



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

Health-Related Quality of Life in patients with hepatitis C in double and triple therapy

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

Raíssa Neves Fagundes¹, Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira¹, Fábio Heleno de Lima Pace¹

* Extraído da dissertação "Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite crônica C tratados com terapia dupla e tripla", Universidade Federal de Juiz de Fora, 2015.

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Gastroenterologia, Juiz de Fora, MG, Brasil.

ABSTRACT

Objective: Comparing Health-Related Quality of Life (HRQoL) scores in patients with chronic hepatitis C undergoing double and triple antiviral therapy and analyzing possible factors related to HRQoL. **Method:** HRQoL was assessed using the Short Form 36 and Chronic Liver Disease Questionnaire, which were applied at baseline and at weeks 4, 12 and 16 of treatment to 32 patients divided into two groups: double therapy with pegylated interferon (IFN-PEG) and ribavirin, and triple therapy with PEG-IFN, ribavirin and telaprevir. **Results:** The reduction of HRQoL was greater in patients receiving triple therapy compared to those treated with two drugs, the most critical time is at 12 weeks in both groups. After removal of telaprevir, the triple therapy group significantly improved their HRQoL scores. Anxiety and depression before treatment, employment status and race are significantly related to diminished HRQoL. **Conclusion:** Patients undergoing double and triple therapy have diminished HRQoL indexes, but the addition of telaprevir chooses a more significant decrease.

DESCRIPTORS

Hepatitis C; Quality of Life; Combined Modality Therapy; Ribavirin; Interferons; Protease Inhibitors.

Autor Correspondente:

Raíssa Neves Fagundes
Universidade Federal de Juiz de Fora,
Faculdade de Medicina
Rua Catulo Breviglieri s/nº – Santa Catarina
CEP 36035-130 – Juiz de Fora, MG, Brasil
raissanfagundes@gmail.com

Recebido: 05/05/2015
Aprovado: 23/09/2015

INTRODUÇÃO

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

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

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

Estudos têm demonstrado que pacientes com hepatite C crônica não tratados e aqueles submetidos à terapia antiviral com interferon peguilado (PEG-IFN) e ribavirina apresentam redução expressiva dos índices de qualidade de vida^(4,9-10,12-13). Embora, no Brasil, haja a perspectiva de disponibilização de drogas mais eficazes e com menos eventos adversos, a terapia tripla com telaprevir possivelmente permanecerá como opção terapêutica. Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar os escores de QVRS em pacientes com hepatite C crônica submetidos à terapia dupla (PEG-IFN e RBV) e tripla (PEG-IFN, RBV e TVR) e identificar os possíveis fatores envolvidos na percepção de QVRS.

MÉTODO

Estudo de coorte do tipo observacional, prospectivo. Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 75 anos com diagnóstico de hepatite crônica C estabelecido pela presença no soro do RNA do VHC realizado por técnica de *Polymerase Chain Reaction – Real Time* (PCR-RT) com indicação de terapia antiviral conforme as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C do Ministério da Saúde do Brasil de 2013, Portaria nº 221, de 13 de julho de 2011 – SVS/MS⁽¹⁴⁾. A determinação do genótipo foi realizada pela mesma técnica e ambos os testes foram realizados na Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte. Todos os pacientes estavam em seguimento regular no Centro de Referência em Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) no período de março de 2012 a julho de 2014. Todos os medicamentos são oferecidos gratuitamente pelo sistema único de saúde (SUS).

Foram excluídos pacientes com idade inferior a 18 ou acima de 75 anos, aqueles infectados pelo vírus da imunodefici-

ência humana (HIV), vírus da hepatite B (VHB) e portadores de doença renal crônica (creatinina superior a 1,5mg/dl).

