatment week 4* | 5.30 ± 2.31 | 6.28 ± 1.04 | p = 0.006 |
| Treatment week 12 | 6.20 ± 0.59 | 6.46 ± 0.64 | p = 0.243 |
| 12 weeks after treatment | 6.56 ± 0.63 | 6.89 ± 0.27 | p = 0.055 |
| CLDQ Emotional function | | | |
| Baseline | 5.30 ± 1.55 | 5.81 ± 1.52 | p = 0.082 |
| Treatment week 4 | 5.33 ± 1.36 | 5.64 ± 1.02 | p = 0.417 |
| Treatment week 12 | 5.36 ± 0.88 | 5.67 ± 1.11 | p = 0.353 |
| 12 weeks after treatment | 6.56 ± 0.63 | 6.89 ± 0.27 | p = 0.054 |
| CLDQ Worry | | | |
| Baseline | 6.41 ± 1.12 | 6.35 ± 1.24 | p = 0.801 |
| Treatment week 4 | 6.45 ± 0.88 | 6.56 ± 0.65 | p = 0.654 |
| Treatment week 12 | 6.67 ± 0.42 | 6.72 ± 0.52 | p = 0.785 |
| 12 weeks after treatment* | 6.82 ± 0.36 | 6.85 ± 0.28 | p = 0.003 |

Student's t-test. Mean ± standard deviation. *p<0.05. n=113. CLDQ, Chronic Liver Diseases Questionnaire.

The intensity of pain associated with cramp was classified in most cases as very painful (70.30%). Its frequency was: daily (51.6%), weekly (39.1%), and monthly (9.4%). The calf was the site most affected by cramps (46.9%). Approximately 59.4% had cramps during the night, while 34.4% had cramps during the day and night. Cramps during rest were reported by 73.4% of the group of patients with cramps.

To evaluate the frequency and severity of cramps, the composite symptom score (CSS) was calculated by multiplying the frequency of cramps per week by the pain intensity. There was a significant difference in the CSS when compared before, during, and after treatment ($\chi^2(3)= 12.68, p<0.000$), indicating an improvement in cramp symptoms after the onset of treatment for hepatitis C (Graph 2).

Graph 2: Composite symptom score baseline, during, and after treatment of hepatitis C.



Friedman's ANOVA. *p<0.05. n=113.

The SRV was achieved by 105 patients (95%). There was a significant association between SVR and decreased cramp symptoms (OR=5.60; 95% IC =1.82 -35.25; p=0.032), indicating that SVR is a positive predictor of cramp improvement. In addition, the use of ribavirin is associated with a decrease in cramp symptoms in the 6th week of treatment (OR=6.05; 95% IC =1.60-22.84; p=0.008)

Discussion

Several studies have shown that muscle cramps occur with varying severity and frequency in patients with liver disease [1-4, 6,7,11,12]. However, no study has specifically evaluated cramps in a sample of patients with hepatitis C. In our study, 53.63% of patients with hepatitis C had symptoms of muscle cramps. This prevalence of muscle cramps in HCV-positive patients can be compared with the study by Iwasa et al., who reported a high prevalence of symptoms of muscle cramps among patients with HCV [15]. In our study, six weeks after starting treatment for hepatitis C with new DAAs, there was a significant improvement in cramp symptoms compared with the baseline ($p < 0.000$). The prevalence of cramp decreased by 76% after initiation of therapy with the new DAAs. There was an 80% decrease in cramp symptoms after SVR compared to baseline data. The present study revealed that SVR was a predictive factor for the improvement of symptoms of muscle cramps in patients with hepatitis C.

The presence of comorbidities such as cirrhosis, diabetes, or HIV in patients with hepatitis C had no significant effect on the presence or absence of muscle cramps ($p > 0.05$). However, previous studies have shown a high association between symptoms of muscle cramps and cirrhosis [1,2,4,7,10,15]. Chatrath et al. showed that the prevalence of cramps in cirrhotic patients was 67% [4]. In this study, the reported cramps occurred with a daily frequency and strong intensity and were predominantly located in the calf; in addition, rest was a triggering factor for cramps. The CSS (the product of cramp frequency/week and pain severity) averaged 20 at baseline and fell to 4 at weeks 6 and 12 and after treatment, revealing that HCV eradication was associated with a significant improvement in cramp symptoms in these patients. No previous study has reported such a finding.

Muscle cramps have a negative impact on patients' HRQoL [10,17,19]. The present study showed that patients with muscle cramps had worse HRQoL scores than those without symptoms of cramps. The specific questionnaire for HRQoL assessment in patients with liver disease, CLDQ, revealed that almost all domains were worse in patients with cramps. This finding is consistent with a recently published clinical trial that found a negative correlation between the CLDQ and the CSS; that is, a high CSS was associated with low CLDQ [4]. In another study, Marchesini et al. examined factors associated with low HRQoL in patients with cirrhosis [17]. While HRQoL declined with worsening of the Child-Pugh score, muscle cramps occurred regardless of the severity of liver disease, and the authors concluded that muscle cramps are independently associated with worsening HRQoL [17].