De acordo com o protocolo do Ministério da Saúde do Brasil (2013), os pacientes infectados pelo genótipo 1 com graus 3 ou 4 de fibrose hepática deverão receber terapia tripla, e os demais, terapia dupla. A terapia dupla consiste na utilização de PEG-IFN alfa 2a (180 microgramas) ou 2b (1,5 microgramas/kg peso) associada à ribavirina 1000 mg (<75 kg) ou 1250mg/dia (≥75kg), uma vez por semana. O tratamento tem duração de 24 semanas para os genótipos 2 ou 3 e 48 semanas para o genótipo 1. Os pacientes do grupo terapia tripla receberam, além de PEG-IFN e RBV, o Telaprevir (TPV) na dose de 1.125 mg duas vezes ao dia nas primeiras 12 semanas, seguido da terapia dupla até o fim do tratamento⁽¹⁴⁾. Todos os pacientes foram acompanhados até 16 semanas de tratamento, pois o objetivo do estudo foi determinar a influência do telaprevir sobre os índices de QVRS, e o que difere os dois grupos até a 12ª semana de tratamento é a presença do telaprevir. Para verificar o comportamento dos escores de QVRS após a retirada do telaprevir, nova avaliação da QVRS foi realizada 4 semanas após sua suspensão (16ª semana). O seguimento clínico foi realizado de acordo com a rotina do CRHV do HU-UFJF. Conforme as diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, novas determinações da carga viral do VHC foram realizadas nas semanas 4 e 12. Foi considerada resposta virológica rápida (RVR) a negatização da carga viral do VHC na 4ª semana, e para os pacientes em terapia tripla, resposta virológica rápida estendida à negatização da carga viral do VHC nas semanas 4 e 12. As regras de interrupção da terapia foram baseadas nas recomendações do protocolo do Ministério da Saúde.

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

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

Para mensuração da QVRS todos os participantes do estudo responderam ao *Short Form 36* (SF-36) e ao *Chronic Liver Diseases Questionnaire* (CLDQ). Os questionários foram aplicados em linguagem nativa (português) antes do início do tratamento e nas semanas 4, 12 e 16 de terapia. A equipe assistente não teve conhecimento dos resultados dos escores aplicados. O SF-36 é um instrumento genérico universalmente utilizado para avaliação da QVRS⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. O questionário SF-36 é composto por 11 questões e 36 itens que englobam oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado

geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Para análise dos resultados, os oito domínios foram reagrupados em dois grandes componentes: componente físico resumido (CFR) e componente mental resumido (CMR). O indivíduo recebe um escore em cada domínio, que varia de 0 a 100, sendo 0 o pior e 100 o melhor⁽¹⁷⁾. O CLDQ é específico para avaliação da QVRS em pacientes com doença hepática crônica. É composto por 29 itens distribuídos em seis domínios: sintomas abdominais, fadiga, sintomas sistêmicos, atividade, função emocional e preocupação. Os escores calculados para cada faixa de domínio variam de 1 a 7. Escores mais altos indicam uma frequência mínima de sintomas e, conseqüentemente, uma melhor QVRS. A pontuação total é calculada com a média dos 29 itens⁽¹⁸⁾.

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

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

RESULTADOS

Foram incluídos 32 pacientes, 17 tratados com terapia dupla (INF+RIB) e 15 com terapia tripla (INF+RIB+TEL). A maioria dos pacientes foi do sexo feminino (59%) e 25% casados. Houve o predomínio do genótipo 1 (75%) e cirrose hepática esteve presente em 34% dos pacientes. A análise comparativa entre os dois grupos não mostrou diferença com relação às características sociodemográficas, tais como sexo, raça, estado civil, escolaridade, condição profissional, tabagismo e etilismo, o que demonstra homogeneidade entre os grupos.

QVRS SEGUNDO SF-36

Antes do tratamento, a média do componente físico resumido (CFR) do SF-36 foi semelhante nos grupos terapia dupla e tripla ($51,5 \pm 8,4$ vs. $53,8 \pm 6,0$; $p=0,413$). Após o início do tratamento, os escores de QVRS declinaram em ambos os grupos, porém no grupo terapia tripla a redução foi mais acentuada. Na semana 12, a média do CFR foi pior nos pacientes tratados com três drogas ($27,7 \pm 4,06$ vs. $37,6 \pm 8,23$; $p < 0,001$). Na semana 16, quatro semanas após a suspensão do telaprevir, houve recuperação dos escores do CFR, porém, ainda permaneceram menores no grupo terapia tripla ($35,0 \pm 3,66$ vs. $40,8 \pm 9,33$; $p=0,026$). Quando comparadas as diferenças (decréscimo) entre os índices

do CFR antes do tratamento e na semana 12 ($-26,03 \pm 8,11$ vs. $-11,88 \pm 10,65$; $p < 0,001$) observou-se uma redução maior nos pacientes em terapia tripla (Figura 1). Entre os domínios do CFR, a capacidade funcional (CF) foi o mais comprometido na terapia tripla em relação à dupla, nas semanas 4 ($34,66 \pm 2,85$ vs. $64,17 \pm 2,39$; $p=0,003$) e 12 ($17,06 \pm 1,60$ vs. $59,52 \pm 2,64$; $p < 0,001$). Na semana 16, quatro semanas após a retirada do telaprevir, a capacidade funcional (CF) tornou-se semelhante entre os grupos ($55,82 \pm 2,58$ vs. $45,53 \pm 1,03$; $p=0,144$).

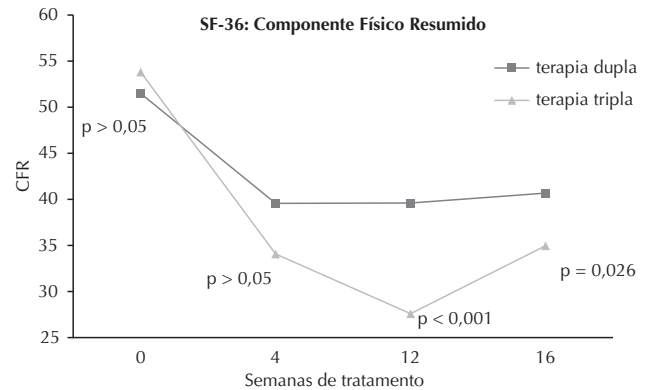


Figura 1 – Componente Físico Resumido (CFR) durante as 16 semanas de tratamento, SF-36 – Juiz de Fora, MG, Brasil, 2014.

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

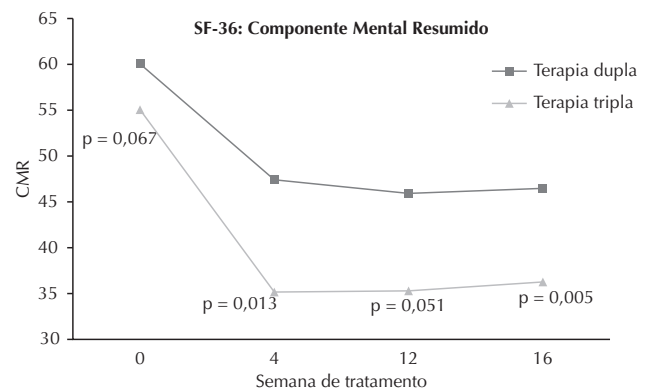


Figura 2 – Componente Mental Resumido (CMR) durante as 16 semanas de tratamento, SF-36 – Juiz de Fora, MG, Brasil, 2014.