We can be concluded that muscle cramps occur very frequently in patients with liver disease, especially in patients with hepatitis C, and the occurrence of cramps is associated with a significant decrease in HRQoL. The predictive factor for improvement of cramp symptoms in patients with hepatitis C was HCV eradication (SVR). Future studies are needed to investigate the pathophysiological mechanism of cramps in patients with hepatitis C.

Compliance with Ethical Standards

Author Raíssa Neves Fagundes declares that she has no conflict of interest. Author Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira declares that he has no conflict of interest. Author Fábio Heleno de Lima Pace declares that he has no conflict of interest. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This study was approved by the Research Ethics Committee of HU-UFJF, Brazil, under CAEE: 55880516.0.0000.5133. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Abd-Elsalam S, El-Kalla F, Ali LA, Mosaad S, Alkhalawany W, Elemery B, et al. Pilot study of orphenadrine as a novel treatment for muscle cramps in patients with liver cirrhosis. *United European Gastroenterology Journal*. 2018; 6(Suppl 3):422–427.
2. Jansen PH, Joosten EM, Vingerhoets HM. Muscle cramp: main theories as to a etiology. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1990; 239:337–342.
3. Katzberg HD. Neurogenic muscle cramps. *Journal of Neurology*. 2015; 265(Suppl 8):1814-18-21.
4. Chatrath H, Liangpunsakul S, Ghabril M, Otte J, Chalasani N, Vuppalanchi R. Prevalence and morbidity associated with muscle cramps in patients with cirrhosis. *Am J Med*. 2012; 125(Suppl 10):101–1025.

5. Marotta PJ, Graziadei, IW, Ghent, CN. Muscle cramps: a 'complication' of cirrhosis. *Can J Gastroenterol*. 2000; 14:21-25.
6. Baskol M, Ozbakir O, Coşkun R, Baskol G, Saraymen R, Yucesoy M. The role of serum zinc and other factors on the prevalence of muscle cramps in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38(Suppl 6):524-529.
7. Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps. A symptom of liver cirrhosis? *J Clin Gastroenterol*. 1986; 8:669-672.
8. Abrams GA, Concato J, Fallon MB. Muscle cramps in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*., 1996; 91:1363-1366.
9. Angeli P, Albino G, Carraro P, Dalla Pria M, Merkel C, Caregaro L, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology*. 1996; 23:264-273.
10. Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(Suppl 11):385-1391.
11. Elfert AA, Abo Ali L, Soliman S, Zakaria S, Shehab El-Din I, Elkhawany W, et al. Randomized placebo-controlled study of baclofen in the treatment of muscle cramps in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 28(Suppl 11):1280-1284.
12. Ohashi K, Ishikawa T, Suzuki, M, Abe H, Koyama F, Nakano T, et al. Health - related quality of life on the clinical course of patients with chronic hepatitis C receiving daclatasvir / asunaprevir therapy : A prospective observational study comparing younger (< 70) and elderly (≥ 70) patients. *Experimental And Therapeutic Medicine*. 2018; 15:970-976.
13. Jang ES, Kim YS, Kim KA, Lee YJ, Chung WJ, Kim IH, et al. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Korean Patients with Chronic Hepatitis C Infection Using the SF-36 and EQ-5D. *Gut Liver*. 2018; 12(Suppl 4):440-448.
14. Modi AA, Nazario HE, Gonzales GR, Gonzalez SA. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin in hepatitis C genotype 1 patients including those with decompensated cirrhosis who failed prior treatment with simeprevir/sofosbuvir. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47(Suppl 10):409-1415.
15. Iwasa M, Karino Y, Kawaguchi T, Nakanishi H, Miyaaki H, Shiraki M, et al. Relationship of muscle cramps to quality of life and sleep disturbance in patients with chronic liver diseases: A nationwide study. *Liver International*. 2018; 38(Suppl 12):2309-2316.
16. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para Hepatite C e Coinfecções. (2017). Ministério da Saúde do Brasil. http://conitec.gov.br/images/Consultas/2017/Relatorio_PCDT_HepatiteCeCoinfeccoes_CP11_2017.pdf. Acessado em 30 de novembro de 2019.
17. Vidot H, Carey S, Allman-Farinelli M, Shackel N. Systematic review: The treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 40(Suppl 3):221-232.
18. Mucci S, Citero VA, Gonzalez AM, De Marco MA, Nogueira-Martins LA. Cross-cultural adaptation of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) to the Brazilian population. *Cad. Saúde Pública*. 2010; 26(Suppl 1):199-205.
19. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001; 120(Suppl 1):170-8.