Na avaliação individual dos domínios, a semana 12 apresentou os piores escores de QVRS. Capacidade funcio-

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

QVRS SEGUNDO CLDQ

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

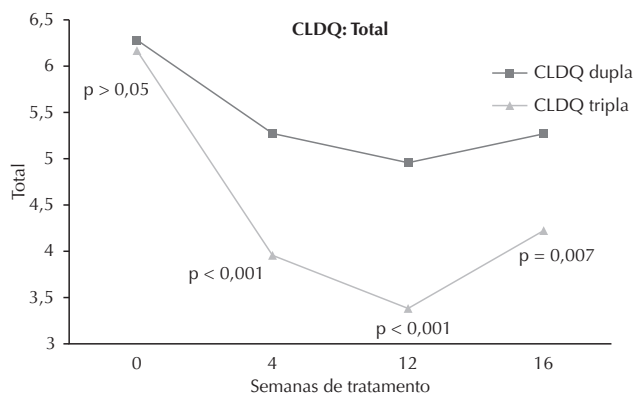


Figura 3 – CLDQ – TOTAL durante as 16 semanas de tratamento – Juiz de Fora, MG, Brasil, 2014.

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

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

IDENTIFICAÇÃO DE FATORES PREDITORES DE QVRS – SF 36 E CLDQ

Como fatores preditivos de qualidade de vida, foi possível demonstrar que o tratamento tripla foi associado de modo independente a menor QVRS tanto pelo SF-36 quanto

pelo CLDQ. Com relação ao CFR, somente o tratamento tripla foi associado a menor QVRS ($\beta = -0,680$, $p < 0,001$). A presença de ansiedade ($\beta = -0,602$, $p < 0,001$) e depressão ($\beta = -0,571$, $p = 0,001$) antes do tratamento e *status* empregatício ($\beta = 0,425$, $p = 0,0015$) foi associada ao CMR. De acordo com o CLDQ, ansiedade ($\beta = -0,592$, $p < 0,001$), depressão ($\beta = -0,614$, $p < 0,001$), tratamento tripla ($\beta = -0,593$, $p < 0,001$), raça ($\beta = 0,360$, $p = 0,043$) e *status* empregatício ($\beta = 0,356$, $p = 0,045$) foram preditores de QVRS. A queda dos escores de QVRS segundo o questionário CLDQ foi associada a maior chance de obtenção de resposta virológica rápida (RVR) ($\beta = 0,388$, $p = 0,028$), superior no grupo terapia tripla ($93,3\%$ vs. $47,1\%$; $p = 0,003$).

DISCUSSÃO

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

É sabido que a hepatite C crônica ocasiona queda dos índices de QVRS, mesmo na ausência de doença hepática avançada⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Em uma revisão sistemática, na qual foram incluídos 15 estudos, pacientes com hepatite C crônica, sem sinais de doença avançada, apresentaram redução na QVRS pelo SF-36 tanto no componente físico quanto no mental resumidos⁽²¹⁾. Como esperado, em pacientes com cirrose hepática a redução da QVRS é ainda maior⁽²²⁻²³⁾. Até recentemente, a terapia padrão da hepatite C crônica era a associação de IFN-PEG e ribavirina. Entretanto, este tratamento é associado com uma série de eventos adversos como fadiga, sintomas tipo influenza (*flu-like*), anemia, transtornos neuropsiquiátricos que interferem na qualidade de vida e eventualmente levam à interrupção da terapia. Em uma pesquisa foi demonstrada a redução dos escores de qualidade de vida pelo SF-36, entre 1860 pacientes com hepatite C crônica tratados com IFN-PEG e ribavirina⁽²⁴⁾. Estudos que avaliaram a qualidade de vida em pacientes submetidos à terapia dupla são escassos e com terapia tripla ainda mais escassos.

Em nosso estudo, foi possível demonstrar que pacientes tratados com três drogas, (telaprevir) apresentaram maior redução dos índices de qualidade de vida. De acordo com o SF-36 a queda mais expressiva foi no CFR, especificamente na capacidade funcional. Cabe ressaltar que a semana 12 foi a mais crítica e que na semana 16, quatro semanas após a retirada do telaprevir, houve recuperação da QVRS, mas esta ainda permaneceu inferior com relação aos pacientes em terapia dupla. Tal fato demonstra claramente que o telaprevir é o responsável por estes achados. Embora o presente estudo tenha a limitação de não ter avaliado a associação entre anemia e QVRS, é possível que os menores índices de QVRS observados nos pacientes em terapia tripla possa

ser justificada pela sua presença. O tratamento de pacientes com terapia dupla é associado ao surgimento de anemia hemolítica dose-dependente induzida pela ribavirina. A adição do telaprevir aumenta a incidência de anemia como foi bem demonstrado em um estudo realizado, no qual 30% e 15% dos pacientes tratados com terapia tripla (IFN PEG + ribavirina + telaprevir) e dupla desenvolveram anemia, respectivamente⁽²⁵⁾. Em estudo publicado no qual foi avaliada a segurança do telaprevir em 1782 pacientes com fibrose hepática avançada, a anemia esteve presente em 931 (59%) pacientes e 157 (10%) pacientes necessitaram de transfusão sanguínea⁽²⁶⁾. Outro estudo relatou que 90% de 2084 pacientes tratados com terapia tripla nos EUA apresentaram eventos adversos, necessitando de alguma intervenção e que 39% dos pacientes descontinuaram precocemente a terapia⁽²⁷⁾. É possível que tais eventos também tenham contribuído para a pior QVRS observada no presente estudo.

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

De acordo com o CLDQ, o comportamento dos escores de qualidade de vida foi muito semelhante ao observado com o SF-36, mostrando boa concordância entre os questionários. Isto é, piores nos pacientes em terapia tripla nas semanas 4 e 12 com recuperação parcial na semana 16, mas se mantendo pior, neste momento, quando comparados aos pacientes em terapia dupla. Em ambos os questionários a semana 12 foi a crítica, durante a qual se observou os mais baixos índices de QVRS. Da mesma forma, outros estudos evidenciaram os mais baixos índices de QVRS na semana 12 de tratamento com terapia dupla^(24,28).

Durante a terapia antiviral é importante identificar, de forma precoce, fatores associados à piora da QVRS para que intervenções sejam feitas com o objetivo de manutenção do tratamento, evitando a interrupção prematura e o insucesso do mesmo. O tratamento com três drogas foi associado de modo independente a pior QVRS, o que motiva a pesquisa por novas drogas que felizmente estão por ser disponibilizadas brevemente no Brasil. Entretanto, no Brasil, é possível que o telaprevir ainda possa permanecer como uma opção terapêutica. Em nosso estudo, a presença

de ansiedade e depressão antes do tratamento, a situação laboral e a raça estiveram associadas à QVRS. Portanto, o rastreamento rotineiro de transtornos psiquiátricos parece estar recomendado.

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

Como principal limitação do estudo destaca-se o tamanho reduzido da amostra, justificado pelos critérios restritivos de inclusão dos pacientes em terapia antiviral com os inibidores da protease. Outra limitação é que o tratamento da hepatite crônica C com o telaprevir será, em breve, substituído pelos novos agentes antivirais de ação direta, mas o entendimento da evolução da terapia antiviral em seus diversos aspectos como eficácia, tolerância e qualidade de vida se mantém pertinente.

No Brasil, em 2015, é esperada a aprovação dos Antivirais de Ação Direta (DAA) de segunda geração, daclatasvir, simeprevir e sofosbuvir. São drogas de altíssima eficácia, baixo índice de eventos adversos, maior comodidade posológica, o que possibilita tratamentos mais curtos e elegibilidade de um maior número de pacientes⁽³⁰⁾. Além disso, em estudo recentemente publicado foi demonstrado que o uso do sofosbuvir ocasionou impacto mínimo na QVRS em pacientes submetidos à terapia antiviral, demonstrando a sua boa tolerância⁽⁵⁾.

CONCLUSÃO

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

RESUMO

Objetivo: Comparar os escores de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) em pacientes com hepatite crônica C submetidos à terapia antiviral dupla e tripla e analisar os possíveis fatores relacionados à QVRS. **Método:** A QVRS foi avaliada utilizando o *Short Form 36* e o *Chronic Liver Disease Questionnaire*, que foram aplicados antes e nas semanas 4, 12 e 16 de tratamento, em 32 pacientes divididos em 2 grupos: terapia dupla com interferon peguado (IFN-PEG) e ribavirina e tripla com IFN-PEG, ribavirina e telaprevir. **Resultados:** A redução da QVRS foi maior em pacientes em terapia tripla quando comparados àqueles tratados com duas drogas, sendo o momento mais crítico a 12ª semana em ambos os grupos. Após a retirada do telaprevir, o grupo terapia tripla melhorou de modo significativo os escores de QVRS. Ansiedade e depressão no pré-tratamento, *status* empregatício e raça se mostraram relacionados à redução da QVRS. **Conclusão:** Pacientes submetidos à terapia dupla e tripla apresentam redução dos índices de QVRS, mas a adição do telaprevir confere uma queda mais expressiva.

DESCRITORES

Hepatite C; Qualidade de Vida; Terapia Combinada; Ribavirina; Interferons; Inibidores de Proteases.

RESUMEN

Objetivo: Comparar los puntajes de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) en pacientes con hepatitis C crónica sometidos a la terapia antiviral doble y triple y analizar los posibles factores relacionados con la CVRS. **Método:** La CVRS fue evaluada utilizando el *Short Form 36* y el *Chronic Liver Disease Questionnaire*, que fueron aplicados antes y en las semanas 4, 12 y 16 de tratamiento, en 32 pacientes divididos en 2 grupos: terapia doble con interferón pegilado (IFN-PEG) y ribavirina, y triple con IFN-PEG, ribavirina y telaprevir. **Resultados:** La reducción de la CVRS fue mayor en pacientes en terapia triple cuando comparados con los tratados con dos drogas, siendo el momento más crítico la 12ª semana en ambos grupos. Después de la retirada del telaprevir, el grupo de terapia triple mejoró de modo significativo los puntajes de CVRS. Ansiedad y depresión en el pre tratamiento, situación de empleo y raza se mostraron relacionados con la reducción de la CVRS. **Conclusión:** Pacientes sometidos a la terapia doble y triple presentan reducción de los índices de CVRS, pero la adición del telaprevir les proporciona una caída más expresiva.

DESCRIPTORES

Hepatitis C; Calidad de Vida; Terapia Combinada; Ribavirina; El Interferones; Inhibidores de Proteasas.

REFERÊNCIAS

1. Mohd Hanafiah K1, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
2. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):553-62.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):45-57.
4. Younossi ZM, Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Henry L, Hunt S. The impact of chronic hepatitis C on resource utilisation and in-patient mortality for medicare beneficiaries between 2005 to 2010. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(9):1065-75.
5. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Jacobson IM, Gane E, Nelson D, et al. Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C patients with cirrhosis treated with sofosbuvir containing regimens. *Hepatology*. 2014;59(6):2161-9.
6. Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. Peg-interferon plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: a meta-analysis on the role of response predictors. *Plos One* [Internet]. 2014 [cited 205 Apr 15];9(4):e94542. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3984165/>
7. Cooper C, Lester R, Thorlund K, Druyts E, El Khoury AC, Yaya S, et al. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. *QJM*. 2013;106(2):153-63.
8. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J Gastroenterol*. 2013;9(4):8963-73.
9. Patel AV, Wade JB, Thacker LR, Sterling RK, Siddiqui MS, Stravitz RT, et al. Cognitive reserve is a determinant of health-related quality of life in patients with cirrhosis, independent of covert hepatic encephalopathy and model for end-stage liver disease score. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):987-91.
10. Werkgartner G, Wagner D, Manhal S, Fahrleitner-Pammer A, Mischinger HJ, Wagner M, et al. Long-term quality of life of liver transplant recipients beyond 60 years of age. *Age (Dordr)*. 2013;35(6):2485-92.
11. Thiele M, Askgard G, Timm HB, Hamberg O, Gluud LL. Predictors of health-related quality of life in outpatients with cirrhosis: results from a prospective cohort. *Hepat Res Treat*. 2013;2013:479639. doi: 10.1155/2013/479639.
12. Chang SC, Yang SS, Chang CC, Lin CC, Chung YC, Li TC. Assessment of health-related quality of life in antiviral-treated Taiwanese chronic hepatitis C patients using SF-36 and CLDQ. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:97.
13. Whiteley D, Elliott L, Cunningham-Burley S, Whittaker A. Health-related quality of life for individuals with hepatitis C: a narrative review. *Int J Drug Policy*. 2015;26(10):936-49.
14. Brasil. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância à Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Brasília; 2011.
15. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia CJ, Pereira WAB. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of hospital anxiety and depression scale (HAD). *Rev Saúde Pública*. 1995;29(5):355-63.
16. Treanor C, Donnelly M. A methodological review of the Short Form Health Survey 36 (SF-36) and its derivatives among breast cancer survivors. *Qual Life Res*. 2015;24(2):339-62.
17. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Q. 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):143-50.
18. Mucci S, Citero VA, Gonzalez AM, Marco MA, Nogueira-Martins LA. Cross-cultural adaptation on the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) to the Brazilian population. *Cad Saúde Pública*, 2010;26(1):199-205.
19. Larrey D, Ripault MP, Pageaux GP. Patient adherence issues in the treatment of hepatitis C. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:763-73.
20. Evon DM, Golin CE, Fried MW, Keefe FJ. Chronic hepatitis C and antiviral treatment regimens: where can psychology contribute? *J Consult Clin Psychol*. 2013;81(2):361-74.
21. Conversano C, Carmassi C, Carlini M, Casu G, Gremigni P, Dell'Osso L. Interferon α therapy in patients with chronic hepatitis C infection: quality of life and depression. *Hematol Rep*. 2015;7(1):5632.
22. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis*. 2015;15:19.

23. Linas BP, Barter DM, Leff JA, Assoumou SA, Salomon JA, Weinstein MC, et al. The hepatitis C cascade of care: identifying priorities to improve clinical outcomes. *PLoS One*. 2014;9(5):e97317.
24. Mathes T, Antoine SL, Pieper D. Factors influencing adherence in Hepatitis-C infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014;14:203.
25. Tamori A, Kioka K, Sakaguchi H, Enomoto M, Hai H, Kawamura E, et al. Effects on anemia of drug adjustment in patients with chronic hepatitis C during telaprevir-combined therapy. *Ann Hepatol*. 2015;14(1):28-35.
26. Colombo M, Fernández I, Abdurakhmanov D, Ferreira PA, Strasser SI, Urbanek P, et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut*. 2014;63(7):1150-8.
27. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, et al. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol*. 2015;62(2):286-93.
28. Daltro-Oliveira R1, Morais-de-Jesus M, Pettersen KM, Paraná R, Quarantini LC. Impact of sustained virologic response on quality of life in chronic HVC carriers. *Ann Hepatol*. 2013;12(3):399-407.
29. Sievert W, Razavi H, Estes C, Thompson AJ, Zekry A, Roberts SK, et al. Enhanced antiviral treatment efficacy and uptake in preventing the rising burden of hepatitis C-related liver disease and costs in Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29 Suppl 1:1-9.
30. Ford N, Swan T, Beyer P, Hirschschall G, Easterbrook P, Wiktor S. Simplification of antiviral hepatitis C virus therapy to support expanded access in resource-limited settings. *J Hepatol*. 2014;61(1):132-8.